

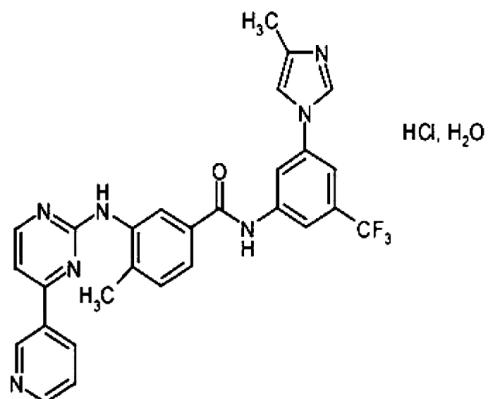
## โรคและยาใหม่

### Nilotinib

ศุภลักษณ์ นันทมงคล, ภ.บ., ภ.ม.\*

#### ข้อมูลทั่วไป

ชื่อสามัญ:	Nilotinib
ชื่อพ้อง:	AMN 107
ชื่อการค้า:	Tasigna®
ผู้ผลิต:	Novartis Pharma Stein AG ประเทศ Switzerland
ผู้นำเข้ามาในประเทศไทย:	Novartis (Thailand)
ผู้แทนจำหน่าย:	Zeullig Pharma LTD.
Pregnancy Category: <sup>1</sup>	Class D
เคมีและสูตรโครงสร้าง (รูป 1):	$C_{28}H_{22}F_3N_7O.HCl.H_2O$ N-[3-[3-(1H-imidazolyl) propoxy] phenyl]-4-methyl-3[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl] amino] benzamide. Nilotinib base (as hydrochloride, monohydrate)



รูป 1 โครงสร้างทางเคมีของยา nilotinib<sup>1,2</sup>

\*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

**รูปแบบยา:** เป็นยารับประทานความแรงยาเม็ดละ 200 มิลลิกรัม ลักษณะของยาเป็นแคปซูลทึบแสง สีเหลืองอ่อน มีตัวอักษร “NVR” และ “TKI” สีแดงอยู่บนแคปซูล ผงยาที่บรรจุในแคปซูลมีสีขาวถึงสีเหลืองอ่อน

### เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic)<sup>3-5</sup>

Nilotinib ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ABL tyrosine kinase ของ BCR-ABL oncoprotein ทั้งในกลุ่มเซลล์และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดที่มี Philadelphia chromosome โดยยา nilotinib มีความสามารถในการจับกับ ATP-binding site สูง ฤทธิ์ดังกล่าวทำให้เกิดฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะในการเพิ่มจำนวนเซลล์ และทำให้เกิดการตายของเซลล์ (apoptosis) ในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมี Philadelphia chromosome ในผู้ป่วย CML

### เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic)<sup>1,2,6</sup>

ระดับยาในพลาスマ การดูดซึมของเพิ่มขึ้นแบบไม่เป็นเส้นตรง ระดับยาถึงสภาวะคงที่ (steady state) ที่ระยะเวลา 8 วัน

**การดูดซึมของยา (Absorption)** ระดับยา nilotinib ถูกดูดซึมถึงระดับสูงสุดภายใน 3 ชั่วโมง หลังรับประทานยา มีชีวประโยชน์ (bioavailability) ประมาณร้อยละ 30 อาหารทำให้ค่าชีวประโยชน์เพิ่มขึ้น จึงไม่ควรรับประทานยา nilotinib พร้อมอาหาร ควรรับประทานยา nilotinib ก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง หรือหลังอาหาร 2 ชั่วโมง

**การกระจายของยา (Distribution)** ยา nilotinib จับกับโปรตีนในพลาスマได้ประมาณร้อยละ 98

**การเปลี่ยนแปลงของยา** ยา nilotinib ส่วนใหญ่ถูกเมtabolise (metabolise) ที่ตับ โดยอาศัย cytochrome P450 ชนิด CYP3A4 กระบวนการ

เปลี่ยนแปลงยาหลักๆ คือ oxidation และ hydroxylation โดยยา nilotinib เป็นสารประกอบหลักอยู่ในเซรัม (serum) และไม่มีสารเมtabolite (metabolite) ของยา nilotinib ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

**การกำจัดออกของยา (Elimination)** ยา nilotinib มีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดออกจากร่างกายประมาณ 17 ชั่วโมง ถูกขับออกทางอุจจาระมากกว่าร้อยละ 90 ของขนาดยาที่ได้รับ โดยเป็นตัวยาหลักที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงร้อยละ 69 ของขนาดยาที่ได้รับ

**ผู้ป่วยสูงอายุ** เปรียบเทียบกับผู้ป่วยทั่วไปพบความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญ สำหรับความปลอดภัยและประสิทธิผล

**หญิงมีครรภ์หรือให้หนมบุตร** ยา nilotinib จัดอยู่ใน Class D พบว่า ยาเป็นพิษต่อตัวอ่อน (embryo) แต่ไม่ทำให้พิการ จึงไม่ควรใช้ในหญิงมีครรภ์ในระหว่างการใช้ยา nilotinib ในผู้หญิง แนะนำให้ใช้ยาคุมกำเนิด และยังไม่มีข้อมูลว่า มีการหลั่งของยาออกทางน้ำนมหรือไม่ เพราะฉะนั้น “ไม่ควรให้หนมบุตรในระหว่างการใช้ยา nilotinib”

**ผู้ป่วยเด็ก** ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา nilotinib ในเด็ก

**ผู้ป่วยตับทำงานไม่ปกติ** ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคตับ

**ผู้ป่วยไตบกพร่อง** เนื่องจากยา nilotinib และสารเมtaboliteไม่มีการขับออกทางไต จึงไม่มีการลดลงของการกำจัดล้างร่างกายทั้งหมด (total body clearance; CL) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

### ข้อบ่งใช้และขนาดใช้<sup>1,2,6</sup>

**ข้อบ่งใช้** ยา nilotinib “ได้รับการรับรองโดยองค์กรอาหารและยาของประเทศไทยและ米ริกา (US FDA) และได้รับการรับรองโดยองค์กรอาหาร

และประเทศไทย ให้ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรัง ชนิดไม่มีอลอยด์ (chronic myelogenous leukemia; CML) ซึ่งมี Philadelphia chromosome ในระยะ chronic phase (CP) และ accelerated phase (AP) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีการตือยาหรือไม่ทนต่อการรักษาด้วยยา imatinib แล้ว (resistance หรือ intolerance)

ขนาดใช้ ขนาดยาที่แนะนำ คือ 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ห่างกัน 12 ชั่วโมง ควรกลืนยาทั้งเม็ดพร้อมน้ำเปล่า ไม่ควรรับประทานพร้อมอาหาร ควรรับประทานยา ก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง หรือรับประทานหลังอาหารอย่างน้อย 2 ชั่วโมง

#### การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกของยา nilotinib ในการรักษาโรค CML มีหลายการศึกษาด้วยกันเป็นการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาในการรักษาและแสดงถึงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

การศึกษาที่ 1<sup>7</sup> เป็นการศึกษาขนาดยาในผู้ป่วย CML ที่ดื้อต่อยา imatinib (imatinib-resistant CML) ในระยะ chronic, acerelated, และ blast crisis phases โดยให้ยาในขนาด ต่างๆ กัน คือ 50, 100, 200, 400, 600, 800, และ 1200 มิลลิกรัม/วัน แก่ผู้ป่วย พบร่วมกันว่า ขนาดยาที่ไม่เป็นพิษ คือ 600 มิลลิกรัม/วัน และขนาดยาสูงสุด (maximum dose) ที่ผู้ป่วยสามารถได้ คือ 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง การศึกษานี้ พบร่วมกันว่า การใช้ยาที่ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จะมีประสิทธิภาพการรักษาเท่ากับยา imatinib และมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วย

การศึกษาที่ 2<sup>1</sup> เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยระยะ chronic phase (CP) CML ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา imatinib จำนวน 280 ราย ใช้ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน พบร่วมกันว่า คือร้อยละ 48 (134 ราย) ผลตรวจทางคลินิก พบร่วมกันว่า ตอบสนอง cytogenetic ที่สำคัญ (major cytogenetic response; MCyR) ตรวจพบ Philadelphia chromosome ร้อยละ 0-35 ในไขกระดูก และร้อยละ 31 (88 ราย) ผลตรวจทางคลินิก พบร่วมกันว่า ตอบสนอง cytogenetic ที่สมบูรณ์ (complete cytogenetic response; CCyR) คือตรวจไม่พบ Philadelphia chromosome ในไขกระดูก

ผลการศึกษานี้ พบร่วมกันว่า มีผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตอย่างน้อย 95% ที่ 12 เดือน

การศึกษาที่ 3<sup>1</sup> เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยระยะ accelerated phase (AP) CML ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วย imatinib จำนวน 119 ราย มีการติดตามผู้ป่วยทุก 6 เดือน พบร่วมกันว่า ตอบสนองต่อยา คือ ร้อยละ 26 (31 ราย) ผลตรวจทางคลินิกพบร่วมกันว่า ตรวจพบการตอบสนองทางโลหิตวิทยาที่สมบูรณ์ (complete hematologic response; CHR) ผลการตรวจเลือด พบร่วมกันว่า ระดับเม็ดเลือดขาวอยู่ในระดับปกติ และผลการตรวจร่างกายตับและม้ามที่โดย ประมาณ ร้อยละ 29 (35 ราย) ผลตรวจทางคลินิกพบร่วมกันว่า ตอบสนองแบบ MCyR ร้อยละ 16 (19 ราย) และผลตรวจทางคลินิกพบร่วมกันว่า ตอบสนองแบบ CCyR

ผลการศึกษา พบร่วมกันว่า มีผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิต ร้อยละ 79 ที่ 1 ปี

การศึกษาที่ 4<sup>2</sup> ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) study ศึกษาประสิทธิภาพของยาและการทนต่อยาในผู้ป่วยจำนวนมาก 582 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ดื้อยาหรือไม่ทนต่อยา imatinib ผู้ป่วยเหล่านี้ ประกอบด้วยผู้ป่วย CML ทั้ง 3 ระยะ คือ CP phase 447 ราย AP phase 62 ราย และ BP phase 73 ราย ใช้ขนาดยา 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

ที่ระยะเวลา 77 วัน พนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างอ่อนถึงปานกลาง ในผู้ป่วยจำนวน 536 ราย มีผู้ป่วย 7 รายหยุดยาเนื่องจากอาการดังกล่าว พบผู้ป่วยเสียชีวิต 15 ราย ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยในระยะ BP phase โดยสาเหตุที่พบมากที่สุด คือ เลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) และสาเหตุที่ผู้ป่วยในระยะ CP phase และ AP phase เสียชีวิต คือ มีความก้าวหน้าของโรค CML และการติดเชื้อ

### อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา<sup>1,2,8</sup>

1. อาการข้างเคียงที่ไม่เกี่ยวกับระบบโลหิตวิทยา ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ผื่นแพ้ คัน คลื่นไส้ เหนือยล้า ปวดศีรษะ ห้องผูกหรือห้องเสีย โดยส่วนใหญ่ เกิดอาการอย่างอ่อนถึงปานกลาง อาการข้างเคียงที่พบน้อยกว่า ได้แก่ ปวดกระดูก ปวดข้อ และ กล้ามเนื้อเกร็ง

2. อาการข้างเคียงทางระบบโลหิตวิทยา ได้แก่ เกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 27) เม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 15) โลหิตจาง (ร้อยละ 13) มีน้ำในเยื่อหุ้ม ปอดและเยื่อหุ้มหัวใจ รวมถึงภาวะบวม (ร้อยละ 1) ภาวะหัวใจล้มเหลว (ร้อยละ 1) เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (ร้อยละ 3) และเลือดออกในระบบประสาทส่วนกลาง (ร้อยละ 1)

3. การกดไขกระดูก (Myelosuppression) เป็นผลข้างเคียงที่ทำให้ต้องหยุดยา nilotinib

### อันตรกิริยาระหว่างยา<sup>1,2,9</sup>

1. ยาที่อาจทำให้ระดับยา nilotinib ในพลาスマเพิ่มขึ้น เนื่องจากยา nilotinib เป็น competitive inhibitor ของ cytochrome P450 ชนิด CYP3A4 ทำให้ความเข้มข้นของยา nilotinib ในเลือดเพิ่มขึ้น เช่น ยา ketoconazole, itaconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefezodone,

nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, และ voriconazole เป็นต้น

2. ยาที่อาจทำให้ระดับยา nilotinib ในพลาスマลดลง ยาที่มีฤทธิ์เป็น CYP3A4 inducer จะทำให้ระดับยา nilotinib ในพลาスマลดลง ได้แก่ ยา dexamethazole, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, rifabutin, rifapentine, และ phenobarbital เป็นต้น

### ข้อควรระวังในการใช้ยา<sup>1,6,10</sup>

ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังต่อไปนี้

1. QT Prolongation และ Sudden Death ไม่ควรใช้ nilotinib ในผู้ป่วยที่มีระดับโภตสารเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) ระดับแมgnenii เชี่ยมในเลือดต่ำ (hypomagnecemia) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะ long QT syndrome ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีฤทธิ์ยั่งยืน เช่น CYP3A4 อย่างแรง ควรวัดคลื่นหัวใจ (ECG) ก่อนเริ่มใช้ยา หลังได้รับยา 7 วัน และตรวจเป็นระยะหลังจากนั้น และควรระมัดระวังเมื่อมีการปรับขนาดยา

2. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง เนื่องจาก nilotinib มีขั้นตอนการเมtabolism ส่วนใหญ่ผ่านตับ โดยอาศัยเอนไซม์ CYP3A4 ดังนั้น จึงควรระวังการใช้ยาในผู้ป่วยตับบกพร่อง

3. ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคตับอ่อนอักเสบ ควรใช้ยาอย่างระวัง เพราะการใช้ยา nilotinib ทำให้เอนไซม์ lipase สูงขึ้น

### บทสรุป

Nilotinib เป็น second generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (second-line drug) ในการรักษาผู้ป่วย CML ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา imatinib โดยคณะกรรมการอาหารและยา

รับรองให้ใช้กับผู้ป่วยในระยะ chronic phase และ accelerated phase โดยมีผลการรักษาที่ได้ผลชัดเจน ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตมากขึ้น แต่เนื่องจากยา nilotinib เป็น competitive inhibitor ของ

cytochrome P450 ชนิด CYP3A4 ดังนั้น จึงต้องระวังปฏิกริยาระหว่างยาเมื่อใช้ nilotinib ร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อ CYP3A4 โดยเฉพาะยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งoenzyme CYP3A4

#### เอกสารอ้างอิง

1. Jarkowski A, Sweeney RP. Nilotinib: a new tyrosine inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Pharmacotherapy* 2008; 28(11): 1374-82
2. Deremer DL, Ustun C, Natajan K. Nilotinib: A Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia. *Clinical Therapeutic* 2008; 30: 1956-75
3. Nilotinib Cancer Institute. Definition of nilotinib. Available at: <http://www.cancer.gov/drugdictionary/?CdrID=435988> Accessed Nov 3, 2009.
4. Nilotinib. Available at: <http://en.wikipedia.org/wiki/Nilotinib> Accessed Dec 3, 2009.
5. Nilotinib Information. Nilotinib-Chemotherapy agent. Available at: <http://www.nilotinib.org/>,
6. National Cancer Institute. FDA Approve for Nilotinib. Available at : <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-nilotinib> Accessed Dec 7, 2009.
7. Kim TD, Dorken B, Coutre PL. Nilotinib for the treatment for chronic myeloid leukemia. *Expert Reviews* 2008: 29-36
8. Medline Plus. Nilotinib. Available at : <http://www.nlm.nih.gov/mediplus/druginfo/meds/a608002.html>. Accessed Nov 3 Accessed Dec 3, 2009.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Myelogenous Leukemia V3. 2008.
10. The Leukemia & Lymphoma Society. Chronic Myelogenous Leukemia. Available at : <http://www.leukemia-lymphoma.org> Accessed Dec 7, 2009.

Accessed Dec 3, 2009.