NOVARTIS

تاسيجنا®

التركيب
المادة الفعالة: نيلوتينيب على هيئة نيلوتينيب هيدروكلوريد مونوهيدرات.

السواغات: سواغات لعمل كبسولات.
كبسولات صلبة ١٥٠ مجم
محتويات الكبسولة: لاكتوز مونوهيدرات؛ كروسبوفيدون؛ بولوكسامر ١٨٨؛ سيليكا غروانية لامائية/ ثاني أكسيد السيليكون الغرواني؛ ستيارات ماغنسيوم.
غلاف الكبسولة: جيلاتين؛ ثاني أكسيد التيتانيوم (E 171)؛ أكسيد الحديد الأحمر (E 172)، أكسيد الحديد الأصفر (E 172).
حبر الطباعة: أكسيد الحديد الأسود (E 172).

كبسولات صلبة ٢٠٠ مجم
محتويات الكبسولة: لاكتوز مونوهيدرات؛ كروسبوفيدون؛ بولوكسامر ١٨٨؛ سيليكا غروانية لامائية/ ثاني أكسيد السيليكون الغرواني؛ ستيارات ماغنسيوم.
غلاف الكبسولة: جيلاتين؛ ثاني أكسيد التيتانيوم (E 171)؛ أكسيد الحديد الأصفر (E 172).
حبر الطباعة: أكسيد الحديد الأحمر (E 172)

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة
كبسولات تحتوي على ١٥٠ مجم نيلوتينيب (في شكل هيدروكلوريد، مونوهيدرات):
مسحوق أبيض إلى مائل للاصفرار في كبسولات جيلاتينية صلبة ذات لون أحمر معتم، بالمقاس ١، مطبوع عليها باللون الأسود بشكل محوري الحروف "NVR/BCR".

كبسولات تحتوي على ٢٠٠ مجم نيلوتينيب (في شكل هيدروكلوريد، مونوهيدرات):
مسحوق أبيض إلى مائل للاصفرار في كبسولات جيلاتينية صلبة ذات لون أصفر فاتح، بالمقاس صفر، مطبوع عليها باللون الأحمر بشكل محوري الحروف "NVR/TKI".

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات الممكنة
- الخط العلاجي الأول للمرضى البالغين الذين لديهم لوكيميا نخاعية مزمنة موجبة تجاه كروموسوم فيلادلفيا (Ph+ CML) في الطور المزمن
- علاج اللوكيميا النخاعية المزمنة الموجبة تجاه كروموسوم فيلادلفيا (Ph+ CML) في الطور المزمن أو المتسارع في المرضى المقاومين لإيماتينيب، أو الذين تعرَّضوا لسُمية ملموسة أثناء العلاج بإيماتينيب.

الجرعة/ طريقة الاستعمال
يجب بدء العلاج بواسطة طبيب خبير في علاج مرضى اللوكيميا النخاعية المزمنة (CML).
يؤخذ تاسيجنا مرتين يومياً، بفارق ١٢ ساعة تقريباً. لا ينبغي تناول أي طعام لمدة ساعتين على الأقل قبل تناول الجرعة، ولمدة ساعة واحدة على الأقل بعد تناول الجرعة (انظر "**التآثرات**").
يجب أن تُبلَع الكبسولات صحيحة مع الماء، ولا ينبغي مضغها أو استحلابها، ولا ينبغي فتحها.

في المرضى غير القادرين على بلع الكبسولات، يمكن نشر محتويات كل كبسولة في ملعقة صغيرة من صلصة التفاح (التفاح المهروس) وتؤخذ فوراً. لا ينبغي استعمال أكثر من ملعقة واحدة صغيرة من صلصة التفاح ولا ينبغي استعمال أي طعام آخر غير صلصة التفاح.
يجب غسل اليدين بعد ملامسة الكبسولات. يجب توخي الحذر حتى لا يتم استنشاق أي مسحوق من الكبسولات (مثلاً في حالة تلف إحدى الكبسولات) كذلك يجب عدم السماح للمسحوق بأن يلامس الجلد أو الأغشية المخاطية. في حالة ملامسة الجلد، يتم غسله بالصابون والماء. في حالة ملامسة العينين، يتم غسلهما بالماء. إذا حدث تناثر لأي جزء من المسحوق الموجود في الكبسولة، يجب مسحه باستخدام قفازات وفوطة مبللة مخصصة للاستعمال مرة واحدة، ويتم التخلص منها بشكل صحيح في وعاء مغلق بإحكام.

الخط العلاجي الأول للطور المزمن من اللوكيميا النخاعية المزمنة الموجبة تجاه كروموسوم فيلادلفيا (Ph+ CML)
الجرعة الموصى بها من تاسيجنا هي ٣٠٠ مجم مرتين يومياً. يجب الاستمرار في العلاج طالما أن المريض مستمر في الاستفادة منه.

مقاومة أو عدم تحمُّل علاج سابق باستخدام إيماتينيب (الطور المزمن من Ph+ CML والطور المتسارع من CML)
الجرعة الموصى بها من تاسيجنا هي ٤٠٠ مجم مرتين يومياً. يجب الاستمرار في العلاج طالما أن المريض مستمر في الاستفادة منه.

توصيات خاصة بالمراقبة
يوصَى بإجراء رسم قلب كهربي (ECG) عند خط البداية قبل بدء استعمال تاسيجنا. يتم تكرار رسم القلب الكهربي (ECG) بعد ٧ أيام، وبحسب ما تستدعيه الحالة الإكلينيكية. يجب تصحيح نقص بوتاسيوم الدم ونقص ماغنسيوم الدم قبل إعطاء تاسيجنا. يجب مراقبة مستويات البوتاسيوم والماغنسيوم في الدم بصفة منتظمة أثناء العلاج، لا سيما في المرضى الذين لديهم مخاطرة عالية باختلال مستويات هذه الإلكتروليتات (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**").
نظراً لإمكانية حدوث متلازمة انحلال الورم (TLS)، يوصَى بتقديم الإرواء المناسب، وتصحيح المستويات المرتفعة من حمض البوليك قبل بدء استعمال تاسيجنا.

تعديل الجرعة بسبب السُمية
الطور المزمن (CP): إذا حدثت سُمية متعلقة بالدم (ANC < ١,٠×١٠^{٩}/ لتر و/ أو عدد الصفيحات < ٥٠×١٠^{٩}/ لتر)، يجب وقف استعمال تاسيجنا بصفة مؤقتة، ثم يُستأنف العلاج بالجرعة الأصلية خلال أسبوعين من تعافي تكوين خلايا الدم. إذا ظلت المستويات منخفضة، يجب التفكير في إكمال العلاج بجرعة مخفضة ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً.

الطور المتسارع (AP): إذا حدثت سُمية متعلقة بالدم (ANC < ٠,٥×١٠^{٩}/ لتر و/أو عدد الصفيحات < ١٠×١٠^{٩}/ لتر)، يجب وقف استعمال تاسيجنا بصفة مؤقتة، ثم يُستأنف العلاج بالجرعة الأصلية خلال أسبوعين من تعافي تكوين خلايا الدم (ANC > ١,٠×١٠^{٩}/ لتر و/أو عدد الصفيحات > ٢٠×١٠^{٩}/ لتر). إذا ظلت المستويات منخفضة، يجب التفكير في إكمال العلاج بجرعة مخفضة ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً.

إذا حدثت سُمية متوسطة أو شديدة يُعتد بها إكلينيكياً وغير متعلقة بالدم، يجب وقف العلاج؛ ويمكن استئنافه بالجرعة ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً بمجرد زوال السُمية. إذا كان ذلك مناسباً من الناحية الإكلينيكية، يمكن إعادة استعمال الجرعة ٣٠٠ مجم مرتين يومياً (الخط العلاجي الأول للطور المزمن من Ph+ CML) أو ٤٠٠ مجم مرتين يومياً (حالات الطور المزمن من Ph+ CML أو الطور المتسارع من CML التي تُبدي مقاومة أو عدم تحمُّل).

في المرضى الذين تحدث لديهم أثناء العلاج مستويات مرتفعة (الدرجة ٣ أو ٤) من البيليروبين، أو إنزيمات الترانسأمينيز الكبدي، أو لايبيز المصل، يجب خفض الجرعات إلى ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً، أو يوقف استعماله، إلى أن تعود المستويات إلى الدرجة ١ أو أقل (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**").

توصيات خاصة بالجرعة
الأطفال والمراهقون:
لم تُجرَ دراسات عن الأمان والفاعلية في الأطفال والمراهقين تحت ١٨ سنة من العمر. لذلك لا يوصى باستعماله في المرضى تحت ١٨ سنة من العمر.

المرضى المسنون:
حوالي ١٢٪ و ٣٠٪، على الترتيب، من الأشخاص في الدراسات الإكلينيكية (الحالات التي تم تشخيصها حديثاً بأن لديها الطور المزمن من Ph+ CML وحالات الطور المزمن من Ph+ CML والطور المتسارع من CML التي تُبدي مقاومة أو عدم تحمُّل) كانوا يبلغون من العمر ٦٥ سنة أو أكثر. لا يلزم إجراء أي تعديلات خاصة بالجرعة في المرضى فوق ٦٥ سنة من العمر.

مرضى الضعف الكلوي:
لم تُجرَ دراسات إكلينيكية في مرضى الضعف الكلوي.
يتم إخراج نيلوتينيب ومئيضاته بدرجة ضئيلة عن طريق الكلى، لذلك من غير المتوقع أن ينخفض إجمالي التصفية من الجسم في مرضى الضعف الكلوي. لا يلزم تعديل الجرعة في مرضى الضعف الكلوي.

مرضى الضعف الكبدي:
تتأثر معايير الحرائك الدوائية لنيلوتينيب بدرجة متوسطة في مرضى الضعف الكبدي الطفيف إلى الشديد. لا يُعتبر تعديل الجرعة ضرورياً في مرضى الضعف الكبدي. غير أنه يجب توخي الحذر عند علاج هؤلاء المرضى (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**"). لا يوصى باستعمال الدواء في المرضى الذين لديهم ارتفاع في إنزيمات الترانسأمينيز بمقدار ٢,٥ ضعف الطبيعي، أو ارتفاع في البيليروبين بمقدار ١,٥ ضعف الطبيعي.
يجب قياس مستويات اللايبيز في المصل مرة كل شهر، أو بحسب ما تستدعيه الحالة الإكلينيكية (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**").

موانع الاستعمال
الحساسية المفرطة لنيلوتينيب أو لأي من السواغات.

التحذيرات والاحتياطات
خمود النخاع العظمي
كثيراً ما يصاحب استعمال تاسيجنا حدوث نقص في الصفيحات الدموية، ونقص في خلايا الدم المتعادلة، وفقر دم (أنيميا)، (بالدرجة ٣/٤ بحسب NCI CTC)، وهذا يحدث بمعدل أكثر تكراراً في المرضى الذين لديهم الطور المتسارع من CML عمن لديهم الطور المزمن من CML. يجب إجراء عد كامل للدم كل أسبوعين خلال أول شهرين من العلاج، ثم كل شهر بعد ذلك، أو طبقاً لما تستدعيه الحالة الإكلينيكية. يمكن السيطرة على خمود النخاع العظمي بوقف العلاج مؤقتاً (انظر "**الجرعة/ طريقة الاستعمال**").

الكبد والبنكرياس
يجب قياس مستويات الترانسأمينيز الكبدي، والبيليروبين، ولايبيز المصل، وأمايليز المصل، مرة كل شهر، أو بشكل أكثر تكراراً إذا كانت الحالة الإكلينيكية تستدعي ذلك.
شوهد ارتفاع لايبيز المصل. يجب توخي الحذر في المرضى الذين لديهم تاريخ سابق عن التهاب البنكرياس. إذا كان ارتفاع لايبيز المصل مصحوباً بأعراض بطنية، يجب وقف العلاج واتخاذ الإجراءات التشخيصية المناسبة لاستبعاد وجود التهاب في البنكرياس.

الاضطرابات القلبية
توحي البيانات في زجاجيات المختبر بأن نيلوتينيب قد يؤدي إلى إطالة الفترة QT. يبلغ متوسط إطالة الفترة QTcF ٧ مللي ثانية في الأشخاص الأصحاء. في الدراسات الإكلينيكية، كان متوسط إطالة الفترة QTcF في المرضى عند حالة الثبات بالمقارنة مع خط البداية يتراوح من ٥ مللي ثانية إلى ٨ مللي ثانية. في الدراسة من المرحلة ٢ لمرضى CML في الطور المزمن والمتسارع الذين لديهم مقاومة أو عدم تحمُّل لإيماتينيب، ويستعملون نيلوتينيب ٤٠٠ مجم مرتين يومياً، شوهدت فترة QTcF > ٥٠٠ مللي ثانية في ٤ مرضى. لم تُشاهَد أي حالات من التواء القمم.

قد تحدث إطالة ملموسة في الفترة QT عند تناول تاسيجنا مع الطعام، و/ أو المثبطات القوية لإنزيم CYP3A4، و/أو المستحضرات الدوائية القادرة على إطالة QT. لذلك يجب تجنب تناوله مع الطعام، كما يجب تجنب استعماله بالتزامن مع المثبطات القوية لإنزيم CYP3A4، و/أو المستحضرات الدوائية القادرة على إطالة QT (انظر "**التآثرات**"). قد يؤدي نقص بوتاسيوم الدم ونقص ماغنسيوم الدم إلى اشتداد هذا التأثير. يجب علاج نقص بوتاسيوم الدم أو نقص ماغنسيوم الدم قبل استعمال تاسيجنا.
يجب توخي الحذر عند استعمال تاسيجنا في المرضى الذين لديهم إطالة في الفترة QTc أو الذين لديهم قابلية لحدوث ذلك. ويشمل ذلك المرضى الذين لديهم متلازمة إطالة الفترة QT، والمرض القلبي الشديد أو غير المنضبط، ويشمل ذلك الاحتشاء الحديث لعضلة القلب، أو الفشل القلبي الاحتقاني، أو الذبحة غير المستقرة، أو البطء القلبي الشديد. يجب تجنب الاستعمال المتزامن للأدوية المضادة لاضطرابات النظم القلبي (مثل أميودارون، ديسوبيراميد، بروكيناميد، كينيدين، سوتالول)، والمستحضرات الدوائية الأخرى التي قد تُطيل الفترة QT (مثل كلوروكين، هالوفانترين، كلاريثرومايسين، هالوبيريدول، موكسيفلوكساسين، ميثادون، بيبريديل، بيموزيد).
في الدراسات الإكلينيكية، تم استبعاد المرضى الذين لديهم مرض قلبي غير منضبط أو يُعتد به إكلينيكياً (مثلاً في شكل ذبحة غير مستقرة، أو فشل قلبي احتقاني، أو بطء قلبي يُعتد به إكلينيكياً، أو احتشاء حديث في عضلة القلب)، وبالتالي لا توجد بيانات متاحة عن هؤلاء المرضى. لا ينبغي استعمال نيلوتينيب في المرضى الذين لديهم مرض قلبي شديد إلا بعد التقييم الدقيق للنسبة بين المخاطر والفوائد.

الوفاة القلبية المفاجئة
في الدراسات الإكلينيكية، تم الإبلاغ عن حالات غير شائعة (٠,١٪ إلى ١٪) من الوفاة القلبية المفاجئة في المرضى الذين لديهم تاريخ عن مرض قلبي، أو عوامل مخاطرة قلبية يُعتد بها. في كثير من الأحيان، كانت هناك أيضاً أمراض مصاحبة للمرض الخبيث الأصلي، وكانت هناك أدوية إضافية. كذلك فإن عيوب إعادة الاستقطاب البطيني قد تكون من العوامل المساهمة. لم يتم الإبلاغ عن أي حالات من الوفاة المفاجئة في الدراسة من المرحلة ٣ في المرضى الذين تم تشخيصهم حديثاً بأن لديهم الطور المزمن من Ph+ CML. بناء على خبرة ما بعد التسويق، يُقدَّر معدل حدوث الوفاة القلبية المفاجئة بالنسبة ٠,٠٢٪ لكل مريض- سنة.

الاستئصال الكامل للمعدة
قد ينخفض التوافر الحيوي لنيلوتينيب في المرضى الذين لديهم استئصال كامل للمعدة (انظر "**الحرائك الدوائية**"). يجب إجراء المتابعة بشكل أكثر تكراراً في هؤلاء المرضى.

متلازمة انحلال الورم (TLS)
تم الإبلاغ عن حالات من متلازمة انحلال الورم (TLS) في المرضى الذين يتلقون تاسيجنا. يجب الاعتناء بإعطاء سوائل كافية، وقياس مستويات حمض البوليك قبل بدء العلاج (انظر "**الجرعة/ طريقة الاستعمال**").

اللاكتوز
تحتوي الكبسولات على لاكتوز، وبالتالي لا يوصى بإعطاء تاسيجنا للمرضى الذين لديهم مشاكل وراثية نادرة متعلقة بعدم تحمُّل الجالاكتوز، أو النقص الشديد في إنزيم اللاكتيز، أو سوء امتصاص الجلوكوز والجالاكتوز.

التآثرات
الأدوية التي قد ترفع تركيزات نيلوتينيب في المصل
يؤيض نيلوتينيب بواسطة CYP3A4 في الكبد، وهو أيضاً ركيزة للمضخة الهروبية لأدوية متعددة، P- جلايكوبروتين (Pgp).
عند إعطاء نيلوتينيب بالاشتراك مع أحد ركائز وأحد مثبطات Pgp و CYP3A4، زادت AUC الخاصة بنيلوتينيب بنسبة ١٨-٤٠٪.
زاد التوافر الحيوي لنيلوتينيب ٣ أضعاف في الأشخاص الأصحاء عند إعطاء نيلوتينيب بالاشتراك مع كيتوكونازول وهو مثبط قوي لإنزيم CYP3A4. لذلك يجب تجنب الاستعمال المتزامن مع كيتوكونازول أو غيره من المثبطات القوية لإنزيم CYP3A4 (مثل إيتراكونازول، فوريكونازول، كلاريثرومايسين، ريتونافير، وسائر مثبطات البروتياز). يجب التفكير في أدوية مصاحبة بديلة يكون تأثيرها المثبط لإنزيم CYP3A4 منعدماً أو طفيفاً. أدى تناول تاسيجنا مع عصير الجريب فروت إلى زيادة ٦٠٪ في C_{max} وزيادة ٢٩٪ في AUC الخاصة بنيلوتينيب.

الأدوية التي قد تخفض تركيزات نيلوتينيب في المصل
قد يؤدي إعطاء تاسيجنا بالتزامن مع المحرضات القوية لإنزيم CYP3A4 (مثل ريفامبيسين، كاربامازيبين، فينوباربيتال، فينيتوين، عُشبة سان جون) إلى خفض التعرض لنيلوتينيب. أدى إعطاء نيلوتينيب بالتزامن مع ريفامبيسين إلى انخفاض ٤,٨٤ أضعاف في التعرض الجهازي (AUC) الخاص بنيلوتينيب، وانخفاض ٢,٨٦ أضعاف في C_{max} الخاص بنيلوتينيب. في المرضى الذين يستعملون تاسيجنا ويوصَى بإعطائهم محرضات CYP3A4، يجب اختيار مستحضرات دوائية بديلة أقل قدرة على تحريض CYP3A4.

مضادات الحموضة، مثبطات ضخ البروتونات:
نيلوتينيب له ذوبانية معتمدة على الأس الهيدروجيني (pH)، حيث تنخفض الذوبانية مع المستويات الأعلى من pH. حدث انخفاض ٣٤٪ في التوافر الحيوي لنيلوتينيب ($AUC_{0-\infty}$) عقب إعطاء ٤٠ مجم إيزوميبرازول مرة واحدة يومياً لمدة ٥ أيام. يمكن استعمال تاسيجنا بالتزامن مع إيزوميبرازول أو غيره من مثبطات مضخة البروتونات حسب اللازم.
لم يُشاهَد أي تغير يُعتد به في الحرائك الدوائية لنيلوتينيب عندما تم إعطاء تاسيجنا قبل إعطاء فاموتيدين بساعتين أو بعده بـ ١٠ ساعات، وقبل إعطاء أحد مضادات الحموضة (هيدروكسيد ألومنيوم/ هيدروكسيد ماغنسيوم/ سايميثيكون) بساعتين أو بعده بساعتين.

الأدوية التي قد يتغيَّر تركيزها في المصل بواسطة نيلوتينيب
نيلوتينيب هو مثبط تنافسي للإنزيمات CYP3A4 و CYP2C8 و CYP2C9 و CYP2D6 و UGT1A1 في زجاجيات المختبر، وتكون القيمة Ki أقل ما يمكن مع CYP2C9 (Ki = ٠,١٣ ميكرومول). في الأشخاص الأصحاء، لم يوجد دليل على أن التركيزات التي يُعتد بها إكلينيكياً من نيلوتينيب تؤدي إلى تغيير الحرائك الدوائية أو الديناميكا الدوائية لوارفارين، وهو ركيزة حساسة من ركائز CYP2C9. لم تُجرَ دراسات على فينبروكومون أو أسينوكومارول. يجب زيادة مراقبة INR في المرضى الذين يتلقون علاجاً بمركبات الكومارين (ركائز CYP2C9 و CYP3A4). أدى إعطاء جرعة واحدة من تاسيجنا مع ميدازولام في الأشخاص الأصحاء إلى زيادة التعرُّض لميدازولام بنسبة ٣٠٪، غير أن نسبة أيض ١- هيدروكسي- ميدازولام إلى ميدازولام لم تتغير.

التآثرات مع الطعام
لا ينبغي تناول أي طعام لمدة ساعتين على الأقل قبل تناول الجرعة، ولمدة ساعة واحدة على الأقل بعد تناول الجرعة.
يجب تجنب تناول تاسيجنا مع عصير الجريب فروت، ومع الأطعمة الأخرى التي تثبط CYP3A4.

الحمل/ الإرضاع
الحمل
لا توجد بيانات كافية بشأن استعمال تاسيجنا في النساء الحوامل. أظهرت الدراسات في الحيوانات عدم وجود دليل على المسخ، غير أنه قد شوهدت سُمية على المُضغة والجنين مع الجرعات التي سببت أيضاً سُمية للأم (انظر "**البيانات قبل الإكلينيكية**"). لا ينبغي إعطاء تاسيجنا أثناء الحمل إلا إذا كانت هناك ضرورة حتمية. وإذا كان من الضروري استعماله أثناء الحمل يجب إبلاغ المريضة بالمخاطرة الكامنة على الجنين. يجب على المرضى الذكور، والمريضات الإناث القادرات على الإنجاب، استخدام وسيلة فعالة لمنع الحمل أثناء العلاج بتاسيجنا.

الإرضاع
لا يُعرَف ما إذا كان نيلوتينيب يُفرَز في لبن الإنسان. وقد أثبتت الدراسات في الحيوانات أنه يُفرَز في اللبن (انظر "**البيانات قبل الإكلينيكية**"). يجب على النساء اللاتي يستعملن تاسيجنا أن يمتنعن عن الإرضاع، وذلك لأنه لا يمكن استبعاد المخاطرة على الرضيع.

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات
لم تُجرَ دراسات بشأن تأثير نيلوتينيب على القدرة على قيادة السيارة أو تشغيل الآلات. من الممكن حدوث آثار مناوئة - مثل الدوار، والغثيان، والقيء - أثناء العلاج بنيلوتينيب، لذلك يجب توخي الحذر أثناء قيادة السيارة أو تشغيل الآلات.

الآثار المناوئة
الحالات التي تم تشخيصها حديثاً بأن لديها Ph+ CML CP
التفاعلات الدوائية المناوئة (ADRs) التي تصيب الدم تشمل خمود النخاع العظمي مع نقص الصفيحات (١٨٪)، ونقص خلايا الدم المتعادلة (١٥٪)، وفقر الدم (٧٪).
وقد كانت التفاعلات الدوائية المناوئة (ADRs) التي ليس لها علاقة بالدم وتم الإبلاغ عنها بصفة شائعة جداً (≥ ١٠٪) هي الطفح، والحكة، والصداع، والغثيان، والتعب، وسقوط الشعر، والألم العضلي. معظم هذه التفاعلات الدوائية المناوئة (ADRs) كانت طفيفة إلى متوسطة في شدتها (الدرجة ١ أو ٢). وقد حدث بشكل أقل شيوعاً (< ١٠٪ و ≥ ٥٪) ألم في أعلى البطن، إمساك، إسهال، جفاف الجلد، تشنجات عضلية، ألم في المفاصل، ألم بطني، وذمة طرفية، قيء، وهن. وقد كانت هذه الآثار المناوئة أيضاً طفيفة إلى متوسطة في شدتها، وقابلة للعلاج، ولم تتطلب بصفة عامة خفض الجرعة. حدثت ارتشاحات بلورية وتأمورية وفشل قلبي احتقاني في < ١٪ من المرضى الذين تلقوا تاسيجنا. وحدث نزف من القناة الهضمية في ٣٪ من المرضى.
تم وقف العلاج في ٩٪ من المرضى بسبب الآثار المناوئة، بغض النظر عن العلاقة السببية.

حالات Ph+ CML CP و CML AP التي تُبدي مقاومة أو عدم تحمُّل
أجريت دراسات على أمان تاسيجنا في ٤٥٨ مريضاً لديهم Ph+ CML CP (عدد = ٣٢١) و CML AP (عدد = ١٣٧) مع وجود مقاومة أو عدم تحمُّل، وكانوا قد تلقوا علاجاً مسبقاً بالجرعة الموصَى بها ٤٠٠ مجم إيماتينيب مرتين يومياً لمدة تبلغ في وسيطها ٥٦١ يوماً (CP) إلى ٢٦٤ يوماً (AP). وقد تم وقف العلاج في ١٦٪ من مرضى CP و ١٠٪ من مرضى AP بسبب الأحداث المناوئة، بغض النظر عن العلاقة السببية.
التفاعلات الدوائية المناوئة (ADRs) التي تصيب الدم تشمل خمود النخاع العظمي مع نقص الصفيحات (٣١٪)، ونقص خلايا الدم المتعادلة (١٧٪)، وفقر الدم (١٤٪).
وقد كانت التفاعلات الدوائية المناوئة (ADRs) التي ليس لها علاقة بالدم وتم الإبلاغ عنها بصفة شائعة جداً (≥ ١٠٪ في إجمالي مرضى CML CP و CML AP) هي الطفح، والحكة، والغثيان، والصداع، والتعب، والإمساك، والإسهال، والقيء، والألم العضلي. معظم هذه التفاعلات الدوائية المناوئة (ADRs) كانت طفيفة إلى متوسطة في شدتها.
وقد شوهد بشكل أقل شيوعاً (< ١٠٪ و ≥ ٥٪) سقوط الشعر، تشنجات عضلية، فقدان الشهية، ألم في المفاصل، ألم في العظام، ألم بطني، وذمة طرفية، وهن، وكانت هذه الآثار طفيفة إلى متوسطة في شدتها (الدرجة ١ أو ٢). حدثت ارتشاحات بلورية وتأمورية وكذلك مضاعفات تتضمن احتجاز السوائل، حدث كل منها، بغض النظر عن العلاقة السببية، في < ١٪ من المرضى الذين يُعالَجون بتاسيجنا. حدث فشل قلبي احتقاني في < ١٪ من المرضى. وحدث نزف من القناة الهضمية ونزف في الدماغ، بغض النظر عن العلاقة السببية، في ١٪ و < ١٪ من المرضى، على الترتيب.
تم الإبلاغ عن التفاعلات الدوائية المناوئة (ADRs) التالية في المرضى الذين تلقوا الجرعات الموصى بها في الدراسات الإكلينيكية على تاسيجنا *(معدلات التكرار: شائع جداً [≥ ١/١٠]؛ شائع [≥ ١/١٠٠ إلى <١/١٠]؛ غير شائع [≥١/١٠٠٠ إلى <١/١٠٠]؛ نادراً [≥١/١٠٠٠٠ إلى <١/١٠٠٠]؛ نادراً جداً [<١/١٠٠٠٠، والحالات المنعزلة]).*

العدوى بالجراثيم والطفيليات
شائع: التهاب الجريبات، عدوى المسالك التنفسية العلوية (تشمل التهاب البلعوم، التهاب الأنف والبلعوم، التهاب الأنف)
غير شائع: التهاب رئوي، التهاب شعبي، عدوى الحلأ البسيط، عدوى الكانديدا (تشمل كانديدا الفم)، عدوى المسالك البولية، نزلة معوية.
نادراً جداً: تقيح، خراج تحت الجلد، خراج شرجي، عدوى المسالك التنفسية، التهاب الأنف والبلعوم، التهاب الأنف، دمامل، تينيا القدم.

أورام حميدة، وخبيثة، وغير محددة (تشمل التكيسات والبوليبات)
شائع: ورم جلدي حليمي.
نادراً جداً: ورم حليمي بالفم، وجود بارابروتين في الدم.

اضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي
شائع: نقص خلايا الدم المتعادلة المصحوب بحمى، نقص جميع خلايا الدم، نقص الخلايا الليمفاوية، زيادة الخلايا الحمضية، نقص الهيموجلوبين، زيادة الفوسفاتيز القلوي.
نادراً جداً: زيادة الصفيحات، زيادة خلايا الدم البيضاء.

اضطرابات الجهاز المناعي
نادراً جداً: حساسية مفرطة.

اضطرابات الغدد الصماء
شائع: نقص أو زيادة وزن الجسم، زيادة الأنسولين.
غير شائع: فرط نشاط الغدة الدرقية، نقص نشاط الغدة الدرقية.
نادراً جداً: زيادة ثانوية في نشاط الغدة الجاردرقية، التهاب الغدة الدرقية، زيادة التروبونين، نقص الأنسولين في الدم، نقص ببتيد سي الأنسولين، زيادة هرمون الغدة الجاردرقية.

اضطرابات الأيض والتغذية
شائع جداً: نقص الفوسفات في الدم (١١,٨٪)، ويشمل نقص الفوسفور في الدم.
شائع: اختلال توازن الالكتروليتات (يشمل نقص الماغنسيوم في الدم، زيادة البوتاسيوم في الدم، نقص البوتاسيوم في الدم، نقص الصوديوم في الدم، نقص الكالسيوم في الدم، زيادة الكالسيوم في الدم، زيادة الفوسفات في الدم)، مرض السكر، زيادة السكر في الدم، زيادة الكولسترول في الدم، زيادة الدهون في الدم، زيادة الجلسريدات الثلاثية في الدم، زيادة البروتينات الدهنية (تشمل ذات الكثافة المنخفضة جداً، وذات الكثافة العالية)، زيادة الوزن، نقص الشهية، زيادة كرياتين فوسفوكينيز.
غير شائع: جفاف، زيادة الشهية، خلل في دهون الدم، نقرس، نقص الجلوكوز في الدم.
نادراً جداً: زيادة حمض البوليك في الدم، نقص السكر في الدم.

اضطرابات نفسية
شائع: اكتئاب، أرق، قلق.
نادراً جداً: توهان، حالة من التشويش، فقدان الذاكرة، انزعاج.

اضطرابات الجهاز العصبي
شائع جداً: صداع (١٦٪).
شائع: دوار، اعتلال الأعصاب الطرفية، نقص الحس، تشوش الحس.
غير شائع: نزف داخل الجمجمة، فقدان الوعي (يشمل الإغماء)، صداع نصفي، رعشة، خلل في الانتباه، فرط الحس.
نادراً جداً: وذمة دماغية، التهاب العصب البصري، خمول، خلل في الحس، متلازمة تململ الساقين.

اضطرابات في العين
شائع: نزف في العين، وذمة حول الحجاج، حكة في العين، التهاب الملتحمة، جفاف العين (يشمل جفاف الملتحمة).
غير شائع: ضعف الإبصار، غشاوة في الإبصار، نقص حدة الإبصار، وذمة الجفون، مشاهدة ومضات، احمرار (الصلبة، الملتحمة، العين)، تهيج العين، نزف في الملتحمة.
نادراً جداً: وذمة حليمة العصب البصري، ازدواج الرؤية، رهاب الضوء، انتفاخ العين، التهاب الجفن، ألم في العين، اعتلال المشيمية والشبكية، التهاب أرجي في الملتحمة، مرض في سطح العين.

اضطرابات في الأذن والدهليز
شائع: دوار.
نادراً جداً: ضعف السمع، ألم في الأذن، طنين.

اضطرابات قلبية
شائع: ذبحة صدرية، اضطراب النظم القلبي (يشمل الإحصار الأذيني البطيني، الرفرفة القلبية، الانقباضات الخارجة، الرجفان الأذيني، تسرع القلب، بطء القلب)، خفقان، إطالة QT.
غير شائع: فشل قلبي، ارتشاح تأموري، مرض الشريان التاجي، زُرقة، لغط القلب.
نادراً جداً: احتشاء عضلة القلب، خلل في وظيفة البطين، التهاب تأموري، انخفاض نسبة القذف.

اضطرابات وعائية
شائع: ارتفاع ضغط الدم، توهج.
غير شائع: نوبة ارتفاع ضغط الدم، مرض انسدادي في الشرايين الطرفية، ورم دموي، تصلب الشرايين.
نادراً جداً: صدمة نزفية، انخفاض ضغط الدم، جلطة وريدية.

اضطرابات تنفسية
شائع: ضيق التنفس، ضيق التنفس المرتبط بالمجهود، نزف من الأنف، سعال، خلل الصوت.
غير شائع: وذمة رئوية، ارتشاح بلوري، مرض رئوي خلالي، ألم بلوري، التهاب بلوري، ألم في البلعوم والحنجرة، تهيج الحلق.
نادراً جداً: ارتفاع ضغط الدم الرئوي، أزيز.

اضطرابات هضمية
شائع جداً: غثيان (٢٥٪)، إمساك (١٣٪)، قيء (١٣٪)، ارتفاع اللايبيز (١٢٪)، إسهال (١٢٪).
شائع: التهاب البنكرياس، عناء بطني، ألم في أعلى البطن، عسر هضم، خلل في المذاق، انتفاخ.
غير شائع: نزف في القناة الهضمية، براز أسود، ارتجاع من المعدة للمريء، التهاب الفم، ألم في المريء، جفاف الفم، التهاب المعدة، حساسية الأسنان، تقرح الفم، زيادة الأميليز.
نادراً جداً: ثقب في قرحة هضمية، نزف خلف البريتون، قيء دموي، قرحة المعدة، التهاب المريء التقرحي، انسداد معوي غير كامل، التهاب الأمعاء والقولون، بواسير، فتق حجابي، نزف من المستقيم، التهاب اللثة.

اضطرابات كبدية مرارية
شائع جداً: زيادة البيليروبين في الدم (١٧٪)، زيادة ألانين أمينوترانسفيريز (٢٣٪)، زيادة أسبارتات أمينوترانسفيريز (١٦٪).
شائع: خلل في الوظيفة الكبدية، زيادة جاما جلوتاميل ترانسفيريز.
غير شائع: سُمية كبدية، التهاب كبدي سُمي، يرقان، نقص الجلوبيولين.
نادراً جداً: ركود صفراوي، تضخم الكبد، زيادة البيليروبين غير المقترن.

اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلدية
شائع جداً: طفح (٣٣٪)، حكة (٢٦٪)، سقوط الشعر (١٠٪)، جفاف الجلد (١٠٪).
شائع: عرق أثناء الليل، إكزيما، شرى (أرتيكاريا)، احمرار، زيادة إفراز العرق، رضوض، حَب الشباب، التهاب الجلد (يشمل النوع الأرجي والتقشري والعُدّي الشكل)، جفاف الجلد.
غير شائع: طفح تقشري، طفح دوائي، ألم في الجلد، كدمة، انتفاخ الوجه.
نادراً جداً: حمامي متعددة الأشكال، حمامي عُقدية، قروح جلدية، متلازمة خلل الإحساس الاحمراري، حبرات، حساسية ضوئية، نفطات، تكيسات جلدية، فرط التنسج الزهمي، ضمور الجلد، تغير لون الجلد، تقشر الجلد، فرط تلون الجلد، تضخم الجلد، صدفية، فرط التقرُّن.

اضطرابات هيكلية عضلية
شائع جداً: ألم في العضلات (١٠٪).
شائع: ألم هيكلي عضلي في الصدر، ألم في الظهر، ألم في العنق، ألم هيكلي عضلي، ألم في المفاصل، تشنجات عضلية، ألم في العظام، ألم في الحرقفة.
غير شائع: تيبس هيكلي عضلي، ضعف عضلي، تورم المفاصل.
نادراً جداً: التهاب المفاصل.

اضطرابات كلوية وبولية
شائع: زيادة التبول.
غير شائع: عُسر التبول، إلحاح البول، بوال ليلي.
نادراً جداً: فشل كلوي، بول دموي، سلس البول، بيلة مصطبغة.

اضطرابات الجهاز التناسلي والثدي
غير شائع: ألم في الثدي، تضخم الثدي، خلل في وظيفة الانتصاب.
نادراً جداً: جساوة الثدي، غزارة الطمث، انتفاخ الحلمة.

اضطرابات عامة
شائع جداً: تعب (٢٠٪).
شائع: حمى، ألم في الصدر (يشمل ألم غير قلبي في الصدر)، ألم (يشمل ألم في العنق والظهر)، عناء في الصدر، توعك، وهن، وذمة طرفية.
غير شائع: وذمة الوجه، وذمة في الأطراف السفلية، أعراض تشبه الأنفلونزا، رعشة، الإحساس بتغير حرارة الجسم (يشمل الإحساس بالسخونة، الإحساس بالبرودة).
نادراً جداً: وذمة موضعية.

خبرة ما بعد التسويق
معدل تكرار غير معروف: تم الإبلاغ عن حالات من متلازمة انحلال الورم في المرضى الذين يُعالَجون باستخدام تاسيجنا.

تجاوز الجرعة
توجد تقارير منعزلة عن تجاوز جرعة نيلوتينيب، وهي تشير إلى تناول عدد غير محدد من كبسولات تاسيجنا، بالاشتراك مع الكحول وأدوية أخرى. وقد شملت الأحداث نقص خلايا الدم المتعادلة، وحدوث قيء، ونعاس. لم يتم الإبلاغ عن تغيرات في رسم القلب الكهربي (ECG) أو حدوث سُمية كبدية. وكان مصير هذه الحالات هو التعافي. في حالة تجاوز الجرعة، يجب ملاحظة المريض مع إعطائه العلاج الداعم المناسب.

الخواص/ الآثار
الكود ATC: LO1XE08

آلية المفعول/ الديناميكا الدوائية
يرتبط نيلوتينيب بشكل انتقائي، وبانجذاب شديد، بالموضع الذي يربط ATP في BCR–ABL كاينيز، وهو يثبط تكاثر الخلايا في خطوط الخلايا وفي خلايا اللوكيميا Ph+ CML الابتدائية، ويطيل البقاء على قيد الحياة في النماذج الفأرية من CML. نيلوتينيب فعال ضد الأشكال الطافرة من BCR–ABL المقاومة لإيماتينيب. بالجرعات العلاجية يثبط نيلوتينيب أيضاً PDGFR كاينيز، و c-Kit كاينيز و CSF-1R كاينيز، و DDR كاينيز.

الفاعلية الإكلينيكية
الحالات التي تم تشخيصها حديثاً بأن لديها Ph+ CML CP
تم إجراء دراسة مفتوحة العنوان، متعددة المراكز، عشوائية التوزيع، من المرحلة ٣، لتحديد فاعلية نيلوتينيب بالمقابلة مع إيماتينيب في المرضى البالغين الذين تم تشخيصهم حديثاً بأن لديهم Ph+ CML CP مع تأكيد التشخيص بالوراثيات الخلوية. تم تصنيف المرضى طبقاً لمقياس مخاطرة سوكال في وقت التشخيص. تم تصنيف إجمالي ٨٤٦ مريضاً إلى ثلاث مجموعات علاجية: ٢٨٣ مريضاً في مجموعة إيماتينيب ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً، و ٢٨٢ مريضاً في مجموعة نيلوتينيب ٣٠٠ مجم مرتين يومياً، و ٢٨١ مريضاً في مجموعة نيلوتينيب ٤٠٠ مجم مرتين يومياً. بيانات الفاعلية مبنية على إجمالي ٥٦٥ مريضاً (٢٨٣ مريضاً في مجموعة إيماتينيب ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً، و ٢٨٢ مريضاً في مجموعة نيلوتينيب ٣٠٠ مجم مرتين يومياً).
تم إجراء التحليل الابتدائي للبيانات عندما كان جميع المرضى قد تلقوا العلاج لمدة ١٢ شهراً أو توقفوا عن العلاج قبل الأوان. وقد أشارت التحاليل اللاحقة إلى البيانات في الوقت الذي أكمل عنده المرضى ٢٤ شهراً، أو ٣٦ شهراً، أو ٤٨ شهراً من العلاج (أو أوقفوا العلاج في وقت مبكر). وكان وسيط مدة العلاج حوالي ٤٨ شهراً في كلتا المجموعتين العلاجيتين. وكان وسيط قوة الجرعة الفعلية ٤٠٠ مجم/ يوم في مجموعة إيماتينيب مرة واحدة يومياً و ٥٩٤ مجم/ يوم في مجموعة نيلوتينيب ٣٠٠ مجم مرتين يومياً.

وقد كانت نقطة الانتهاء الأساسية الخاصة بالفاعلية هي الاستجابة الجزيئية الجوهرية (MMR) بعد ١٢ شهر من بدء العلاج. تم تعريف MMR بأنها ≤ ٠,١٪ من نسبة BCR–ABL/ABL بالمقياس الدولي، والذي يتم قياسه بواسطة RQ–PCR، وهو ما يقابل انخفاض ≥ ٣ لوغاريتم في نسخ BCR–ABL عن خط البداية القياسي. وقد كان معدل MMR عند ١٢ شهراً أعلى بدرجة يُعتد بها إحصائياً في مجموعة نيلوتينيب ٣٠٠ مجم مرتين يومياً عنه في مجموعة إيماتينيب ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً (٤٤,٣٪ مقابل ٢٢,٣٪، p < ٠,٠٠٠١).
تم تأكيد إيجابية الاستجابة لتاسيجنا بواسطة تحليل تم إجراؤه بعد ٤٨ شهراً من العلاج (الجدول ١). نسب المرضى الذين حققوا قيم BCR–ABL ٠,٠١٪ (انخفاض ٤ لوغاريتم)، و ٠,٠٠٣٢٪ (انخفاض ٤,٥ لوغاريتم) عند ١٢ شهراً كانت أعلى في مجموعة نيلوتينيب ٣٠٠ مجم مرتين يومياً (١١,٧٪ و ٤,٣٪) عنها في مجموعة إيماتينيب ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً (٣,٩٪ و ٠,٤٪). وكانت نسبة المرضى الذين حققوا هذه الاستجابات عند ٤٨ شهراً أعلى في كلتا مجموعتي نيلوتينيب (٢٤,٥٪/ ١٢,٤٪ و ٢٢,١٪/ ٧,٨٪، على الترتيب) عنها في مجموعة إيماتينيب (١٠,٢٪/ ٢,٨٪).
يبين أيضاً الجدول ١ معدلات MMR المتنوعة عند النقاط الزمنية المختلفة (وتشمل المرضى الذين حققوا MMR عند تلك النقاط الزمنية أو قبلها كمستجيبين). ويبين الجدول ١ نسب المرضى الذين كان لديهم المعدل التراكمي للاستجابة الجزيئية ≥ ٠,٠١٪ أو ≥ ٠,٠٠٣٢٪ بالمقياس الدولي (IS) عند النقاط الزمنية المختلفة. والمعدل التراكمي للاستجابة الجزيئية يقابل انخفاض ≤ ٤ لوغاريتم و ≤ ٤,٥ لوغاريتم، على الترتيب، في نسخ BCR–ABL عن خط البداية القياسي.

الجدول ١: فاعلية تاسيجنا (MMR و CCyR**) بالمقارنة مع إيماتينيب في الحالات التي تم تشخيصها حديثاً بأن لديها Ph+ CML CP

	نيلوتينيب ٣٠٠ مجم مرتين يومياً	إيماتينيب ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً
	العدد = ٢٨٢	العدد = ٢٨٣
MMR عند ١٢ شهراً (٩٥٪ CI)*	٤٤٪ (٣٨,٤، ٥٠,٣)	٢٢٪ (١٧,٦، ٢٧,٦)
CCyR** عند ١٢ شهراً (٩٥٪ CI)*	٨٠٪ (٧٥,٠، ٨٤,٦)	٦٥٪ (٥٩,٢، ٧٠,٦)
MMR عند ٢٤ شهراً (٩٥٪ CI)*	٦٢٪ (٥٥,٨، ٦٧,٤)	٣٨٪ (٣١,٨، ٤٣,٤)
CCyR** عند ٢٤ شهراً (٩٥٪ CI)****	٨٧٪ (٨٢,٤، ٩٠,٦)	٧٧٪ (٧١,٧، ٩٠,٦)
MMR عند ٤٨ شهراً (٩٥٪ CI)*	٦٠٪ (٥٤,٠، ٦٥,٧)	٤٤٪ (٣٨,٠، ٤٩,٨)
CCyR** عند ٤٨ شهراً (٩٥٪ CI)****	٩٩,١٪ (٩٧,١، ١٠٠)	٩٧٪ (٩٤,٧، ٩٩,٤)

* القيمة p طبقاً لاختبار CMH لمعدل الاستجابة (بالمقارنة مع إيماتينيب ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً)، القيمة p < ٠,٠٠٠١
** تم تعريف الاستجابة الخلوية الكاملة (CCyR) بأنها ٠٪ ميتافيز موجب تجاه Ph في النخاع العظمي بناء على تقييم ٢٠ ميتافيز على الأقل
*** يشمل المرضى الذين حققوا MMR كمستجيبين عند هذه النقطة الزمنية أو قبلها
****القيمة p طبقاً لاختبار CMH لمعدل الاستجابة (بالمقارنة مع إيماتينيب ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً)، القيمة p < ٠,٠١٨

في جميع مجموعات مخاطرة سوكال، كان معدل MMR أعلى في مجموعة نيلوتينيب (٣٠٠ مجم مرتين يومياً) عنه في مجموعة إيماتينيب (٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً).

في تحليل استرجاعي، حقق ٩١٪ (٢٣٤/ ٢٥٨) من المرضى الذين تلقوا نيلوتينيب ٣٠٠ مجم مرتين يومياً مستويات BCR–ABL ≤ ١٠٪ عند ٣ شهور من العلاج بالمقارنة مع ٦٧٪ (١٧٦/ ٢٦٤) من المرضى الذين تلقوا إيماتينيب ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً. المرضى الذين حققوا مستويات BCR–ABL ≤ ١٠٪ عند ٣ شهور من العلاج، كان إجمالي معدل بقائهم على قيد الحياة أكبر عند ٤٨ شهراً بالمقارنة مع أولئك الذين لم يحققوا هذا المستوى من الاستجابة الجزيئية (٩٧٪ بالمقابلة مع ٨٧٪، على الترتيب [p = ٠,٠١١٦]).
بناء على قياسات كابلان ماير، كانت نسبة المرضى الذين حققوا MMR وحافظوا على الاستجابة بعد ٤٨ شهراً، ٩٢,٨٪ في مجموعة نيلوتينيب ٣٠٠ مجم مرتين يومياً، و ٨٨,٩٪ في مجموعة إيماتينيب ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً.
أثناء العلاج، حتى التحليل الذي تم إجراؤه عند ٢٤ شهراً، كان ٢ من المرضى (٠,٧٪) في مجموعة نيلوتينيب ٣٠٠ مجم مرتين يومياً و ١٢ مريضاً (٤,٢٪) في مجموعة إيماتينيب ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً قد تطوَّروا إلى الطور المتسارع أو النوبة البلاستية. لم يتم الإبلاغ عن أي تطورات جديدة إلى الطور المتسارع أو النوبة البلاستية منذ التحليل الذي تم إجراؤه عند سنتين. وكان الزمن المنقضي حتى التطوُّر إلى الطور المتسارع أو النوبة البلاستية أطول بدرجة يُعتد بها في مجموعة نيلوتينيب ٣٠٠ مجم مرتين يومياً عنه في مجموعة إيماتينيب ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً. وكانت المعدلات التقديرية للمرضى الذين لم يتطوَّروا إلى الطور المتسارع أو النوبة البلاستية عند ٤٨ شهراً ٩٨,٥٪، و ٩٣,٢٪، على الترتيب، في مجموعة نيلوتينيب ٣٠٠ مجم مرتين يومياً وفي مجموعة إيماتينيب ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً (HR = ٠,١٦١٩، و p = ٠,٠٠٠٩ بين نيلوتينيب ٣٠٠ مجم مرتين يومياً وإيماتينيب؛ HR = ٠,٢٨٤٨، و p = ٠,٠٠٨٥ بين نيلوتينيب ٤٠٠ مجم مرتين يومياً وإيماتينيب).

حالات Ph+ CML CP و CML AP التي تُبدي مقاومة أو عدم تحمُّل
الخبرة حتى الآن مبنية على دراسة مفتوحة العنوان، غير منضبطة، من المرحلة ٢، لتحديد فاعلية تاسيجنا في مرضى CML الذين لديهم مقاومة أو عدم تحمُّل لإيماتينيب (في فروع مستقلة من الدراسة للطور المزمن والطور المتسارع).
تم إعطاء تاسيجنا بصفة مستمرة، لمدة تبلغ في وسيطها ٥٦١ يوماً (CP) و ٢٦٤ يوماً (AP). وكانت الجرعة ٤٠٠ مجم مرتين يومياً، وكان مسموحاً بزيادة الجرعة تدريجياً إلى ٦٠٠ مجم مرتين يومياً. وكانت فئات المرضى كما يلي:

فئة المرضى:	Ph+ CML CP (عدد = ٣٢١)	Ph+ CML AP (عدد = ١٣٧)***
لديهم مقاومة لإيماتينيب* (٧٣٪ من المرضى)	عدد = ٢٢٦	عدد = ١٠٩
غير متحملين لإيماتينيب بدون MCyR** (٢٧٪ من المرضى)	عدد = ٩٥	عدد = ٢٧

* تم تعريف المقاومة لإيماتينيب بأنها الفشل في تحقيق استجابة كاملة في صورة الدم (CHR) (عند ٣ شهور)، أو استجابة خلوية جينية (عند ٦ شهور)، أو استجابة خلوية جينية جوهرية (عند ١٢ شهراً)، أو تدهور المرض بعد حدوث استجابة خلوية جينية سابقة أو استجابة في صورة الدم، أو نشوء طفرة مقاومة من إنزيم BCR-ABL كاينيز.
** كان هناك عدم تحمُّل لإيماتينيب في المرضى الذين أوقفوا إيماتينيب بسبب الآثار الجانبية ولم يكونوا في حالة استجابة خلوية جينية جوهرية في وقت دخول الدراسة.
*** لم تكن هناك معلومات متاحة عن حالة مقاومة أو عدم تحمُّل إيماتينيب في مريض واحد.

معظم المرضى المقاومين أو غير المتحملين لإيماتينيب كان لديهم تاريخ طويل من CML. وكان وسيط أعلى جرعة سابقة من إيماتينيب ٦٠٠ مجم/ يوم في مرضى CP و AP. وكانت أعلى جرعة سابقة من إيماتينيب تزيد عن ٦٠٠ مجم/ يوم في ٧٤٪ من جميع المرضى، وكان ٤٠٪ من المرضى قد تلقوا جرعات من إيماتينيب تزيد عن ٨٠٠ مجم/ يوم.

استجابة مرضى CML CP للعلاج بواسطة تاسيجنا:
كانت نقطة الانتهاء الابتدائية في مرضى CP هي الاستجابة الخلوية الجينية الجوهرية (MCyR)، والتي يتم تعريفها بأنها استبعاد (CCyR: استجابة خلوية جينية كاملة) أو خفض ملحوظ في الميتافيز الموجب تجاه Ph (<٣٥٪) (PCyR : استجابة خلوية جينية جزئية) للخلايا المكوِّنة للدم الموجبة تجاه Ph. وتم تقييم الاستجابة الكاملة في صورة الدم (CHR) في مرضى CP باعتبارها نقطة انتهاء ثانوية.
كان معدل MCyR في الـ ٣٢١ مريضاً CP ٥٩٪. وقد حقق معظم المستجيبين MCyR خلال ٣ شهور (الوسيط: ٢,٨ شهراً) من بدء استعمال تاسيجنا. ٧٧٪ من المرضى الذين حققوا MCyR حافظوا على الاستجابة عند ٢٤ شهراً. لم يتم الوصول إلى وسيط مدة MCyR.
من بين الـ ٤٤٪ من المرضى الذين حققوا CCyR، ٨٤٪ حافظوا على الاستجابة عند ٢٤ شهراً. وكان وسيط الزمن المنقضي حتى تحقيق CCyR أعلى قليلاً من ٣ شهور (الوسيط: ٣,٣ شهراً). لم يتم الوصول إلى وسيط مدة CCyR. المرضى الذين كانت لديهم استجابة كاملة في صورة الدم (CHR) حققوا MCyR بسرعة أكبر (١,٤ شهراً مقابل ٢,٨ شهراً). وكان المعدَّل التقديري لإجمالي البقاء على قيد الحياة عند ٢٤ شهراً في مرضى CML CP ٨٧٪.

استجابة مرضى CML AP للعلاج بواسطة تاسيجنا:
كانت نقطة الانتهاء الابتدائية في مرضى AP هي حدوث استجابة إجمالية مؤكدة في صورة الدم (HR)، والتي يتم تعريفها بأنها إما استجابة كاملة في صورة الدم، أو عدم وجود دليل على اللوكيميا، أو الرجوع إلى الطور المزمن. وكان معدل الاستجابة الإجمالية المؤكدة في صورة الدم في مرضى AP ٥٥٪. وقد حقق معظم هؤلاء المستجيبين HR بسرعة مع استعمال تاسيجنا (الوسيط: ١,٠ شهراً) وحافظوا على HR (وسيط مدة HR المؤكدة: ٢١,٥ شهراً).
وكان معدل MCyR ٣٢٪، و ٦٦٪ من المرضى الذين حققوا MCyR حافظوا على الاستجابة عند ٢٤ شهراً. ولم يتم الوصول إلى وسيط مدة MCyR. وكان المعدَّل التقديري لإجمالي البقاء على قيد الحياة عند ٢٤ شهراً في مرضى CML AP ٧٠٪.
أبدى تاسيجنا فاعلية في المرضى الذين لديهم طفرات BCR–ABL، باستثناء T315I، وكذلك في المرضى الذين لديهم آليات مقاومة أخرى غير متعلقة بالطفرات BCR–ABL.

الحرائك الدوائية
الامتصاص
التوافر الحيوي المطلق غير معروف. إذا تم حساب التوافر الحيوي بناء على النشاط الإشعاعي الذي يتم إخراجه في البراز عقب جرعة بالفم من نيلوتينيب الموسوم بالكربون المشع (^{14}C)، تكون النتيجة حوالي ٣٠٪. بالمقارنة مع المحلول الذي يؤخذ بالفم (درجة الحموضة pH ١,٢-١,٣)، يكون التوافر الحيوي النسبي لكبسولات نيلوتينيب حوالي ٥٠٪. يبلغ الزمن الأقصى (T_{max}) ٣ ساعات. ويزيد التركيز الأقصى (C_{max}) والمساحة تحت منحنى التركيز مقابل الزمن (AUC) لنيلوتينيب، بنسبة ١١٢٪ و ٨٢٪ على الترتيب، عند إعطاء تاسيجنا مع الطعام بالمقارنة مع أحوال الصيام. عند إعطاء تاسيجنا بعد ٣٠ دقيقة أو بعد ساعتين من تناول الطعام، يزيد التوافر الحيوي لنيلوتينيب بنسبة ٢٩٪ أو ١٥٪، على الترتيب. يحدث امتصاص نيلوتينيب بطريقة قابلة للتشبع. قد ينخفض امتصاص نيلوتينيب (التوافر الحيوي النسبي) بحوالي ٤٨٪ و ٢٢٪، على الترتيب، في المرضى الذين لديهم استئصال كامل أو استئصال جزئي للمعدة. عند إعطاء جرعة مفردة ٤٠٠ مجم نيلوتينيب، باستخدام كبسولتين ٢٠٠ مجم من خلال نشر محتويات كل كبسولة في ملعقة صغيرة من صلصة التفاح (التفاح المهروس)، وُجِد أن هذه الجرعة مكافئة حيوياً لإعطاء جرعة مفردة من كبسولتين سليمتين ٢٠٠ مجم.

التوزيع
حوالي ٩٨٪ من نيلوتينيب مرتبط ببروتينات البلازما (بالألبومين وألفا- حمض- جلايكوبروتين). النسبة بين تركيز نيلوتينيب في الدم وتركيزه في البلازما ٠,٦٨. يُقدَّر حجم التوزيع بالقيمة ١٧٤ لتراً. لم تُجرَ دراسات على النفاذ إلى السائل الشوكي الدماغي.

الأيض
يؤيض نيلوتينيب في الكبد. ومسارات الأيض الرئيسية هي إزالة الميثيل وإضافة الهيدروكسيل بواسطة CYP3A4. نيلوتينيب هو المكوِّن الأساسي الذي يسري في المصل (بنسبة ٨٧,٥٪). لا تساهم أي من المئيضات بدرجة ملموسة في النشاط الدوائي لنيلوتينيب.

الإطراح
عقب إعطاء جرعة واحدة من نيلوتينيب الموسوم بالإشعاع في الأشخاص الأصحاء، تم إطراح أكثر من ٩٠٪ من الجرعة خلال ٧ أيام، أساساً في البراز. وقد ساهم الدواء الأصلي في الإخراج بنسبة ٦٨,٥٪، وساهمت المئيضات في الإخراج بنسبة ٢١,٤٪. يتم إخراج ٤,٥٪ من الجرعة في البول (في شكل جلوكورونيدات). ويبلغ العمر النصفي للإطراح المشتق من الحرائك الدوائية لجرعات يومية متعددة حوالي ١٧ ساعة.

عدم الخطِّية
الحرائك الدوائية لنيلوتينيب غير متناسبة مع الجرعة. وبصفة عامة، يتم بلوغ حالة الثبات في اليوم ٨. تبلغ الزيادة في تعرض المصل لنيلوتينيب بين الجرعة الأولى وحالة الثبات حوالي ضعفين عند إعطاء الجرعة مرة واحدة يومياً، و ٣,٨ أضعاف عند إعطاء الجرعة مرتين يومياً. التعرُّض الجهازي لنيلوتينيب (AUC) عند حالة الثبات مع مستوى الجرعة ٤٠٠ مجم مرتين يومياً كان أعلى بنسبة ١٣,٤٪ تقريباً عنه مع مستوى الجرعة ٣٠٠ مجم مرتين يومياً. متوسط تركيزات القاع والقمة على مدى ١٢ شهراً كان أعلى تقريباً بنسبة ١٥,٧٪ و ١٤,٨٪، على الترتيب، عقب إعطاء الجرعة ٤٠٠ مجم مرتين يومياً بالمقارنة مع إعطاء الجرعة ٣٠٠ مجم مرتين يومياً.

الحرائك الدوائية في فئات خاصة من المرضى
لم تُجرَ أي دراسات على الحرائك الدوائية سواء في مرضى الضعف الكلوي، أو في المرضى الأطفال.
في مرضى الضعف الكبدي الطفيف، أو المتوسط، أو الشديد، كانت AUC عقب إعطاء جرعة مفردة ٢٠٠ مجم نيلوتينيب أعلى بنسبة ٣٥٪ و ١٩٪، على الترتيب، عنها في المرضى الذين لديهم الوظيفة الكبدية طبيعية. أبدى C_{max} المتوقع لنيلوتينيب عند حالة الثبات زيادة بنسبة ٢٩٪ و ١٨٪ و ٢٢٪، على الترتيب.

البيانات قبل الإكلينيكية
لم يكن لنيلوتينيب أي آثار على وظائف الجهاز العصبي المركزي (CNS) أو الجهاز التنفسي. أظهرت دراسات الأمان القلبي في زجاجيات المختبر في قلوب الأرانب المعزولة إشارة قبل إكلينيكية إلى إطالة QT (IC_{50}: ٠,١٣ ميكرومول أو ٦٨,٨ نانوجرام/ ملليلتر، بما يكافئ ٠,٣ ضعف C_{max} مع الإعطاء المتكرر للجرعة ٨٠٠ مجم/ يوم في البشر). في ثلث هذه الدراسات، انخفض معدل التروية التاجية مع تركيزات ≤ ٢٦٥ نانوجرام/ ملليلتر. باستثناء إطالة مدة جُهد الفعل وحدوث تغيرات أثناء جهد الفعل (اتخاذ شكل المثلث) وكذلك حدوث رجفان بطيني في أحد القلوب الستة التي أجريت عليها الدراسة مع تركيزات ≥ ٣ ميكرومول (١٥٨٨ نانوجرام/ ملليلتر، بما يكافئ ٠,٨ ضعف C_{max} مع الإعطاء المتكرر للجرعة ٨٠٠ مجم/ يوم في البشر)، لم تُشاهَد أي تغيرات أخرى يُعتد بها في المقاييس الفسيولوجية الكهربية. تم تحديد *المستوى الذي لا تُشاهَد عنده أي آثار* بالقيمة ٠,٣ ميكرومول (١٥٨,٨ نانوجرام/ ملليلتر). حتى التركيز ٠,٥ ميكرومول (٢٦٤,٧٥ نانوجرام/ ملليلتر)، لم يُسبِّب نيلوتينيب أي تغيرات يُعتد بها في جُهد الفعل تُشير إلى تأثير يُنذر باضطراب النظم القلبي. هذا ينطبق أيضاً على النشاط المنتبذ وعملية إعادة الاستقطاب البطيني.
في دراسات إضافية في زجاجيات المختبر، أدت التركيزات ذات الدلالة العلاجية ١-١٠ ميكروجرام/ ملليلتر نيلوتينيب إلى تنشيط الصفيحات بدرجة متوسطة ولكن يُعتد بها. لم تتغير الواسمات البيولوجية لتجلط الدم وانحلال الفيبرين. في الشرايين تحت الجلدية في الإنسان، أدى نيلوتينيب ١ إلى ١٠ ميكرومول (٥٢٩,٥ إلى ٥٢٩٥ نانوجرام/ ملليلتر) إلى حدوث تأثير انقباضي ضعيف. هذا التأثير لم يظهر في شكل منحنى واضح بين الجرعة والتأثير في الشرايين التاجية.

الدلالة الإكلينيكية للتغيرات المُشاهَدة في الدراسات في زجاجيات المختبر غير واضحة.
ولكن لم تُشاهَد أي آثار على قياسات رسم القلب الكهربي (ECG) في الكلاب التي تمت معالجتها لمدة تصل إلى ٤ أسابيع، أو في القرود التي تمت معالجتها لمدة تصل إلى ٣٩ أسبوعاً. كذلك لم تُشاهَد أي آثار على الفسيولوجيا الكهربية للقلب في دراسة خاصة للقياس عن بُعد في الكلاب. بالإضافة إلى ذلك، لم تُشاهد أي تغيرات هستوباثولوجية في قلوب الجرذان، أو الكلاب، أو القرود في دراسات سُمية الجرعة المتكررة (مدة العلاج سنتان، و ٤ أسابيع، و ٣٩ أسبوع، على الترتيب).
في الفئران والجرذان التي تمت معالجتها لمدة ١٣ إلى ٢٦ أسبوع، شوهدت تغيرات كبدية طفيفة قابلة للعكس، تشمل زيادة الكولسترول. في دراسات سُمية الجرعة المتكررة التي تصل مدتها حتى ٤ أسابيع في الكلاب وحتى ٩ شهور في القرود، ثبت أن الكبد هو العضو الأساسي المستهدف من نيلوتينيب. التغيرات المشاهَدة في الكيمياء الإكلينيكية (زيادة مستويات الإنزيمات والكولسترول) كانت قابلة للعكس بالكامل بعد فترة تعافي مدتها ٤ أسابيع. التغيرات الهستوباثولوجية (فرط تنسج/ تضخم الخلايا الجيبانية، والقناة المرارية، وخلايا كوبفار، وتليف حول الوريد البابي) أظهرت ميلاً نحو الانعكاسية. التعرض الجهازي مع أقل مستوى جرعة يُسبب تغيرات كبدية في الحيوانات (٣٠ مجم/ كجم/ يوم؛ AUC ١٠,٧ ميكروجرام/ ملليلتر*ساعة) كان أقل من التعرض الذي يتم بلوغه في البشر بعد استعمال ٨٠٠ مجم نيلوتينيب يومياً بشكل متكرر.
لم تكشف دراسات السُمية الجينية في الأجهزة البكتيرية في زجاجيات المختبر وفي أجهزة الثدييات في زجاجيات المختبر وفي الجسم الحي مع وبدون تنشيط أيضي، عن أي دليل على أن نيلوتينيب قادر على التطفير.
في دراسة للقدرة على السرطنة على مدى سنتين مع إعطاء جرعة يومية بالفم تصل إلى ٤٠ مجم/ كجم/ يوم في الجرذان، كان العضو المستهدف للإصابات غير الورمية هو الرحم (اتساع، تمدد الأوعية الدموية، فرط تنسُّج خلايا البطانة، التهاب و/أو فرط تنسج خلايا الظهارة). وقد شوهدت هذه الآثار بعد سنة واحدة أو سنتين في إناث الحيوانات التي تم إعطاؤها جرعات ≤ ٥ مجم/ كجم/ يوم (AUC ٦,٦ ميكروجرام/ ملليلتر*ساعة)، و ≤ ١٥ مجم/ كجم/ يوم (AUC ٣٢ ميكروجرام/ ملليلتر*ساعة)، و ≤ ٤٠ مجم/ كجم/ يوم (AUC ١١٣ ميكروجرام/ ملليلتر*ساعة). ثبت حدوث تغيرات غير ورمية في شكل زيادة خلايا الدم الحمراء/ بلعمة خلايا الدم الحمراء في العقد الليمفاوية المساريقية لذكور وإناث الحيوانات التي تم إعطاؤها جرعات ٤٠ مجم/ كجم/ يوم (AUC ٩٠,٦ ميكروجرام/ ملليلتر*ساعة).
مع جرعات تصل إلى ٤٠ مجم/ كجم/ يوم نيلوتينيب، لم يوجد دليل على حدوث سرطنة في دراسة السرطنة في الجرذان على مدى سنتين. وكان التعرُّض الجهازي (AUC عند حالة الثبات) عند أعلى مستوى للجرعة يقابل حوالي ٢-٣ أضعاف التعرض لنيلوتينيب في الإنسان مع الجرعة ٨٠٠ مجم/ يوم.
لم تُشاهَد أي آثار على عدد/ حركة الحيوانات المنوية، أو على الخصوبة في ذكور وإناث الجرذان حتى أعلى جرعة يومية تم إعطاؤها وهي ١٨٠ مجم/ كجم/ يوم نيلوتينيب. هذه الجرعة تقابل حوالي خمسة أضعاف الجرعة الموصى بها في الإنسان (= ٨٠٠ مجم/ يوم)، بناء على التعرض الإكلينيكي عند حالة الثبات. لم يسبب نيلوتينيب أي مسخ، ولكنه أبدى سُمية للمُضغة والجنين بجرعات أبدت أيضاً سُمية للأم. شوهدت زيادة في الفقدان بعد الغرس في كل من دراسة الخصوبة ودراسة السُمية للأجنة في الجرذان. ثبت في دراسات السُمية للأجنة حدوث آثار قاتلة للمُضغة وآثار على الأجنة في الجرذان (أساساً انخفاض أوزان الأجنة، وتغيرات في الأحشاء وفي الهيكل العظمي، تشمل الالتحام الجمجمي السابق لأوانه)، وزيادة ارتشاف الأجنة وتغيرات هيكلية في الأرانب. التعرُّض لنيلوتينيب عند المستويات التي لا تُشاهَد عندها آثار مناوئة، كان بصفة عامة أقل أو مساوياً لما يحدث في الإنسان عقب جرعات متكررة ٨٠٠ مجم/ يوم.
في دراسة قبل الولادة وبعد الولادة، عند إعطاء جرعة بالفم ٦٠ مجم/ كجم نيلوتينيب لإناث الجرذان من اليوم ٦ من الحمل إلى اليوم ٢١ أو ٢٢ بعد الولادة، أدى ذلك إلى حدوث آثار في الأم (نقص تناول الطعام ونقص اكتساب وزن الجسم) وإطالة فترة الحمل. وكانت الجرعة ٦٠ مجم/ كجم للأم مصحوبة بنقص وزن الجسم للجراء، وحدوث تغيرات في بعض معايير النمو البدني. وقد تفتح صيوان الأذن، ونمت الأسنان، وانفتحت العين، في المتوسط، مبكراً يوماً واحداً عن المعتاد (انظر "**الحمل/ الإرضاع**").
في هذه الدراسة، عند الجرعة ٢٠ مجم/ كجم لم تحدث أي آثار مناوئة في الحيوانات الأمهات أو نسلها. التعرض الجهازي عند ٢٠ مجم/ كجم يقابل تقريباً التعرض في المرضى الذين يتلقون ٨٠٠ مجم نيلوتينيب يومياً.
بناء على انخفاض وزن الجسم في كلا الجنسين وما يمكن أن يصاحبه من تأخر الانفصال القلفي في ذكور الحيوانات، تم اعتبار NOEL *(المستوى الذي لا تُشاهَد عنده أي آثار)* في الجرذان اليافعة ٦ مجم/ كجم/ يوم (يقابل AUC: في الذكور = ٧,٣ ميكروجرام/ ملليلتر*ساعة وفي الإناث = ١٨,٣ ميكروجرام/ ملليلتر*ساعة عند نهاية المعالجة). وبصفة إجمالية، فإن نمط السُمية في الجرذان اليافعة كان مماثلاً لما يُشاهَد في الجرذان البالغة، ولم تُبد الجرذان اليافعة حساسية أكبر. كذلك فإن نقص اكتساب وزن الجسم ونقَص استهلاك الطعام الذي شوهد مع الجرعة ٢٠ مجم/ كجم/ يوم قد زال بعد وقف إعطاء نيلوتينيب.
ثبت أن نيلوتينيب يمتص الضوء فوق البنفسجي في النطاق UV-B و UV-A، وأنه يتم توزيعه في الجلد، وأنه قادر على إحداث سُمية ضوئية في زجاجيات المختبر. غير أنه لم تُشاهَد أي سُمية ضوئية في الدراسات قبل الإكلينيكية في الجسم الحي.

معلومات أخرى
العمر الرفي
لا ينبغي استعماله بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (EXP =) المطبوع على العبوة.

احتياطات خاصة بالتخزين
انظر العلبة الخارجية.
يُحفَظ بعيداً عن متناول أيدي الأطفال.

تعليمات خاصة بالاستعمال والتداول
يجب اتباع التعليمات الخاصة بالأدوية الكابحة للخلايا عند تداول تاسيجنا، أو عند التخلص منه (انظر "**الجرعة/ طريقة الاستعمال**").

أحجام العبوات
أحجام العبوات مختصة بالبلد.

الصانع
انظر العلبة الخارجية.

آخر مراجعة للمعلومات
سبتمبر ٢٠١٣

® = علامة تجارية مسجلة
نوفارتس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا

هذا دواء
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرّضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تُحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب.