ساجيتا®

إيماتينيب مازيلات

ساجيتا ١٠٠ ملغم كبسولات صلبة

ساجيتا ٤٠٠ ملغم كبسولات صلبة

التركيب

تحتوي كل كبسولة ١٠٠ ملغم على:

المواد الفعالة: ١٠٠ ملغم إيماتينيب (على شكل مازيلات)

المواد غير الفعالة: قلب القرص: كروسبوفيدون، لاكتوز مونوهايدرات، ستيارات المغنيزيوم.

غلاف القرص: جيلاتين، أكسيد الحديد الأصفر (إي ١٧٢)، ثاني أكسيد التيتانيوم (إي ١٧١)، وأكسيد الحديد الأحمر (إي ١٧٢).

تحتوي كل كبسولة ٤٠٠ ملغم على:

المواد الفعالة: ٤٠٠ ملغم إيماتينيب (على شكل مازيلات)

المواد غير الفعالة: قلب القرص: كروسبوفيدون، لاكتوز مونوهايدرات، ستيارات المغنيزيوم.

غلاف القرص: جيلاتين، أكسيد الحديد الأصفر (إي ١٧٢)، ثاني أكسيد التيتانيوم (إي ١٧١)، أكسيد الحديد الأحمر (إي ١٧٢)، وأكسيد الحديد الأسود (إي ١٧٢).

دواعي الاستعمال

يوصف **ساجيتا** لعلاج:

- المرضى البالغين والأطفال الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن الذي تم تشخيصه حديثاً مع وجود صبغي فيلادلفيا(Ph+) عندما لا يكون زرع النخاع العظمي هو علاج الخط الأول.
- المرضى البالغين والأطفال الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن مع وجود صبغي فيلادلفيا في الطور المزمن بعد فشل العلاج بالإنترفيرون ألفا، في الطور المتسارع أو الطور الأرومي.
- المرضى البالغين الذين يعانون من إبيضاض الدم الليمفاوي الحاد الذي تم تشخيصه حديثاً مع وجود صبغي فيلادلفيا كعلاج مساعد مع العلاج الكيميائي.
- المرضى البالغين الذين يعانون من إبيضاض الدم الليمفاوي الحاد المنتكس أو المقاوم للعلاج مع وجود صبغي فيلادلفيا كعلاج أحادي.
- المرضى البالغين الذين يعانون من أمراض خلل التنسج النقوي/التكاثر النقوي المرتبطة بإعادة ترتيب جينات مستقبلات عامل النمو المشتق من الصفيحات الدموية.
- المرضى البالغين الذين يعانون من متلازمة الزيادة الإيزينوفيلية المفرطة المتقدمة و/أو إبيضاض اليوزينيات المزمن.

لم يتم تحديد تأثير إيماتينيب على نتائج زرع النخاع العظمي.

يوصف **ساجيتا** لـ:

- علاج المرضى البالغين الذين يعانون من الأورام السدوية المعدية المعوية غير القابلة للاستئصال بالجراحة و/أو النقيلية مع وجود مستقبل التيروزين كيناز (Kit CD117).
- علاج مساعد للمرضى البالغين المعرّضين لخطر كبير بالإنتكاس بعد استئصال ورم سدوي معدي معوي مع وجود مستقبل التيروزين كيناز (Kit CD117). على المرضى الذين لديهم إحتمال ضئيل أو ضئيل جداً بمعاودة المرض عدم تلقي العلاج المساعد.
- علاج المرضى البالغين الذين يعانون من ساركومة ليفية جلدية حدبية غير قابلة للاستئصال بالجراحة والمرضى البالغين الذين يعانون من ساركومة ليفية جلدية حدبية متكررة و/أو نقيلية والذين ليسوا مؤهلين للخضوع لعملية جراحية.

لدى المرضى البالغين والأطفال، تستند فعالية إيماتينيب إلى معدلات الاستجابة الدموية والخلوية الإجمالية والبقاء على قيد الحياة من دون تفاقم المرض بالنسبة إلى إبيضاض الدم النقوي المزمن، وإلى معدلات الاستجابة الدموية والخلوية الإجمالية بالنسبة إلى إبيضاض الدم الليمفاوي الحاد مع وجود صبغي فيلادلفيا وأمراض خلل التنسج النقوي/التكاثر النقوي، وإلى معدلات الاستجابة الدموية بالنسبة إلى متلازمة الزيادة الإيزينوفيلية المفرطة المتقدمة و/أو إبيضاض اليوزينيات المزمن، وإلى معدلات الاستجابة الموضوعية لدى المرضى البالغين الذين يعانون من ورم سدوي معدي معوي وساركومة ليفية جلدية حدبية غير قابلة للاستئصال بالجراحة و/أو نقيلية، وإلى البقاء على قيد الحياة من دون معاودة المرض بالنسبة إلى الورم السدوي المعدي المعوي كعلاج مساعد.

الجرعة وطريقة الاستعمال

يجب البدء بالعلاج من قبل طبيب لديه خبرة في معالجة المرضى الذين يعانون من الأورام الخبيثة الدموية والسركومات الخبيثة حسب الاقتضاء.

يجب تناول الجرعة الموصوفة عن طريق الفم مع الطعام وكوب كبير من الماء للحد من خطر تهيج الجهاز الهضمي. يجب تناول جرعتي ٤٠٠ ملغم أو ٦٠٠ ملغم مرة واحدة يومياً، أما بالنسبة إلى جرعة ٨٠٠ ملغم اليومية، فيجب تناول ٤٠٠ ملغم مرتين في اليوم، في الصباح وفي المساء.

بالنسبة إلى المرضى غير القادرين على ابتلاع الكبسولات، بالإمكان تذويب محتواها في كوب من الماء أو من عصير التفاح.

الجرعة بالنسبة إلى إبيضاض الدم النقوي المزمن

- لدى المرضى البالغين: الجرعة الموصى بها من **ساجيتا** هي ٤٠٠ ملغم/يوم للمرضى البالغين الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي في الطور المزمن و ٦٠٠ ملغم/يوم للمرضى البالغين في الطور المتسارع أو الطور الأرومي.

  مدة العلاج: في التجارب السريرية، استمر العلاج بإيماتينيب حتى تطوّر المرض. ولم تتم دراسة تأثير وقف العلاج بعد التوصل إلى استجابة خلوية كاملة.
- لدى الأطفال: يجب أن تتم معايرة الجرعات بالنسبة إلى الأطفال على أساس المنطقة السطحية للجسم (ملغم/متر^{٢}). يوصى بتناول جرعات يومية من ٣٤٠ ملغم/متر^{٢} للأطفال الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي في الطور المزمن والمتقدم (يجب عدم تجاوز الجرعة الإجمالية البالغة ٨٠٠ ملغم). يمكن إعطاء العلاج كجرعة واحدة يومياً أو يمكن تقسيم الجرعة اليومية إلى مرتين في اليوم، واحدة في الصباح وأخرى في المساء. وتستند الجرعات الموصى بها حالياً إلى عدد قليل من المرضى الأطفال.

لا توجد أي دراسة بالنسبة إلى علاج الأطفال ما دون السنتين من العمر.

في حال غياب رد فعل سلبي شديد على الدواء والحالات الشديدة من نقص العدلات أو نقص الصفيحات غير المرتبطة بإبيضاض الدم في الحالات التالية: تطوّر المرض (في أي وقت)، الفشل في تحقيق استجابة دموية مرضية بعد ٣ أشهر على الأقل من العلاج، الفشل في تحقيق استجابة خلوية بعد ١٢ شهراً من العلاج، أو فقدان استجابة دموية و/أو خلوية تحققت في السابق، يمكن زيادة الجرعات على النحو التالي:

- زيادة الجرعة من ٤٠٠ ملغم إلى ٦٠٠ ملغم أو ٨٠٠ ملغم للمرضى البالغين الذين يعانون من المرض في الطور المزمن.
- من ٦٠٠ ملغم إلى ٨٠٠ ملغم كحد أقصى (٤٠٠ ملغم مرتين يوميا) للمرضى الذين يعانون من المرض في الطور المتسارع أو الطور الأرومي.
- من ٣٤٠ ملغم/متر^{٢} يومياً إلى ٥٧٠ ملغم / متر^{٢} يومياً للمرضى الأطفال (يجب عدم تجاوز الجرعة الإجمالية البالغة ٨٠٠ ملغم).

يجب مراقبة المرضى بشكل وثيق بعد زيادة الجرعة نظراً لزيادة إمكانية حدوث ردود فعل سلبية مع الجرعات العالية.

الجرعة بالنسبة إلى إبيضاض الدم الليمفاوي الحاد مع وجود صبغي فيلادلفيا

الجرعة الموصى بها من **ساجيتا** هي ٦٠٠ ملغم/يوم للمرضى البالغين الذين يعانون من إبيضاض الدم الليمفاوي الحاد مع وجود صبغي فيلادلفيا. ويجب أن يقوم أخصائيو أمراض الدم المختصون في هذا المرض بالإشراف على العلاج في كافة مراحل الرعاية.

جدول العلاج: استناداً إلى البيانات الموجودة، تبين أن إيماتينيب فعال وآمن عندما يعطى بجرعة ٦٠٠ ملغم/يوم مع العلاج الكيميائي التحريضي والترسيخي والداعم للمرضى البالغين الذين يعانون من إبيضاض الدم الليمفاوي الحاد مع وجود صبغي فيلادلفيا. تختلف مدة العلاج **بساجيتا** بحسب البرنامج العلاجي المحدد، ولكن في الإجمال، يؤدي تناول إيماتينيب لفترة أطول إلى نتائج أفضل.

للمرضى البالغين الذين يعانون من إبيضاض الدم الليمفاوي الحاد المنتكس أو المقاوم للعلاج مع وجود صبغي فيلادلفيا، المعالجة الأحادية **بساجيتا** ٦٠٠ ملغم/يوم آمنة وفعالة ويمكن أن يعطى حتى تطوّر المرض.

الجرعة بالنسبة إلى أمراض خلل التنسج النقوي/التكاثر النقوي

الجرعة الموصى بها من **ساجيتا** هي ٤٠٠ ملغم/يوم للمرضى البالغين الذين يعانون من أمراض خلل التنسج النقوي/التكاثر النقوي.

مدة العلاج: في التجربة السريرية الوحيدة التي أجريت حتى الآن، استمر العلاج بإيماتينيب حتى تطوّر المرض. وفي وقت التحليل، كان متوسط مدة العلاج ٤٧ شهراً (٢٤ يوماً - ٦٠ شهراً).

الجرعة بالنسبة إلى متلازمة الزيادة الإيزينوفيلية المفرطة المتقدمة و/أو إبيضاض اليوزينيات المزمن

الجرعة الموصى بها من **ساجيتا** هي ١٠٠ ملغم/يوم للمرضى البالغين الذين يعانون من متلازمة الزيادة الإيزينوفيلية المفرطة المتقدمة و/أو إبيضاض اليوزينيات المزمن.

يمكن زيادة الجرعة من ١٠٠ ملغم إلى ٤٠٠ ملغم في حالة غياب الأعراض الجانبية إذا أثبتت الفحوصات استجابة غير كافية للعلاج.

يجب الاستمرار بالعلاج طالما أن المريض مستمر بالاستفادة منه.

الجرعة بالنسبة إلى الأورام السدوية المعدية المعوية

الجرعة الموصى بها من **ساجيتا** هي ٤٠٠ ملغم/يوم للمرضى البالغين الذين يعانون من الأورام السدوية المعدية المعوية الخبيثة غير القابلة للاستئصال بالجراحة و/أو النقيلية.

هناك بيانات محدودة حول تأثير زيادة الجرعة من ٤٠٠ ملغم إلى ٦٠٠ ملغم أو ٨٠٠ ملغم لدى المرضى الذين يتحسنون عند تناول الجرعة الأقل.

مدة العلاج: في التجارب السريرية التي شملت المرضى الذين يعانون من الأورام السدوية المعدية المعوية، استمر العلاج **بساجيتا** حتى تطوّر المرض. في وقت التحليل، كان متوسط مدة العلاج ٧ أشهر (٧ أيام إلى ١٣ شهراً). لم تتم دراسة تأثير إيقاف العلاج بعد التوصل إلى استجابة.

الجرعة الموصى بها من **ساجيتا** هي ٤٠٠ ملغم/يوم كعلاج مساعد للمرضى البالغين بعد استئصال الأورام السدوية المعدية المعوية. لم يتم حتى الآن تحديد مدة العلاج المثلى. وبلغت فترة العلاج في التجارب السريرية ٣٦ شهراً.

الجرعة بالنسبة إلى الساركومة الليفية الجلدية الحدبية

الجرعة الموصى بها من **ساجيتا** هي ٨٠٠ ملغم/يوم للمرضى البالغين الذين يعانون من الساركومة الليفية الجلدية الحدبية.

تعديل الجرعة في حالة حصول تأثيرات جانبية

الأعراض الجانبية غير الدموية

في حال حصول رد فعل سلبي غير دموي شديد عند استخدام **ساجيتا**، يجب إيقاف العلاج حتى زوال هذه الحالة. بعد ذلك، يمكن استئناف العلاج حسب الاقتضاء وحسب الخطورة الأساسية لهذه الحالة.

إذا حصلت ارتفاعات في نسبة البيليروبين أعلى بـ ٣ مرات من الحد الأعلى الطبيعي أو في نسبة ناقلات أمين الكبد أعلى بـ ٥ مرات من الحد الأعلى الطبيعي، يجب التوقف عن استخدام **ساجيتا** حتى تعود مستويات البيليروبين إلى أقل من ١,٥ مرات من الحد الأعلى الطبيعي ومستويات ناقلات الأمين إلى أقل من ٢,٥ مرات من الحد الأعلى الطبيعي. ويمكن استئناف العلاج **بساجيتا** مع تخفيض الجرعة اليومية. لدى البالغين، يجب تخفيض الجرعة من ٦٠٠ ملغم إلى ٤٠٠ ملغم أو من ٨٠٠ ملغم إلى ٦٠٠ ملغم.

لدى الأطفال، يجب تخفيض الجرعة من ٣٤٠ ملغم/ متر^{٢}/يوم إلى ٢٦٠ ملغم/متر^{٢}/يوم.

الأعراض الجانبية الدموية

يوصى بتخفيض الجرعة أو وقف العلاج في الحالات الشديدة من قلة العدلات أو قلة الصفيحات كما هو مبين في الجدول أدناه.

تعديل الجرعة في حالة قلة العدلات والصفيحات:

متلازمة الزيادة الإيزينوفيلية المفرطة المتقدمة و/أو إبيضاض اليوزينيات المزمن (جرعة أولية ١٠٠ ملغم)	عدد العدلات المطلق< $١٠^{٩}$ /ليتر و/أو الصفيحات< ٥٠ x $١٠^{٩}$/ليتر	١. توقف عن أخذ **ساجيتا** حتى يصبح عدد العدلات المطلق≤ ١,٥ x $١٠^{٩}$ /ليتر والصفيحات≤ ٧٥ x $١٠^{٩}$/ليتر. ٢. إستأنف العلاج **بساجيتا** بالجرعة الأساسية (أي قبل ظهور الأعراض الجانبية).
إبيضاض الدم النقوي في الطور المزمن، خلل التنسج النقوي/التكاثر النقوي و الأورام السدوية المعدية المعوية (جرعة أولية ٤٠٠ ملغم) متلازمة الزيادة الإيزينوفيلية المفرطة المتقدمة و/أو إبيضاض اليوزينيات المزمن (جرعة ٤٠٠ ملغم)	عدد العدلات المطلق< $١٠^{٩}$ /ليتر و/أو الصفيحات< ٥٠ x $١٠^{٩}$/ليتر	١. توقف عن أخذ **ساجيتا** حتى يصبح عدد العدلات المطلق≤ ١,٥ x $١٠^{٩}$ /ليتر والصفيحات≤ ٧٥ x $١٠^{٩}$/ليتر. ٢. إستأنف العلاج **بساجيتا** بالجرعة الأساسية (أي قبل ظهور الأعراض الجانبية). ٣. في حال تكرر إنخفاض عدد العدلات المطلق< $١٠^{٩}$ /ليتر و/أو الصفيحات < ٥٠ x $١٠^{٩}$/ليتر، أعد الخطوة الأولى ثم إستأنف العلاج **بساجيتا** بجرعة مخفضة من ٣٠٠ ملغم.
إبيضاض الدم النقوي في الطور المزمن لدى الأطفال (جرعة ٣٤٠ ملغم/متر^{٢})	عدد العدلات المطلق< $١٠^{٩}$ /ليتر و/أو الصفيحات< ٥٠ x $١٠^{٩}$/ليتر	١. توقف عن أخذ **ساجيتا** حتى يصبح عدد العدلات المطلق≤ ١,٥ x $١٠^{٩}$ /ليتر والصفيحات≤ ٧٥ x $١٠^{٩}$/ليتر. ٢. إستأنف العلاج **بساجيتا** بالجرعة الأساسية (أي قبل ظهور الأعراض الجانبية). ٣. في حال تكرر إنخفاض عدد العدلات المطلق< $١٠^{٩}$ /ليتر و/أو الصفيحات< ٥٠ x $١٠^{٩}$/ليتر، أعد الخطوة الأولى ثم إستأنف العلاج **بساجيتا** بجرعة مخفضة من ٢٦٠ ملغم/متر^{٢}.
إبيضاض الدم النقوي في الطور المتسارع أو الطور الأرومي لدى الأطفال (جرعة أولية ٣٤٠ ملغم/متر^{٢})	*عدد العدلات المطلق < ٠,٥ x $١٠^{٩}$ /ليتر و/أو الصفيحات < ١٠ x $١٠^{٩}$/ليتر	١. تأكد إذا كانت قلة الكريات مرتبطة بإبيضاض الدم (شفط نقي العظم أو أخذ خزعة). ٢. إذا كانت قلة الكريات غير مرتبطة بإبيضاض الدم، قلص الجرعة إلى ٢٦٠ ملغم/متر^{٢}. ٣. إذا إستمرت قلة الكريات لأسبوعين، يجب تخفيض الجرعة لـ٢٠٠ ملغم/متر^{٢}. ٤. إذا إستمرت قلة الكريات لأربعة أسابيع و لا تزال غير مرتبطة بإبيضاض الدم، توقف عن أخذ **ساجيتا** حتى يصبح عدد العدلات المطلق≤$١٠^{٩}$ /ليتر والصفيحات≤ ٢٠ x $١٠^{٩}$ /ليتر ثم إستأنف العلاج بجرعة ٢٠٠ ملغم/متر^{٢}.
إبيضاض الدم النقوي في الطور الأرومي (جرعة أولية ٦٠٠ ملغم)	*عدد العدلات المطلق< ٠,٥ x $١٠^{٩}$ /ليتر و/أو الصفيحات< ١٠ x $١٠^{٩}$/ليتر	١. تأكد إذا كانت قلة الكريات مرتبطة بإبيضاض الدم (شفط نقي العظم أو أخذ خزعة). ٢. إذا كانت قلة الكريات غير مرتبطة بإبيضاض الدم، قلص الجرعة إلى ٤٠٠ ملغم. ٣. إذا إستمرت قلة الكريات لأسبوعين، يجب تخفيض الجرعة لـ٣٠٠ ملغم. ٤. إذا إستمرت قلة الكريات لأربعة أسابيع و لا تزال غير مرتبطة بإبيضاض الدم، توقف عن أخذ **ساجيتا** حتى يصبح عدد العدلات المطلق ≤$١٠^{٩}$ /ليتر والصفيحات ≤ ٢٠ x $١٠^{٩}$/ليتر ثم إستأنف العلاج بجرعة ٣٠٠ ملغم.
ساركومة الليفية الجلدية الحدبية (جرعة أولية ٨٠٠ ملغم)	عدد العدلات المطلق< $١٠^{٩}$ /ليتر و/أو الصفيحات< ٥٠ x $١٠^{٩}$/ليتر	١. توقف عن أخذ **ساجيتا** حتى يصبح عدد العدلات المطلق≤ ١,٥ x $١٠^{٩}$ /ليتر والصفيحات≤ ٧٥ x $١٠^{٩}$/ليتر. ٢. إستأنف العلاج **بساجيتا** بجرعة مخفضة من ٦٠٠ ملغم. ٣. في حال تكرر إنخفاض عدد العدلات المطلق< $١٠^{٩}$ /ليتر و/أو الصفيحات< ٥٠ x $١٠^{٩}$/ليتر، أعد الخطوة الأولى ثم إستأنف العلاج **بساجيتا** بجرعة مخفضة من ٤٠٠ ملغم.

* تحدث على الأقل بعد شهر من العلاج.

حالات خاصة

الأطفال: لا توجد أي دراسة بالنسبة إلى الأطفال ما دون السنتين من العمر الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن. هناك دراسات محدودة بالنسبة إلى الأطفال الذين يعانون من إبيضاض الدم الليمفاوي الحاد مع وجود صبغي فيلادلفيا ودراسات محدودة جداً بالنسبة إلى الأطفال الذين يعانون من أمراض خلل التنسج النقوي/التكاثر النقوي والساركومة الليفية الجلدية الحدبية. لا توجد أي دراسة بالنسبة إلى الأطفال أو المراهقين الذين يعانون من الأورام السدوية المعدية المعوية ومتلازمة الزيادة الإيزينوفيلية المفرطة المتقدمة و/أو إبيضاض اليوزينيات المزمن.

القصور الكبدي: يتم استقلاب إيماتينيب بصورة رئيسية بواسطة الكبد. يجب إعطاء المرضى الذين يعانون من حالات خفيفة أو معتدلة أو شديدة من القصور الكبدي الحد الأدنى من الجرعة الموصى بها البالغة ٤٠٠ ملغم يومياً. يمكن تخفيض الجرعة إذا لم يكن بالإمكان تحملها.

فئات القصور الكبدي:

الفئة	إختبارات وظائف الكبد
خفيف	البيليروبين: ١,٥ مرات الحد الأعلى الطبيعي ناقلات أمين الأسبرتات: > الحد الأعلى الطبيعي (يمكن أن يكون طبيعي أو < الحد الأعلى الطبيعي إذا كان البيليروبين> الحد الأعلى الطبيعي)
متوسط	البيليروبين:> ١,٥ - ٣ مرات الحد الأعلى الطبيعي ناقلات أمين الأسبرتات: أي كمية
شديد	البيليروبين:> ٣ – ١٠ مرات الحد الأعلى الطبيعي ناقلات أمين الأسبرتات: أي كمية

القصور الكلوي: يجب إعطاء المرضى الذين يعانون من إختلال وظيفي كلوي أو الذين يخضعون لغسيل الكلى الحد الأدنى من الجرعة الموصى بها البالغة ٤٠٠ ملغم يومياً كجرعة أولية. لكن يجب توخي الحذر مع هذه الفئة من المرضى. يمكن تخفيض الجرعة إذا لم يكن بالإمكان تحملها. أما في حال عدم فعاليتها، يمكن زيادة الجرعة إذا كان بالإمكان تحملها.

المرضى المسنون: لم تتم دراسة الحركية الدوائية لإيماتينيب لدى كبار السن على وجه التحديد. ولم تتم ملاحظة فروقات حركية دوائية مهمة مرتبطة بالعمر لدى المرضى البالغين في التجارب السريرية التي شملت أكثر من ٢٠٪ من المرضى البالغين من العمر ٦٥ سنة وما فوق. لا توجد توصيات خاصة لدى المرضى المسنين.

موانع الاستعمال

فرط الحساسية تجاه المادة الفعالة أو أي من المواد غير الفعالة المذكورة أعلاه.

التحذيرات والاحتياطات

يجب تناول **ساجيتا** مع الطعام وكوب كبير من الماء لتقليل خطر حصول الاضطرابات الهضمية.

عندما يستخدم **ساجيتا** مع منتجات طبية أخرى، هناك إمكانية حصول تفاعلات دوائية.

قصور الغدة الدرقية: حصلت حالات سريرية من قصور الغدة الدرقية لدى المرضى الذين خضعوا لاستئصال الغدة الدرقية وبدأوا باستخدام ليفوثيروكسين أثناء العلاج بإيماتينيب. يجب مراقبة مستويات الهورمون المنبه للدرقية لدى هؤلاء المرضى بدقة.

التسمم الكبدي: لدى المرضى الذين يعانون من القصور الكبدي (خفيف أو متوسط أو شديد)، يجب مراقبة عد الدم المحيطي وإنزيمات الكبد بدقة.

عند استخدام إيماتينيب مع العلاج الكيميائي بجرعات مرتفعة، حصلت حالات من التسمم الكبدي المؤقت المتمثل بارتفاع في ناقلات الأمين وفرط بيليروبين الدم. بالإضافة إلى ذلك، حصلت حالات غير شائعة من الفشل الكبدي الحاد. يجب مراقبة وظيفة الكبد بدقة في الحالات التي يستخدم فيها إيماتينيب مع العلاجات الكيميائية المعروفة بالتسبب بقصور كبدي.

إحتباس السوائل: حصلت حالات شديدة من إحتباس السوائل (انصباب جنبي، وذمة، وذمة رئوية، استسقاء، وذمة سطحية) لدى حوالي ٢,٥٪ من المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن الذي تم تشخيصه حديثاً والذين يستخدمون إيماتينيب. لذا، من الضروري أن يوزن المرضى بانتظام. يجب التحقق من أي زيادة سريعة وغير متوقعة في الوزن بدقة، وإذا لزم الأمر يجب توفير الرعاية الداعمة والتدابير العلاجية المناسبة. في التجارب السريرية، كانت هناك زيادة في حدوث هذه الحالات لدى المرضى المسنين ولدى المرضى الذين لديهم تاريخ من أمراض القلب. ولذلك، يجب توخي الحذر مع المرضى الذين يعانون من اختلال وظيفي في القلب.

المرضى الذين يعانون من أمراض القلب: يجب مراقبة المرضى الذين يعانون من أمراض القلب أو المعرّضين لقصور القلب أو لديهم تاريخ من الفشل الكلوي بدقة، ويجب فحص أي مريض لديه علامات أو أعراض الفشل الكلوي أو القلبي ومعالجته.

لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة الزيادة الإيزينوفيلية المفرطة مع تسلل خلايا المتلازمة بشكل خفي إلى داخل عضلة القلب، حصلت حالات معزولة من الصدمة القلبية/اختلال البطين الأيسر المرتبطة بزوال حبيبات خلايا متلازمة الزيادة الإيزينوفيلية المفرطة عند البدء بالعلاج بإيماتينيب. وبالإمكان عكس هذه الحالة باستخدام الستيرويدات الجهازية وتدابير دعم الدورة الدموية والتوقف عن استخدام إيماتينيب بشكل مؤقت. وبما أن الأعراض الجانبية القلبية غير شائعة عند استخدام إيماتينيب، يجب القيام بتقييم دقيق لفوائد ومخاطر العلاج بإيماتينيب لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة الزيادة الإيزينوفيلية المفرطة المتقدمة و/أو إبيضاض اليوزينيات المزمن قبل بدء العلاج.

يمكن أن تؤدي أمراض خلل التنسج النقوي/التكاثر النقوي المرتبطة بإعادة ترتيب جينات مستقبلات عامل النمو المشتق من الصفيحات الدموية إلى مستويات عالية من اليوزينيات. ولذلك، يجب إجراء تقييم من قبل أخصائي القلب والأوعية الدموية ومخطط صدى القلب وتحديد مستوى التروبونين في مصل الدم لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة الزيادة الإيزينوفيلية المفرطة/إبيضاض اليوزينيات المزمن ولدى المرضى الذين يعانون من أمراض خلل التنسج النقوي/التكاثر النقوي المرتبطة بمستويات عالية من اليوزينيات قبل بدء العلاج بإيماتينيب. إذا كان أحد المستويين غير طبيعي، يجب المتابعة مع أخصائي أمراض القلب والاستخدام الوقائي للستيرويدات الجهازية (١-٢ ملغم/كلغم) لمدة أسبوع أو أسبوعين مع إيماتينيب عند البدء بالعلاج.

نزيف الجهاز الهضمي: أظهرت الدراسة التي أجريت على المرضى الذين يعانون من الأورام السدوية المعدية المعوية غير القابلة للاستئصال بالجراحة و/أو النقيلية حصول حالات نزيف معدي معوي ونزيف داخل الورم. استناداً إلى البيانات المتاحة، لم يتم تحديد العوامل المهيئة (مثل حجم الورم وموقعه واضطرابات التخثر) التي تعرّض المرضى الذين يعانون من الأورام السدوية المعدية المعوية إلى خطر أعلى لحصول أي من أنواع النزيف. وبما أن زيادة بروز الأوعية الدموية والاستعداد للنزيف هما جزء من طبيعة الأورام السدوية المعدية المعوية وتطورها السريري، يجب تطبيق الممارسات والإجراءات المعيارية لمراقبة النزيف ومعالجته لدى المرضى كافة.

الفحوصات المخبرية: يجب إجراء عد دموي شامل بانتظام خلال فترة العلاج **بساجيتا**. قد يؤدي علاج المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن **بساجيتا** إلى نقص العدلات أو نقص الصفيحات. ولكن من المرجح أن يكون حدوث هذه الانخفاضات في عدد خلايا الدم مرتبطاً بمرحلة المرض الذي تتم معالجته وهي أكثر شيوعاً لدى المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن في الطور المتسارع أو في الطور الأرومي بالمقارنة مع المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي في الطور المزمن. قد يتم إيقاف العلاج **بساجيتا** أو قد يتم تخفيض الجرعة على النحو الموصى به (أنظر الجرعة وطريقة الاستعمال).

يجب مراقبة وظيفة الكبد (ناقلات الأمين والبيليروبين والفوسفاتاز القلوي) بانتظام لدى المرضى الذين يتلقون العلاج **بساجيتا**.

لدى المرضى الذين يعانون من اختلال وظائف الكلى، تبين أن مستويات إيماتينيب في مصل الدم أعلى مما هي عليه لدى المرضى الذين يتمتعون بوظيفة كلوية طبيعية، ويرجع ذلك على الأرجح إلى مستويات حمض ألفا-غليكوبروتين (البروتين الرابط لإيماتينيب لدى هؤلاء المرضى) المرتفعة في مصل الدم. يجب إعطاء المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي الحد الأدنى من الجرعة الأولية. أما بالنسبة إلى المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي الحاد، فيجب توخي الحذر عند إعطائهم العلاج. ويمكن تخفيض الجرعة إذا لم يكن بالإمكان تحملها.

المرضى الأطفال: حصلت حالات تأخر النمو لدى الأطفال واليافعين الذين يستخدمون إيماتينيب. التأثيرات على المدى الطويل للعلاج بإيماتينيب لفترات طويلة على نمو الأطفال غير معروفة. ولذلك، من المستحسن القيام بمراقبة دقيقة لنمو الأطفال الذين يخضعون للعلاج بإيماتينيب.

الحمل والإرضاع

الحمل: هناك بيانات محدودة حول إستخدام إيماتينيب عند المرأة الحامل. أظهرت الدراسات على الحيوانات وجود سمية تناسلية أما المخاطر المحتملة على الجنين فهي غير معروفة. يجب عدم استخدام **ساجيتا** أثناء الحمل إلا عند الضرورة. إذا تم استخدامه خلال فترة الحمل، يجب أن يتم إبلاغ المريضة بشأن الخطر المحتمل على الجنين.

تنصح النساء في سن الإنجاب باستخدام وسائل منع الحمل الفعالة أثناء العلاج.

الإرضاع: هناك معلومات محدودة عن توزع إيماتينيب في الحليب البشري. وقد أظهرت دراسات على امرأتين تقومان بالإرضاع أن إيماتينيب ومستقلبه الفعال يمكن أن ينتشرا في الحليب البشري. تم تحديد نسبة تركيز الدواء في حليب الأم بالنسبة إلى بلازما الدم لدى مريضة واحدة بـ ٠,٥ لإيماتينيب و ٠,٩ للمستقلب، مما يشير إلى انتشار أكبر للمستقلب في الحليب. وعند الأخذ في الاعتبار تركيزات إيماتينيب والمستقلب وكمية الحليب القصوى المستهلكة يومياً من قبل الأطفال الرضع، يتوقع أن تكون النسبة الإجمالية منخفضة (~ ١٠٪ من الجرعة العلاجية). ولكن بما أن تأثيرات الجرعة المنخفضة من إيماتينيب على الرضيع غير معروفة، لا يجب على النساء اللواتي يتناولن إيماتينيب القيام بالإرضاع.

قيادة السيارات وتشغيل الآلات

يجب إبلاغ المرضى بأنهم قد يعانون من أعراض جانبيّة مثل الدوخة أو عدم وضوح الرؤية أو النعاس أثناء العلاج بإيماتينيب. ولذلك، يجب توخي الحذر عند القيادة أو تشغيل الآليات.

الأعراض الجانبيّة

قد يكون لدى المرضى في مراحل متقدمة من الأورام الخبيثة العديد من الحالات الطبية المتداخلة التي تجعل تقييم العلاقة السببية للأعراض الجانبية صعباً بسبب تنوع الأعراض المرتبطة بالمرض الأساسي وتطوّره واستخدام العديد من المنتجات الطبية في الوقت نفسه.

في التجارب السريرية على المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن، تم إيقاف الدواء بسبب الأعراض الجانبية المرتبطة بالدواء لدى ٢,٤٪ من المرضى الذين تم تشخيصهم حديثاً، و ٤٪ من المرضى في الطور المزمن المتقدم بعد فشل علاج الإنترفيرون، و ٤٪ من المرضى في الطور المتسارع بعد فشل علاج الإنترفيرون، و ٥٪ من المرضى في الطور الأرومي بعد فشل علاج الإنترفيرون. أما في حالة الأورام السدوية المعدية المعوية، فقد تم إيقاف الدواء بسبب الأعراض الجانبية المرتبطة بالدواء لدى ٤٪ من المرضى.

كانت الأعراض الجانبية مماثلة في الحالات كافة مع وجود استثنائين. حصلت حالات أكثر من كبت نقي العظم لدى المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن بالمقارنة مع المرضى الذين يعانون من الأورام السدوية المعدية المعوية، وذلك على الأرجح بسبب المرض الأساسي. أما الدراسة التي شملت المرضى الذين يعانون من الأورام السدوية المعدية المعوية غير القابلة للاستئصال بالجراحة و/أو النقيلية، ٧ (٥٪) مرضى عانوا من نزف هضمي من الدرجة ٣-٤ وفقاً لمعايير السمية الشائعة (٣ مرضى)، ومن نزف داخل الورم (٣ مرضى) أو من كليهما (مريض واحد). قد تكون مواقع ورم الجهاز الهضمي هي مصدر النزف الهضمي. قد يكون نزيف الجهاز الهضمي و النزيف داخل الورم خطيراً ومميتاً في بعض الأحيان.

عندما تم استخدام إيماتينيب مع العلاج الكيميائي بالجرعات العالية لدى المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم الليمفاوي الحاد مع وجود صبغي فيلادلفيا، حصل تسمم كبدي مؤقت متمثل بارتفاع ناقلات الأمين وفرط بيليروبين الدم.

كانت الأعراض الجانبية الأكثر شيوعاً (≥ ١٠٪) المرتبطة بالدواء هي: الغثيان الخفيف، التقيؤ، الإسهال، آلام البطن، التعب، الألم العضلي، تشنجات العضلات والطفح الجلدي، وتمت معالجتها بسهولة. وكانت الوذمات السطحية شائعة في الدراسات كافة وكانت في المقام الأول وذمات حجاجية أو في الأطراف السفلى. غير أن هذه الوذمات نادراً ما كانت شديدة ويمكن معالجتها باستخدام مدرات البول أو الإجراءات الداعمة الأخرى أو عن طريق تخفيض جرعة إيماتينيب.

يمكن إطلاق اسم "احتباس السوائل" على الأعراض الجانبية المتنوعة مثل الانصباب الجنبي والاستسقاء والوذمة الرئوية والزيادة السريعة في الوزن مع أو بدون وذمة سطحية. ويمكن في العادة معالجة هذه الأعراض بإيقاف **ساجيتا** مؤقتاً وباستخدام مدرات البول وغيرها من تدابير الرعاية الداعمة الملائمة. ولكن قد يكون بعض هذه التفاعلات خطيراً أو مهدداً للحياة، وتوفي العديد من المرضى في الطور الأرومي بسبب تاريخ معقد من الانصباب الجنبي وقصور القلب الاحتقاني والفشل الكلوي. لم تكن هناك نتائج خاصة بالسلامة في التجارب السريرية على الأطفال.

تم تسجيل الأعراض الجانبية التي تعتبر أكثر من حالة معزولة أدناه، بحسب التصنيف العضوي الجهازي وبحسب التواتر. تم تحديد فئات التواتر باستخدام المصطلحات التالية: شائعة جداً (≥١/١٠)، شائعة (≥١/١٠٠ إلى <١/١٠)، غير شائعة (≥١/١٠٠٠ إلى <١/١٠٠)، نادرة (≥١/١٠٠٠٠ إلى <١/١٠٠٠)، نادرة جداً (<١/١٠٠٠٠)، غير معروفة (لا يمكن تقديرها من البيانات المتاحة).

تستند الأعراض الجانبية وتواترها المذكوران في الجدول ١ إلى الدراسات الرئيسية.

جدول ١: الأعراض الجانبية في التجارب السريرية

العدوات	
غير شائعة	هربس نطاقي، هربس بسيط، إلتهاب البلعوم الأنفي، التهاب رئوي[١] ، التهاب الجيوب الأنفية، التهاب الهلل، إلتهاب الجهاز التنفسي العلوي، نزلة وافدة (الأنفلونز)، عدوى الجهاز البولي، التهاب معوي معدي, انتان
نادرة	عدوى ناجمة عن فطريات
إضطرابات الدم و الجهاز الليمفاوي	
شائعة جداً	قلة العدلات، قلة الصفيحات، فقر الدم
شائعة	قلة الكريات الشاملة، قلة العدلات الحموية
غير شائعة	كثرة صفيحات الدم، قلة الليمفاويات, خمود نخاع العظم, كثرة كريات الدم البيضاء الحامضية تضخم العقد اللمفية
نادرة	فقر الدم الانحلالي
إضطرابات الإستقلاب و التغذية	
شائعة	فقدان الشهية
غير شائعة	نقص بوتاسيوم الدم، شهية مفرطة، نقص فسفات الدم، إنخفاض الشهية، تجفاف، نقرس، فرط حمض اليوريك، فرط كالسيوم الدم، فرط سكر الدم، نقص صوديوم الدم
نادرة	فرط بوتاسيوم الدم، نقص مغنيسيوم الدم
إضطرابات نفسية	
شائعة	أرق
غير شائعة	إكتئاب، إنخفاض الشبق، قلق
نادرة	حالة خلط
إضطرابات الجهاز العصبي	
شائعة جداً	صداع[٢]
شائعة	دوخة، تنمّل، اضطرابات ذوقية، نقص الحس
غير شائعة	الشقيقة، نيمومة، غشي، إعتلال الأعصاب، اختلال الذاكرة، التهاب العصب الوركي، متلازمة تململ الساقين رعاش، نزف مخي
نادرة	فرط الضغط داخل القحف، إختلاجات، إلتهاب العصب البصري
إضطرابات العين	
شائعة	وذمة الجفن، دمعان العين، نزف الملتحمة، إلتهاب الملتحمة، جفاف العين، تغيم الرؤية
غير شائعة	تهيج العين, الم في العين، وذمة الحجاج، نزف صلبوي، التهاب الجفن نزف الشبكية، وذمة بقعية
نادرة	الساد، زرق، وذمة الحليمة
إضطرابات في الأذن و التيه	
غير شائعة	دوار، طنين، فقدان السمع
إضطرابات في القلب	
غير شائعة	خفقان تسرع القلب، فشل القلب الاحتقاني[٣] ، وذمة رئوية
نادرة	إضطراب النظم، رجفان اذيني، توقف القلب, احتشاء عضل القلب، ذبحة صدرية، انصباب تاموري
إضطرابات وعائية[٤]	
شائعة	هبات ساخنة، نزف
غير شائعة	فرط ضغط الدم، ورم دموي, برودة محيطية، انخفاض ضغط الدم، داء رينو(-> الاعتلال الوعائي المجهول السبب)
إضطرابات تنفسية، صدرية و منصفية	
شائعة	ضيق النفس، رعاف، سعال
غير شائعة	انصباب جنبي[٥] ، ألم بلعومي حنجري، التهاب البلعوم
نادرة	ألم متعلق بالتهاب الجنبة، تليف رئوي، فرط ضغط الدم الرئوي، نزف رئوي
إضطرابات معدية معوية	
شائعة جداً	غثيان , اسهال، , قيء، , عسر الهضم، , الم بطني[٦]
شائعة	تطبل البطن, تمدد بطني, جزر مريئي, امساك، جفاف الفم، التهاب المعدة
غير شائعة	التهاب الفم، تقرح الفم، ، نزف معدي معوي[٧] ، تجشؤ، براز قطراني، التهاب المريء، إستسقاء، قرحة بالمعدة, قيء الدم، التهاب الشفة، عسر البلع، التهاب البنكرياس
نادرة	التهاب القولون، انسداد الامعاء، داء الامعاء الالتهابي
إضطرابات كبدية صفراوية	
شائعة	إرتفاع انزيمات الكبد
غير شائعة	إرتفاع بيليروبين الدم، التهاب الكبد، يرقان
نادرة	فشل كبدي[٨] ، نخر كبدي
إضطرابات الجلد و الأنسجة تحت الجلد	
شائعة جداً	وذمة في محيط الحجاب، التهاب الجلد /اكزيمة/ طفح
شائعة	حكة ،وذمة الوجه، جفاف الجلد، حمامى, ثعلبة، عرق ليلي، تفاعل التحسس الضوئي
غير شائعة	طفح بثري, رض, فرط التعرق، شرى كدمات، قابلية أكثر لحصول كدمات، نقص الشعر، نقص تصبغ الجلد، إلتهاب الجلد التقشري، تقصف الاظفار، التهاب الجريبات، حبرة، صدفية, فرفرية، فرط تصبغ الجلد، طفح فقاعي
نادرة	الجلاد الحموي الحاد المصحوب بكثرة العدلات(متلازمة سويت)، تبدل لون الأظافر, وذمة وعائية عصبية طفح حويصلي، حمامى عديدة الاشكال، إلتهاب وعائي بفرط التحسس، متلازمة ستيفنزجونسون، طفح دوائي بثري
إضطرابات الجهاز العضلي الهيكلي و النسيج الضام	
شائعة جداً	تشنج ومعص عضلي، ألم عضلي هيكلي، الم المفصل,ألم العظم[٩]
شائعة	تورم المفاصل
غير شائعة	تيبس مفصلي وعضلي
نادرة	ضعف عضلي, التهاب المفصل، انحلال الربيدات / اعتلال عضلي
إضطرابات كلوية و بولية	
غير شائعة	ألم كلوي، بيلة دموية، فشل كلوي حاد، زيادة التردد البولي
إضطرابات الجهاز التناسلي و الثدي	
غير شائعة	تثدي الرجل، خلل وظيفي انتعاظي حيض غير منتظم, خلل في الوظيفة الجنسية، ألم في الحلمة، تضخم الثدي وذمة الصفن
نادرة	كيسية الجسم الأصفر النزفية/ كيسية المبيض النزفية
إضطرابات عامة و الحالات المتعلقة بموقع الإعطاء	
شائعة جداً	إحتباس السوئل، و وذمة، تعب
شائعة	وهن، حمى، استسقاء عام، نافض، صميل
غير شائعة	الم صدري، توعك
فحوصات	
شائعة جداً	زيادة الوزن
شائعة	نقصان الوزن
غير شائعة	إرتفاع كرياتينين الدم، إرتفاع فسفوكيناز الكرياتين في الدم، إرتفاع نازعة هيدروجين اللاكتات في الدم، إرتفاع الفسفاتاز القلوية في الدم
نادرة	إرتفاع أميلاز الدم

[١] إن حالات الإلتهاب الرئوي كانت الأكثر شيوعاً لدى المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن المتحول و لدى المرضى الذين يعانون من ورم سدوي معدي معوي.

[٢] الصداع كان الأكثر شيوعاً لدى المرضى الذين يعانون من ورم سدوي معدي معوي.

[٣] الإضطرابات القلبية بما فيها فشل القلب الاحتقاني كانت أكثر شيوعاً لدى المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المتحول من المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي في الطور المزمن.

[٤] الهبات الساخنة كانت الأكثر شيوعا لدى المرضى الذين يعانون من ورم سدوي معدي معوي أما النزف فكان الأكثر شيوعاً لدى المرضى الذين يعانون من ورم سدوي معدي معوي و المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن المتحول (الطور المتسارع أو في الطور الأرومي)

[٥] حالات الإنصباب الجنبي كانت أكثر شيوعاً لدى المرضى الذين يعانون من ورم سدوي معدي معوي و المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن المتحول (الطور المتسارع أو في الطور الأرومي) من المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن في الطور المزمن.

[٦+٧] حالات الألم البطني و النزف المعدي المعوي كانت الأكثر شيوعا لدى المرضى الذين يعانون من ورم سدوي معدي معوي.

[٨] تم تسجيل حالات نادرة و مميتة من الفشل الكبدي والنخر الكبدي.

[٩] آلام الجهاز العضلي الهيكلي و الحالات المتعلقة به كانت أكثر شيوعاً لدى المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن من المرضى الذين يعانون من ورم سدوي معدي معوي.

حصلت الأنواع التالية من ردود الفعل بشكل رئيسي في مرحلة ما بعد تسويق إيماتينيب. وهذا يشمل البلاغات الصادرة من الممارسين الصحيين أو المرضى وكذلك ردود فعل سلبية خطيرة حصلت في الدراسات الجارية وبرامج الاستخدام الموسع ودراسات الصيدلة السريرية والدراسات الاستطلاعية للمنتجات غير الموافق عليها. وبما أن ردود الفعل هذه حصلت ضمن مجموعة غير مؤكدة الحجم، فليس من الممكن دائماً تقدير تواترها بشكل صحيح أو إنشاء علاقة سببية لاستخدام إيماتينيب.

جدول ٢: الأعراض الجانبية في تجربة ما بعد التسويق

إضطرابات الجهاز العصبي	
غير معروف	وذمة دماغية
إضطرابات العين	
غير معروف	نزف زجاجي
إضطرابات في القلب	
غير معروف	التهاب التامور، دكاك قلبي
إضطرابات وعائية	
غير معروف	خثار / انصمام
إضطرابات تنفسية، صدرية و منصفية	
غير معروف	فشل تنفسي حاد[١] ، داء رئوي خلالي
إضطرابات معدية معوية	
غير معروف	انسداد الامعاء، ورم نزفي/ نخر الورم، إنثقاب معدي معوي[٢]
نادرة	التهاب الرتج
إضطرابات الجلد و الأنسجة تحت الجلد	
غير معروف	متلازمة اليد و القدم
غير معروف	تقران حزازي، حزاز مسطح
غير معروف	إنحلال البشرة النخري السمي
إضطرابات الجهاز العضلي الهيكلي و النسيج الضام	
غير معروف	نخر انعدام الاوعية /نخر الورك
غير معروف	تأخر النمو لدى الأطفال
إضطرابات تناسلية	
نادرة جداً	كيسية الجسم الأصفر النزفية/ كيسية المبيض النزفية
أورام حميدة، خبيثة أو غير محددة (يتضمن السلائل و الكيسات)	
غير معروف	متلازمة الورم النخيري

[١] تم تسجيل حالات مميتة لدى المرضى في المراحل المتقدمة من المرض، عدوى خطيرة، إنخفاض خطير لعدلات الدم، أو حالات متزامنة خطيرة أخرى.

[٢] تم تسجيل حالات مميتة من الإنثقاب المعدي المعوي.

النتائج غير الطبيعية في الفحوصات المخبرية:

أمراض الدم: لدى المرضى المصابين بإبيضاض الدم النقوي المزمن، كانت قلة الكريات لا سيما نقص العدلات ونقص الصفيحات نتيجة ثابتة في الدراسات كافة، مع تواتر أعلى عند استخدام الجرعات العالية ≥ ٧٥٠ ملغم (دراسة المرحلة الأولى). ولكن حصول قلة الكريات كان يعتمد بشكل واضح على مرحلة المرض، فتواتر نقص العدلات من الدرجة ٣ أو ٤ (تعداد العدلات الكلي أقل من $١٠^{٩}$ /ليتر) ونقص الصفيحات (تعداد الصفيحات أقل من ٥٠ x $١٠^{٩}$/ليتر) كان أعلى بنسبة ٤ و ٦ مرات في الطور الأرومي والطور المتسارع (٥٩-٦٤٪ و٤٤-٦٣٪ لنقص العدلات ونقص الصفيحات على التوالي) بالمقارنة مع المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي الذي تم تشخيصه حديثاً في الطور المزمن (١٦,٧٪ لنقص العدلات و٨,٩٪ لنقص الصفيحات). لدى المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن الذي تم تشخيصه حديثاً، ظهر نقص العدلات (تعداد العدلات الكلي أقل من $١٠^{٩}$ /ليتر) من الدرجة ٤ لدى ٣,٦٪ من المرضى ونقص الصفيحات (تعداد الصفيحات أقل من ٥٠ x $١٠^{٩}$/ليتر) من الدرجة ٤ لدى أقل من ١٪ من المرضى. تراوح متوسط مدة نوبات نقص العدلات ونقص الصفيحات عادة من ٢ إلى ٣ أسابيع ومن ٣ إلى ٤ أسابيع على التوالي. ويمكن في العادة معالجة هذه الحالات من خلال تخفيض الجرعة أو التوقف عن العلاج **بساجيتا**، ولكن في حالات نادرة يمكن أن تؤدي إلى التوقف الدائم عن استخدام العلاج. لدى المرضى الأطفال الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن، كانت السميات الأكثر شيوعاً قلة الكريات من الدرجة ٣ أو ٤ التي تشمل نقص العدلات ونقص الصفيحات وفقر الدم. وتحدث هذه عادة خلال الأشهر القليلة الأولى من العلاج.

الكيمياء الحيوية: حصلت ارتفاعات حادة في ناقلات الأمين (<١٪) أو البيليروبين (<١٪) لدى المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن وتمت معالجتها من خلال تخفيض الجرعة أو توقيف العلاج (متوسط المدة الزمنية لهذه النوبات كان حوالي أسبوع واحد). وتم توقيف العلاج بشكل دائم بسبب النتائج المخبرية غير الطبيعية المرتبطة بالكبد لدى أقل من ١٪ من المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن. أما لدى المرضى الذين يعانون من الأورام السدوية المعدية المعوية (دراسة B2222)، حصل ٦,٨٪ من ارتفاعات ناقلة أمين الألانين من الدرجة ٣ أو ٤ و ٤,٨٪ من ارتفاعات ناقلة أمين الأسبارتات من الدرجة ٣ أو ٤. أما بالنسبة إلى ارتفاع البيليروبين فكان أقل من ٣٪. كما حصلت حالات التهاب الكبد الركودي والحال للخلايا والفشل الكبدي، وفي البعض منها كانت النتيجة مميتة، بما في ذلك لدى مريض واحد يستخدم جرعة عالية من الباراسيتامول.

فرط الجرعة

إن الخبرة المتعلقة بأخذ جرعات أعلى من الجرعة العلاجية الموصى بها محدودة. فقد تم التبليغ عن حالات معزولة من فرط جرعة إيماتينيب من قبل الممارسين الصحيين وفي المطبوعات الطبية. في حال تناول جرعة مفرطة، يجب مراقبة المريض ومعالجة الأعراض بشكل مناسب. وبصفة عامة، كانت النتيجة في هذه الحالات "تحسناً" أو "تعافياً". الحالات التي تم الإبلاغ عنها في نطاقات مختلفة من الجرعة هي على النحو التالي:

المرضى البالغين

١٢٠٠ إلى ١٦٠٠ ملغم (المدة تتراوح بين ١ إلى ١٠ أيام): غثيان، تقيؤ، إسهال، طفح جلدي، حمامي، وذمة، تورم، تعب، تشنجات العضلات، قلة الصفيحات والكريات الشاملة، آلام البطن، صداع وقلة الشهية.

١٨٠٠ إلى ٣٢٠٠ ملغم (ما يصل إلى٣٢٠٠ ملغم يومياً لمدة ٦ أيام): ضعف، ألم عضلي، زيادة فسفوكيناز الكرياتين، زيادة البيليروبين وآلام الجهاز الهضمي.

٦٤٠٠ ملغم (جرعة واحدة): حالة واحدة ذكرت في المطبوعات الطبية حول مريض واحد عانى من الغثيان، التقيؤ، آلام البطن، الحمى، تورم في الوجه، انخفاض عدد العدلات وزيادة ناقلات الأمين.

٨ إلى ١٠ غرام (جرعة واحدة): تقيؤ وآلام معوية.

المرضى الأطفال

طفل ذكر واحد يبلغ من العمر ٣ سنوات تناول جرعة واحدة من ٤٠٠ ملغم عانى من الإسهال والتقيؤ وفقدان الشهية وطفل ذكر آخر يبلغ من العمر ٣ سنوات تناول جرعة واحدة من ٩٨٠ ملغم عانى من انخفاض عدد خلايا الدم البيضاء والإسهال.

التفاعلات

المواد الفعالة التي قد تزيد تركيزات إيماتينيب في مصل الدم:

يمكن للمواد التي تثبط نشاط السيتوكروم P450 CYP3A4 (مثل الكيتوكونازول، الإيتراكونازول، الإريثروميسين، كلاريثروميسين) أن تخفض الاستقلاب وتزيد تركيزات إيماتينيب في البلازما. وحصلت زيادة كبيرة في التعرض لإيماتينيب (ارتفع متوسط التركيز الأعظمي والمنطقة تحت المنحنى بنسبة ٢٦٪ و ٤٠٪ على التوالي) لدى الأشخاص الأصحاء عندما تم إعطاؤه مع جرعة واحدة من الكيتوكونازول (مثبط CYP3A4). يجب توخي الحذر عند إعطاء **ساجيتا** مع مثبطات أنزيمات عائلة CYP3A4.

المواد الفعالة التي قد تخفض تركيزات إيماتينيب في مصل الدم:

يمكن للمواد المحرضة لنشاط CYP3A4 أن تزيد الاستقلاب وتخفض تركيزات إيماتينيب في مصل الدم. إن أخذ **ساجيتا** بالتزامن مع الأدوية التي تحرض CYP3A4 (مثل ديكساميثازون، الفينيتوين، كاربامازيبين، ريفامبيسين، الفينوباربيتال، فوسفنتوين، بريميدون أو العرن المثقوب المعروف أيضاً باسم نبتة سانت جون) قد يؤدي إلى انخفاض التعرض **لساجيتا** بشكل كبير، مما قد يزيد من إحتمال الفشل العلاجي. أسفرت المعالجة المسبقة بجرعات متعددة من ٦٠٠ ملغم من الريفامبيسين تليها جرعة واحدة من ٤٠٠ ملغم من إيماتينيب إلى إنخفاض في التركيز الأعظمي والمنطقة تحت المنحنى (٠-٢٤) بنسبة لا تقل عن ٥٤٪ و ٧٤٪ من قيم كل منها من دون العلاج بالريفامبيسين.

ولوحظت نتائج مماثلة لدى المرضى الذين يعانون من الأورام الدبقية الخبيثة المعالجة بإيماتينيب مع أخذ الأدوية المضادة للصرع المحفزة للأنزيمات مثل كاربازيبين وأوكسكاربازيبين والفينيتوين. انخفضت المنطقة تحت المنحنى لإيماتينيب في البلازما بنسبة ٧٣٪ مقارنة مع المرضى الذين لا يستخدمون الأدوية المضادة للصرع المحفزة للأنزيمات. يجب تجنب استخدام الريفامبيسين أو غيره من محفزات CYP3A4 القوية مع **ساجيتا**.

المواد الفعالة التي قد يؤثر ساجيتا على تركيزها في مصل الدم من قبل:

يزيد إيماتينيب متوسط التركيز الأعظمي والمنطقة تحت المنحنى لسيمفاستاتين (مادة ركيزة لـ CYP3A4) بمرتين و٣,٥ مرات على التوالي، مما يدل على تثبيط CYP3A4 بواسطة إيماتينيب. ولذلك، من المستحسن توخي الحذر عند استخدام **ساجيتا** مع المواد الركيزة لـ CYP3A4 ذات نافذة علاجية ضيقة (مثل السيكلوسبورين أو بيموزيد). قد يزيد إيماتينيب تركيز الأدوية الأخرى المستقلبة بواسطة CYP3A4 في مصل الدم (على سبيل المثال، تريازولو بنزوديازيبين، حاصرات قنوات الكالسيوم من مجموعة ديهيدروبيريدين، بعض مثبطات الإنزيم HMG-CoA أي الستاتين، وما إلى ذلك).

كما أثبط إيماتينيب نشاط CYP2C9 و CYP2C19 في التجارب المخبرية. وتمت ملاحظة إطالة زمن البروثرومبين بعد إعطاء إيماتينيب مع الوارفارين. عند إعطاء كومارين، من الضروري مراقبة زمن البروثرومبين على المدى القصير عند بداية العلاج **بساجيتا** ونهايته وعند تغيير الجرعة. وكبديل عن ذلك، يمكن استخدام الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي.

في التجارب المخبرية، أثبط إيماتينيب نشاط السيتوكروم CYP2D6 عند تركيزات مماثلة لتلك التي تؤثر على نشاط CYP3A4. وكان لإيماتينيب تأثير مثبط عند أخذ جرعة من ٤٠٠ ملغم مرتين يومياً على استقلاب الميتوبرولول بوساطة CYP2D6، مع ارتفاع التركيز الأعظمي والمنطقة تحت المنحنى للميتوبرولول بحوالي ٢٣٪. لا يوجد خطر حصول تفاعلات دوائية عند إستخدام **ساجيتا** مع المواد الركيزة لـ CYP2D6، مثل الميتوبرولول، لذلك ليس من الضروري تعديل الجرعة.

الديناميكا الدوائية

إيماتينيب هو مثبط بروتين تيروزين كيناز الذي يثبط بشكل فعال تيروزين كيناز بي سي آر- أ بي إل في المختبر وعلى مستوى الخلية وفي الحيوية. يعمل هذا المركّب على تثبيط التكاثر ويستحث موت الخلايا المبرمج في صفوف الخلايا المتواجد لديها بي سي آر- أ بي إل وكذلك الخلايا اللوكيمية الجديدة لدى المرضى المصابين بإبيضاض الدم النقوي المزمن مع وجود صبغي فيلادلفيا وإبيضاض الدم الليمفاوي الحاد وذلك بشكل إنتقائي.

في الحيوية، أظهر المركّب نشاطاً مضاداً للورم كعامل وحيد في النماذج الحيوانية وذلك باستخدام الخلايا السرطانية مع وجود بي سي آر - أ بي إل.

إيماتينيب هو أيضاً مثبط لمستقبل تيروزين كيناز لعامل النمو المشتق من الصفيحات الدموية ولمستقبل عامل النمو المشتق من الصفيحات الدموية ولعامل الخلية الجذعية ولمستقبل التيروزين كيناز، وهو يثبط النشاطات الخلوية بوساطة عامل النمو المشتق من الصفيحات الدموية وعامل الخلية الجذعية. في المختبر، يثبط إيماتينيب التكاثر ويستحث موت الخلايا المبرمج في خلايا الأورام السدوية المعدية المعوية مع وجود طفرة منشّطة لمستقبل تيروزين كيناز. يتسبب التفعيل البنيوي لمستقبل عامل النمو المشتق من الصفيحات الدموية أو بروتين تيروزين كيناز بي سي آر- أ بي إل نتيجة الاندماج مع بروتينات شريكة مختلفة أو الإنتاج البنيوي لعامل النمو المشتق من الصفيحات الدموية في نشوء أمراض خلل التنسج النقوي/التكاثر النقوي ومتلازمة الزيادة الإيزينوفيلية المفرطة / إبيضاض اليوزينيات المزمن والساركومة الليفية الجلدية الحدبية.

يثبط إيماتينيب إرسال الإشارات وتكاثر الخلايا الناتجة عن نشاط مختل لمستقبل عامل النمو المستخلص من الصفيحات الدموية وكيناز بي سي آر- أ بي إل.

الحركية الدوائية

تم تقييم الحركية الدوائية لإيماتينيب على مجموعة جرعات من ٢٥ إلى ١٠٠٠ ملغم. وقد تم تحليل خصائص الحركية الدوائية في البلازما في اليوم الأول وفي اليوم ٧ أو ٢٨، أي الوقت الذي وصلت فيه التركيزات في البلازما إلى حالة التوازن الثابتة.

الامتصاص

متوسط التوافر الحيوي المطلق لإيماتينيب هو ٩٨٪. وكان هناك تباين كبير بين المرضى في مستويات المنطقة تحت المنحنى لإيماتينيب في البلازما بعد جرعة فموية. عندما أعطي مع وجبة عالية الدهون، انخفض معدل امتصاص إيماتينيب بشكل ضئيل (١١٪ انخفاض في متوسط التركيز الأعظمي وإطالة الزمن الأعظمي للتركيز بنسبة ١,٥ ساعة)، مع انخفاض صغير في المنطقة تحت المنحنى (٧,٤٪) مقارنة مع عدم تناول الطعام.

التوزيع

عند تركيزات ذات فعاليّة من الناحية السريرية، بلغت نسبة ارتباط إيماتينيب ببروتينات البلازما ما يقارب ٩٥٪ على أساس التجارب في المختبر، وفي الغالب تم الارتباط بالألبومين وحمض ألفا-غليكوبروتين مع القليل من الارتباط بالليبوبروتين.

التحول الحيوي

المستقلب الرئيسي المنتشر عند الإنسان هو مشتق بيبيرازين منزوع الميثيل الذي أظهر قوة مماثلة للمركّب الأصلي في التجارب المخبرية. بلغت المنطقة تحت المنحنى لهذا المستقلب في البلازما ١٦٪ فقط من المنطقة تحت المنحنى لإيماتينيب. الارتباط بالبروتين في البلازما للمستقلب المنزوع الميثيل مماثل لإرتباط المركّب الأصلي.

الطرح

استناداً إلى طرح المركّب(ات) بعد تناول جرعة من إيماتينيب موسوم بـ C^{14} عن طريق الفم، تم اطراح حوالي ٨١٪ من الجرعة خلال ٧ أيام في البراز (٦٨٪ من الجرعة) وفي البول (١٣٪ من الجرعة). شكّل إيماتينيب غير المستقلب ٢٥٪ من الجرعة (٥٪ البول، ٢٠٪ البراز) والباقي من المستقلبات.

الحركية الدوائية في البلازما

بعد إعطاء إيماتينيب عن طريق الفم إلى متطوعين أصحاء، بلغ عمر النصف حوالي ١٨ ساعة، مما يدل على أن الجرعة مرة واحدة يومياً هي مناسبة. وكانت الزيادة في متوسط المنطقة تحت المنحنى مع زيادة الجرعة خطية وتناسبية مع الجرعة في نطاق ٢٥ -١٠٠٠ ملغم من إيماتينيب بعد تناوله عن طريق الفم. لم يحصل أي تغيير في حركية إيماتينيب إثر الجرعات المتكررة، وبلغ التراكم عند حالة التوازن الثابتة ١,٥-٢,٥ مرة عندما أعطيت الجرعة مرة واحدة يومياً.

الحركية الدوائية لدى المرضى

بناء على تحليل الحركية الدوائية لدى المرضى الذين يعانون من إبيضاض الدم النقوي المزمن، كان هناك تأثير قليل للعمر على حجم الانتشار (زيادة ١٢٪ لدى المرضى ما فوق ٦٥ سنة). وهذا التغيير لا يعتبر مهم من الناحية السريرية. تأثير وزن الجسم على تصفية إيماتينيب هو على الشكل التالي: بالنسبة إلى مريض يزن ٥٠ كلغم، من المتوقع أن يكون متوسط التصفية ٨,٥ ليتر/ساعة، أما بالنسبة إلى مريض وزنه ١٠٠ كلغم، سوف ترتفع التصفية إلى ١١,٨ ليتر/ساعة. ولا تعتبر هذه التغييرات كافية لتبرير تعديل الجرعة بناء على وزن الجسم بالكيلوغرام. وليس للجنس أي تأثير على حركية إيماتينيب.

الحركية الدوائية لدى الأطفال

كما هو الحال مع المرضى البالغين، تم امتصاص إيماتينيب بسرعة بعد تناوله عن طريق الفم لدى المرضى الأطفال في كل من المرحلتين الأولى والثانية من الدراسة. وقد حققت الجرعات البالغة ٢٦٠ و ٣٤٠ ملغم/متر^{٢}/يوم لدى الأطفال التعرض نفسه لجرعات ٤٠٠ ملغم و ٦٠٠ ملغم لدى المرضى البالغين.

أظهرت المقارنة بين المنطقة تحت المنحنى (٠-٢٤) في اليوم الثامن واليوم الأول عند تناول جرعة ٣٤٠ ملغم/متر^{٢}/يوم تراكم الدواء بنسبة ١,٧ مرة بعد أخذ جرعات متكررة لمرة واحدة يومياً.

اختلال وظائف الأعضاء

لا يتم طرح إيماتينيب ومستقلباته عبر الكلى بشكل كبير. وتبين أن المرضى الذين يعانون من اختلال خفيف ومعتدل في وظيفة الكلى لديهم نسبة عالية من إيماتينيب في البلازما مقارنة مع المرضى الذين يتمتعون بوظيفة كلوية طبيعية. وتبلغ الزيادة حوالي ١,٥-٢ مرات أي ما يعادل ارتفاع حمض ألفا-غليكوبروتين في البلازما (بنسبة ١,٥ مرة)، وهو البروتين الذي يرتبط به إيماتينيب بقوة.

تصفية إيماتينيب غير المرتبط هي على الأرجح مماثلة لدى المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي والذين يتمتعون بوظيفة كلوية طبيعية، لأن الاطراح عن طريق الكلى ليس سوى مسار اطراح ثانوي لإيماتينيب.

بالرغم من أن نتائج تحليل الحركية الدوائية قد أظهرت وجود اختلاف كبير بين المرضى، لم يرتفع متوسط التعرض لإيماتينيب لدى المرضى الذين يعانون من درجات متفاوتة من اختلال الكبد بالمقارنة مع المرضى الذين يعانون من وظيفة كبدية طبيعية.

ظروف التخزين وتاريخ إنتهاء الصلاحية

راجع تاريخ إنتهاء الصلاحية المدّون على العلبة الخارجية.

يشير هذا التاريخ إلى منتج محفوظ بشكل صحيح في غلاف غير مفتوح.

لاتستعمل **ساجيتا** بعد إنقضاء هذا التاريخ.

إحفظه في درجة حرارة لا تتعدى ٣٠°م.

إحفظ الأدوية بعيداً عن متناول الأطفال.

محتوى العلبة

ساجيتا ١٠٠ ملغم كبسولات صلبة، هي كبسولات جيلاتين حجم 3 ، برتقالية اللون (القبعة و الجسم). تأتي في علب من ٦٠ كبسولة.

ساجيتا ٤٠٠ ملغم كبسولات صلبة، هي كبسولات جيلاتين حجم 00 ، من لون الكراميل (القبعة و الجسم). تأتي في علب من ٣٠ كبسولة.

إنتاج: پابيانيكي زكلدي فارماسوتيزني پولفا ش.م.
پابيانيس، بولندا
لصالح: أروان للصناعات الدوائية لبنان ش.م.ل.
جدرا، لبنان

إن هذا الدواء

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.
- إتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الإستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلي الذي صرفها لك.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون إستشارة الطبيب.
- لا تترك الأدوية في متناول الأطفال.

مجلس وزراء الصحة العرب، إتحاد الصيادلة العرب