

เอกสารกำกับยามีการปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ กรุณาอ่านเอกสารกำกับยาทุกครั้งก่อนใช้ยา



ทาชิกน่า / Tasigna®

ยารักษามะเร็ง - สารยับยั้งเอนไซม์โปรตีน-ไทโรซีนไคเนส (Protein-tyrosine kinase inhibitor)

รูปแบบเภสัชภัณฑ์และส่วนประกอบ

รูปแบบเภสัชภัณฑ์

แคปซูลชนิดแข็ง

แคปซูลชนิดแข็งขนาด 50 มก.

แคปซูลเบอร์ 4 ทึบแสง สีแดง-เหลืองอ่อน มีตัวอักษร “NVR” และ “ABL” สีดำบนเปลือกแคปซูลสีแดง ภายในบรรจุผงยาสีขาวถึงสีเหลืองอ่อน

แคปซูลชนิดแข็งขนาด 150 มก.

แคปซูลทึบแสง สีแดง มีตัวอักษร “NVR” และ “BCR” สีดำ อยู่บนแคปซูล ผงยาที่บรรจุในแคปซูลมีสีขาวถึงสีเหลือง

แคปซูลชนิดแข็งขนาด 200 มก.

แคปซูลทึบแสง สีเหลืองอ่อน มีตัวอักษร “NVR” และ “TKI” สีแดง อยู่บนแคปซูล ผงยาที่บรรจุในแคปซูลมีสีขาวถึงสีเหลือง

ตัวยาค้ำคูณ

แคปซูลชนิดแข็งขนาด 50 มก.

แต่ละแคปซูลประกอบด้วยนิโลตินิบ 50 มิลลิกรัม (ในรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์ โมโนไฮเดรต)

แคปซูลชนิดแข็งขนาด 150 มก.

แต่ละแคปซูลประกอบด้วยนิโลตินิบ 150 มิลลิกรัม (ในรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์ โมโนไฮเดรต)

แคปซูลชนิดแข็งขนาด 200 มก.

แต่ละแคปซูลประกอบด้วยนิโลตินิบ 200 มิลลิกรัม (ในรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์ โมโนไฮเดรต)

ส่วนประกอบอื่นของยา

แคปซูลชนิดแข็งขนาด 50 มก.

ภายในแคปซูล: Lactose monohydrate; Crospovidone; Poloxamer 188; Silica colloidal, anhydrous/Colloidal silicon dioxide; Magnesium stearate

เปลือกแคปซูล: Gelatin; Titanium dioxide (E171); Iron oxide, red (E172); Iron oxide, yellow (E172)

หมึกพิมพ์: Shellac; Iron oxide, black (E172); Propylene glycol; Ammonium hydroxide

แคปซูลชนิดแข็งขนาด 150 มก.

ภายในแคปซูล: Lactose monohydrate; Crospovidone; Poloxamer 188; Silica colloidal, anhydrous/Colloidal silicon dioxide; Magnesium stearate

เปลือกแคปซูล: Gelatin; Titanium dioxide (E171); Iron oxide, red (E172); Iron oxide, yellow (E172)

หมึกพิมพ์: Shellac; Iron oxide, black (E172); n-Butyl alcohol; Propylene glycol; Dehydrated ethanol; Isopropyl alcohol; Ammonium hydroxide

แคปซูลชนิดแข็งขนาด 200 มก.

ภายในแคปซูล: Lactose monohydrate; Crospovidone; Poloxamer 188; Silica colloidal, anhydrous/Colloidal silicon dioxide; Magnesium stearate

เปลือกแคปซูล: Gelatin; Titanium dioxide (E171); Iron oxide, yellow (E172)

หมึกพิมพ์: Shellac; Dehydrated alcohol; Isopropyl alcohol; Butyl alcohol; Propylene glycol; Strong ammonia solution; Potassium hydroxide; Titanium dioxide; Industrial methylated spirit; Iron oxide, red (E172); Iron oxide, black (E172)

สูตรตำรับของเภสัชภัณฑ์อาจแตกต่างกันในแต่ละประเทศ

ข้อบ่งใช้

ยาทาซิกน่าแคปซูลชนิดแข็งมีข้อบ่งใช้สำหรับ:

- ในการรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังซึ่งมี Philadelphia chromosome (Ph+ CML) ในระยะ chronic phase (CP)
- ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังซึ่งมี Philadelphia chromosome (Ph+ CML) ในระยะ chronic phase (CP) และ accelerated phase (AP) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีการดื้อยาหรือไม่ทนต่อการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบแล้ว

- ในการรักษาผู้ป่วยเด็กซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังซึ่งมี Philadelphia chromosome (Ph+ CML) ในระยะ chronic phase (CP)
- ในการรักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังซึ่งมี Philadelphia chromosome (Ph+ CML) ในระยะ chronic phase (CP) ที่มีการดื้อยาหรือไม่ทนต่อการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบแล้ว

ขนาดยาและการให้ยา

ยาทาซิกน่ามีสามขนาด (50 มก. 150 มก. และ 200 มก.)

การรักษาด้วยยาทาซิกน่าควรใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโลหิตวิทยาผู้มีประสบการณ์ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังเท่านั้น

อาจให้ยาทาซิกน่าควบคู่กับ hematopoietic growth factors เช่น erythropoietin หรือ granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) หากมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก อาจให้ยาทาซิกน่ากับ hydroxyurea หรือ anagrelide หากมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก

การติดตามผลของการรักษาด้วยยาทาซิกน่าในผู้ป่วย Ph+ CML ควรทำเป็นประจำและเมื่อมีการปรับเปลี่ยนการรักษา เพื่อให้ตรวจพบผลตอบรับที่ต่ำกว่ามาตรฐาน หรือผลตอบรับจากการรักษาขาดหายไป หรือผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือ หรือปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้น ควรใช้ผลที่ได้จากการติดตามนี้เป็นแนวทางเพื่อวางแผนจัดการอย่างเหมาะสมในการรักษามะเร็งต่อไป

กลุ่มประชากรทั่วไป

ขนาดยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังซึ่งมี Philadelphia chromosome (Ph+ CML) ในระยะ chronic phase (CP)

ขนาดยาที่แนะนำของยาทาซิกน่าคือ 300 มก. วันละ 2 ครั้ง (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก) ควรรักษาอย่างต่อเนื่องนานเท่าที่ผู้ป่วยยังคงได้รับประโยชน์ทางคลินิกจากยา หรือจนกระทั่งเกิดความเป็นพิษที่ไม่สามารถยอมรับได้

ขนาดยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังซึ่งมี Philadelphia chromosome (Ph+ CML) ในระยะ chronic phase (CP) ที่มีการตอบสนองที่ระดับ sustained deep molecular response (MR4.5)

อาจพิจารณาหยุดการรักษาในผู้ป่วย Ph+ CML-CP ที่มีความเหมาะสมซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาทาซิกน่าขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้งมาแล้วอย่างน้อย 3 ปี หากผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ระดับ sustained deep molecular response มาแล้วอย่างน้อย 1 ปี การหยุดยาทาซิกน่าต้องกระทำโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโลหิตวิทยาผู้มี

ประสบการณ์ด้านการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง และการศึกษาทางคลินิก)

ผู้ป่วยที่มีความเหมาะสมที่จะหยุดการรักษาด้วยยาทาซิกน่าต้องได้รับการติดตามระดับ BCR-ABL transcript และความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ทุกเดือนในปีแรก ทุก 6 สัปดาห์ในปีที่ 2 และทุก 12 สัปดาห์ในปีต่อๆ ไป การติดตามระดับ BCR-ABL transcript ต้องใช้วิธีการวินิจฉัยเชิงปริมาณที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วเพื่อวัดการตอบสนองระดับโมเลกุล โดยใช้ international scale ด้วยความไวอย่างน้อยที่ระดับ molecular response 4.5 (MR4.5)

สำหรับผู้ป่วยที่สูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 แต่ไม่สูญเสียการตอบสนองที่ระดับ major molecular response (MMR) ในช่วงที่หยุดการรักษาด้วยยาในขณะที่โรคสงบ (treatment-free remission; TFR), ต้องติดตามระดับ BCR-ABL transcript ทุก 2 สัปดาห์จนกว่าระดับ BCR-ABL จะกลับมาอยู่ในช่วงระหว่าง MR4.0 และ MR4.5 ผู้ป่วยที่มีระดับ BCR-ABL ระหว่าง MR4.0 และ MR4.5 จากการวัดติดต่อกันอย่างน้อย 4 ครั้ง สามารถกลับไปใช้ตารางการติดตามเดิมได้

ผู้ป่วยที่สูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR ต้องเริ่มการรักษาใหม่อีกครั้งภายใน 4 สัปดาห์เมื่อตรวจพบว่ามีโรคมีการกำเริบ ควรเริ่มให้ยาทาซิกน่าใหม่อีกครั้งขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือขนาดยาที่ลดลงคือ 400 มก. วันละครั้งหากผู้ป่วยได้รับการลดขนาดยาก่อนการหยุดการรักษา ผู้ป่วยที่กลับมาเริ่มการรักษาด้วยยาทาซิกน่าใหม่อีกครั้ง ต้องได้รับการติดตามระดับ BCR-ABL transcript ทุกเดือนจนกระทั่งมีการตอบสนองที่ระดับ MMR (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง และการศึกษาทางคลินิก)

ขนาดยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังซึ่งมี Philadelphia chromosome (Ph+ CML) ในระยะ chronic phase (CP) และ accelerated phase (AP) ที่มีการดื้อยาหรือไม่ทนต่อการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบแล้ว

ขนาดยาที่แนะนำของยาทาซิกน่าคือ 400 มก. วันละ 2 ครั้ง (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก) ควรรักษาอย่างต่อเนื่องนานเท่าที่ผู้ป่วยยังคงได้รับประโยชน์ทางคลินิกจากยา หรือจนกระทั่งเกิดความเป็นพิษที่ไม่สามารถยอมรับได้

ขนาดยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังซึ่งมี Philadelphia chromosome (Ph+ CML) ในระยะ chronic phase (CP) และมีการตอบสนองที่ระดับ sustained deep molecular response (MR4.5) จากการได้รับยาทาซิกน่าหลังจากที่ได้รับยาอิมมาตินิบมาก่อน

อาจพิจารณาหยุดการรักษาได้ทันทีในผู้ป่วย Ph+ CML-CP ที่มีความเหมาะสมซึ่งได้รับยาทาซิกน่ามาแล้วอย่างน้อย 3 ปีหากผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ระดับ sustained deep molecular response มาแล้วอย่างน้อย 1 ปี การหยุดยาทาซิกน่าต้องกระทำโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโลหิตวิทยาผู้มีประสบการณ์ด้านการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง และการศึกษาทางคลินิก)

ผู้ป่วยที่มีความเหมาะสมที่จะหยุดการรักษาด้วยยาทาซิกน่าต้องได้รับการติดตามระดับ BCR-ABL transcript และความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ทุกเดือนในปีแรก ทุก 6 สัปดาห์ในปีที่ 2 และทุก 12 สัปดาห์ในปีต่อไป การติดตามระดับ BCR-ABL transcript ต้องใช้วิธีการวินิจฉัยเชิงปริมาณที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วเพื่อวัดการตอบสนองระดับโมเลกุลโดยใช้ international scale ด้วยความไวอย่างน้อยที่ระดับ MR4.5

ผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันแล้วว่าสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 (วัดค่า 2 ครั้งติดต่อกันโดยห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์แสดงว่ามีการสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MR4.0) หรือสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR ต้องเริ่มการรักษาใหม่อีกครั้งภายใน 4 สัปดาห์เมื่อตรวจพบว่ามีโรคเกิดการกำเริบ ควรเริ่มให้ยาทาซิกน่าที่ขนาด 300 มก. หรือ 400 มก. วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยที่กลับมาเริ่มการรักษาด้วยยาทาซิกน่าใหม่อีกครั้งต้องได้รับการติดตามระดับ BCR-ABL transcript ทุกเดือนจนกระทั่งมีการตอบสนองที่ระดับ MMR เท่าเดิมหรือกลับมามีการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 อีกครั้ง (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง และการศึกษาทางคลินิก)

ขนาดยาในผู้ป่วยเด็กซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังซึ่งมี Philadelphia chromosome (Ph+ CML) ในระยะ chronic phase (CP) หรือมีการดื้อยาหรือไม่ทนต่อการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบแล้ว

ขนาดยาของผู้ป่วยเด็กแต่ละรายขึ้นอยู่กับพื้นที่ผิวร่างกาย (มก./ m^2) ขนาดยาที่แนะนำของยาทาซิกน่าคือ 230 มก./ m^2 วันละ 2 ครั้ง โดยปัดขนาดยาให้เป็นขนาดยาเต็มเม็ด (ขนาดยาสูงสุดคือครั้งละ 400 มก.) (ดูตารางที่ 1) สามารถใช้ยาทาซิกน่าหลายขนาดความแรงร่วมกันเพื่อให้ได้ขนาดยาตามต้องการ ควรรักษาอย่างต่อเนื่องนานเท่าที่ผู้ป่วยยังคงได้รับประโยชน์ทางคลินิกจากยา หรือจนกระทั่งเกิดความเป็นพิษที่ไม่สามารถยอมรับได้

ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี

ตารางที่ 1 **แผนการให้ยาทาซิกน่าขนาด 230 มก./ m^2 วันละ 2 ครั้งในเด็ก**

พื้นที่ผิวร่างกาย (BSA)	ขนาดยาในหน่วย มก. (วันละ 2 ครั้ง)
จนถึง 0.32 m^2	50 มก.
0.33 ถึง 0.54 m^2	100 มก.
0.55 ถึง 0.76 m^2	150 มก.
0.77 ถึง 0.97 m^2	200 มก.
0.98 ถึง 1.19 m^2	250 มก.
1.20 ถึง 1.41 m^2	300 มก.
1.42 ถึง 1.63 m^2	350 มก.
$\geq 1.64 m^2$	400 มก.

การติดตามและการปรับขนาดยา

แนะนำให้ตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) ก่อนเริ่มใช้ยาทาซิกน้า และควรตรวจวัดซ้ำหลังได้รับยา 7 วัน และตามการบ่งชี้ทางคลินิก แพทย์ผู้รักษาต้องแก้ไขภาวะระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ หรือระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำก่อนให้ยาทาซิกน้า และควรติดตามระดับโปแตสเซียม และแมกนีเซียมในเลือด เป็นระยะในระหว่างที่ใช้ยา โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์เหล่านี้ (ดูหัวข้อ ค่าเตือนและข้อควรระวัง)

มีรายงานพบว่าระดับโคเลสเตอรอลรวมในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อทำการรักษาด้วยยาทาซิกน้า (ดูหัวข้อค่าเตือนและข้อควรระวัง) ควรตรวจไขมันในเลือดก่อนเริ่มทำการรักษาด้วยยาทาซิกน้า ควรตรวจเพิ่มในเดือนที่ 3 และ 6 หลังเริ่มทำการรักษา และอีกอย่างน้อยปีละครั้งในระหว่างการรักษา

มีรายงานพบระดับกลูโคสในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อทำการรักษาด้วยยาทาซิกน้า (ดูหัวข้อค่าเตือนและข้อควรระวัง) ควรตรวจระดับกลูโคสในกระแสเลือดก่อนเริ่มทำการรักษาด้วยยาทาซิกน้า และมีการติดตามในช่วงที่ทำการรักษา

เนื่องจากมีโอกาสเกิดการสลายตัวของเซลล์มะเร็ง (Tumor Lysis Syndrome) จึงแนะนำให้มีการแก้ไขภาวะการขาดน้ำที่มีผลทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ และรักษาภาวะระดับกรดยูริกในเลือดสูง ก่อนเริ่มใช้ยาทาซิกน้า (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา)

หากเกิดผลข้างเคียงทางระบบโลหิตวิทยา (เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ) ที่ไม่เกี่ยวกับ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่เป็นอยู่ อาจหยุดยาทาซิกน้าเป็นการชั่วคราว และ/หรือลดขนาดยา ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การปรับขนาดยาในกรณีเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ

ผู้ป่วยผู้ใหญ่: - เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CML-CP ที่ขนาดยา 300 มก. วันละ 2 ครั้ง - CML-CP ที่คือหรือไม่สามารถทนต่อยาที่เคยรักษาได้ ที่ขนาดยา 400 มก. วันละ 2 ครั้ง	จำนวนนิวโทรฟิลสุทธิ (ANC)* <1x10 ⁹ /ลิตร และ/หรือ เกล็ดเลือด <50x10 ⁹ /ลิตร	1. หยุดยาทาซิกน้า และติดตามผลตรวจเลือด 2. ในกรณีที่ ANC >1x10 ⁹ /ลิตร และ/หรือ เกล็ดเลือด >50x10 ⁹ /ลิตร ให้เริ่มยาใหม่ภายใน 2 สัปดาห์ ที่ขนาดยาก่อนหน้านี้ 3. ในกรณีที่ผลตรวจเลือดยังคงต่ำ อาจต้องลดขนาดยาลงเป็น 400 มก. วันละครั้ง
ผู้ป่วยผู้ใหญ่:	จำนวนนิวโทรฟิลสุทธิ (ANC)* <0.5x10 ⁹ /ลิตร และ/หรือ เกล็ดเลือด <10x10 ⁹ /ลิตร	1. หยุดยาทาซิกน้า และติดตามผลตรวจเลือด

<p>- CML-AP ที่คือหรือไม่สามารถทนต่อยาที่เคयरรักษาได้ ที่ขนาดยา 400 มก. วันละ 2 ครั้ง</p>		<p>2. ในกรณีที่มี ANC >1x10⁹/ลิตร และ/หรือ เกล็ดเลือด >20x10⁹/ลิตร ให้เริ่มยาใหม่ภายใน 2 สัปดาห์ ที่ขนาดยาก่อนหน้านี้</p> <p>3. ในกรณีที่ผลตรวจเลือดยังคงต่ำ อาจต้องลดขนาดยาลงเป็น 400 มก. วันละครั้ง</p>
<p>ผู้ป่วยเด็ก: - เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CML-CP ที่ขนาดยา 230 มก./ม² วันละ 2 ครั้ง</p> <p>- CML-CP ที่คือหรือไม่สามารถทนต่อยาที่เคयरรักษาได้ ที่ขนาดยา 230 มก./ม² วันละ 2 ครั้ง</p>	<p>จำนวนนิวโทรฟิลสุทธิ (ANC)* <1x10⁹/ลิตร และ/หรือ เกล็ดเลือด <50x10⁹/ลิตร</p>	<p>1. หยุดยาทันทีและติดตามผลตรวจเลือด</p> <p>2. ในกรณีที่มี ANC >1.5x10⁹/ลิตร และ/หรือ เกล็ดเลือด >75x10⁹/ลิตร ภายใน 2 สัปดาห์ให้เริ่มยาใหม่ที่ขนาดยาก่อนหน้านี้</p> <p>3. ในกรณีที่ผลตรวจเลือดยังคงต่ำ อาจต้องลดขนาดยาลงเป็น 230 มก./ม² วันละครั้ง</p> <p>4. ในกรณีที่ยังคงมีอาการหลังจากลดขนาดยา พิจารณาหยุดการรักษา</p>

* ANC = จำนวนนิวโทรฟิลสุทธิ

หากเกิดผลข้างเคียงระดับปานกลางหรือรุนแรงที่ไม่เกี่ยวกับระบบโลหิตวิทยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ควรหยุดยาชั่วคราว และผู้ป่วยควรได้รับการติดตามและการรักษาตามอาการ หากขนาดยาก่อนหน้าคือ 300 มก. วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CML-CP หรือ 400 มก. วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น CML-CP และ CML-AP ที่คือหรือไม่สามารถทนต่อยาที่เคयरรักษาได้ หรือ 230 มก./ม² วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยเด็ก อาจเริ่มกลับมาใช้ยาใหม่ที่ขนาด 400 มก. วันละครั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่หรือ 230 มก./ม² วันละครั้งในผู้ป่วยเด็ก เมื่อผลข้างเคียงหายไป หากขนาดยาก่อนหน้าคือ 400 มก. วันละครั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่หรือ 230 มก./ม² วันละครั้งในผู้ป่วยเด็ก ควรหยุดใช้ยาในการรักษา หากมีความจำเป็น ควรพิจารณาเพิ่มขนาดยาอีกครั้งในผู้ใหญ่เป็น 300 มก. (เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP) หรือ 400 มก. (Ph+ CML-CP และ CML-AP ที่คือหรือไม่สามารถทนต่อยาที่เคयरรักษาได้) วันละ 2 ครั้ง หรือ 230 มก./ม² วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยเด็ก

การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ไลเปสในซีรัม: พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ไลเปสในซีรัมแบบไม่แสดงอาการได้ มีบางรายที่เกิดร่วมกับอาการทางคลินิก เช่น ปวดท้องหรือตรวจวินิจฉัยพบการอักเสบของตับอ่อน โดยรวม

แล้วภาวะดังกล่าวสามารถควบคุมได้ในทางคลินิกในผู้ป่วยส่วนใหญ่โดยไม่ต้องลดขนาดยาหรือหยุดยาชั่วคราว สำหรับในรายที่เอนไซม์โกลเปตเพิ่มขึ้นในระดับ 3 หรือ 4 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ควรลดขนาดยาลงเป็น 400 มก. วันละครั้ง หรือหยุดยาชั่วคราว ในผู้ป่วยเด็ก ควรหยุดการรักษาชั่วคราวจนกว่าความรุนแรงจะลดลงจนถึงระดับ ≤ 1 จากนั้น หากขนาดยาก่อนหน้าเป็น 230 มก./ m^2 วันละ 2 ครั้ง อาจเริ่มกลับมาใช้ยาที่ขนาดยา 230 มก./ m^2 วันละครั้ง หากขนาดยาก่อนหน้าเป็น 230 มก./ m^2 วันละครั้ง ควรหยุดการรักษา ควรวัดระดับเอนไซม์โกลเปตในซีรัมทุกเดือนหรือเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง และปฏิกิริยาระหว่างยา)

การเพิ่มขึ้นของ bilirubin และเอนไซม์ hepatic transaminases: จากการศึกษาทางคลินิก ความผิดปกติจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการของ bilirubin และเอนไซม์ hepatic transaminase ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่พบอยู่ในระดับความเป็นพิษที่ต่ำที่ไม่จำเป็นต้องหยุดยาชั่วคราวหรือลดขนาดยา ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ bilirubin และเอนไซม์ hepatic transaminase เพิ่มขึ้นในระดับ 3 หรือ 4 ควรลดขนาดยาลงเป็น 400 มก. วันละครั้ง หรือหยุดยาชั่วคราว ในผู้ป่วยเด็กที่ bilirubin เพิ่มขึ้นในระดับ ≥ 2 หรือเอนไซม์ hepatic transaminase เพิ่มขึ้นในระดับ ≥ 3 ควรหยุดการรักษาชั่วคราวจนกว่าความรุนแรงจะลดลงจนถึงระดับ ≤ 1 จากนั้น หากขนาดยาก่อนหน้าเป็น 230 มก./ m^2 วันละ 2 ครั้ง อาจเริ่มกลับมาใช้ยาที่ขนาดยา 230 มก./ m^2 วันละครั้ง หากขนาดยาก่อนหน้าเป็น 230 มก./ m^2 วันละครั้ง และใช้เวลานานกว่า 28 วันที่ความรุนแรงลดลงมาอยู่ที่ระดับ ≤ 1 ควรหยุดการรักษา ควรวัดระดับ bilirubin และเอนไซม์ hepatic transaminases ทุกเดือนหรือเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก (ดูหัวข้อ ปฏิกิริยาระหว่างยา)

กลุ่มประชากรพิเศษ

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ไม่มีการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง ในการศึกษาทางคลินิกได้ตัดผู้ป่วยที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 1.5 เท่าของ upper limit ของค่าปกติออกจากการศึกษา

เนื่องจากด้วยนิโกลิตินิบและสารเมตาบอไลต์ ไม่ถูกขับออกทางไต จึงคาดว่าจะไม่มีการลดลงของ total body clearance ในผู้ป่วยที่มีหน้าที่ไตบกพร่อง

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

การทำงานของตับที่บกพร่องมีผลน้อยต่อเภสัชจลนศาสตร์ของด้วยนิโกลิตินิบ จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง แต่ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจ

ยังไม่มีการศึกษาผลของยาทาซิกนากับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจ ในการศึกษาทางคลินิกได้ตัดผู้ป่วยที่มีภาวะความผิดปกติของหัวใจที่มีผลทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่สามารถควบคุมอาการได้ (เช่น เพิ่งเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย หัวใจล้มเหลว ภาวะ unstable angina หรือหัวใจเต้นช้า) ออกจากการศึกษา

ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจ (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

ผู้ป่วยเด็ก (อายุต่ำกว่า 18 ปี)

มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาทาซิกนากับผู้ป่วยเด็กที่เป็น Ph+ CML-CP ตั้งแต่อายุ 2 ปีถึงอายุต่ำกว่า 18 ปี (ดูหัวข้ออาการไม่พึงประสงค์ เกสซ์วิทยาคลินิก และการศึกษาทางคลินิก) ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี หรือในผู้ป่วยเด็กที่เป็น Ph+ CML-AP หรือ blast crisis (BC)

ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65 ปีขึ้นไป)

ในการศึกษาทางคลินิก มีผู้ป่วยประมาณ 12% และ 30% (ผู้ป่วยซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP) และในผู้ป่วย Ph+ CML-CP และ CML-AP ที่มีการดื้อยาหรือไม่ทนต่อการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบแล้ว ที่อายุ 65 ปีขึ้นไป ไม่พบความแตกต่างที่สำคัญสำหรับความปลอดภัยและประสิทธิผล ในผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไป เปรียบเทียบกับผู้ป่วยผู้ใหญ่อายุ 18 ถึง 65 ปี

วิธีการใช้ยา

ควรรับประทานยาทาซิกนากับวันละ 2 ครั้ง โดยเว้นช่วงห่างกันประมาณ 12 ชั่วโมง และต้องไม่รับประทานยาพร้อมอาหาร ควรกินแคปซูลยาทั้งแคปซูลพร้อมน้ำเปล่า ไม่ควรรับประทานยาเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อนรับประทานยา และอย่างน้อย 1 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง สำหรับการใส่ยา และหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา)

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนแคปซูล อาจนำผงยาภายในแคปซูลละลายในซอสแอปเปิ้ล (น้ำแอปเปิ้ลสกัดเข้มข้น) 1 ช้อนชา และควรรับประทานทันที จะต้องใช้ซอสแอปเปิ้ลไม่เกิน 1 ช้อนชา และจะต้องไม่ใช่อาหารชนิดอื่นนอกจากซอสแอปเปิ้ล (ดูหัวข้อ เกสซ์วิทยาคลินิก)

หากลืมรับประทานยา ไม่ควรรับประทานยาเพิ่ม แต่ให้รับประทานยามื้อถัดไปตามปกติที่แพทย์สั่ง

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาทาซิกนากับผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ตัวยานิโกลิตินิบ หรือส่วนประกอบอื่นของยา

คำเตือนและข้อควรระวัง

คำเตือน : QT prolongation และ การตายฉับพลัน

ยาทาซิกน่าทำให้ QT interval ยาวนานขึ้น พบรายงานการตายฉับพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยานิโลดินิบ ไม่ควรใช้ยาทาซิกน่าในผู้ป่วยที่มีระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ หรือผู้ป่วยที่มีภาวะ long QT syndrome แพทย์ผู้รักษาต้องแก้ไขภาวะระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ หรือระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำก่อนให้ยาทาซิกน่าและควรติดตามเป็นระยะ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาทาซิกน่าร่วมกับยาที่ทำให้ QT interval ยาวนานขึ้น และยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง ผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารก่อนรับประทานยา 2 ชั่วโมง และหลังรับประทานยา 1 ชั่วโมง ระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่ตับบกพร่อง ควรตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) เพื่อตรวจวัดค่า QTc ก่อนเริ่มใช้ยา หลังได้รับยา 7 วัน และตรวจวัดเป็นระยะหลังจากนั้น รวมทั้งเมื่อมีการปรับขนาดยา

การกดไขกระดูก

การรักษาด้วยยาทาซิกน่าเกี่ยวข้องกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ และ โลหิตจาง (NCI CTC ระดับ 3 หรือ 4) โดยพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วย CML ที่คือหรือไม่สามารถทนต่อยาอิมมาตินิบและ CML-AP ควรทำการตรวจระบบเลือดอย่างละเอียดทุก 2 สัปดาห์ในช่วง 2 เดือนแรกและทุกเดือนหลังจากนั้น หรือตามข้อบ่งใช้ทางคลินิก โดยทั่วไปการกดไขกระดูกจะกลับคืนสู่ปกติได้ และควบคุมได้โดยการหยุดยาทาซิกน่าชั่วคราวหรือลดขนาดยา (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา)

ผลต่อ QT Prolongation

จากการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่าตัวยานิโลดินิบมีแนวโน้มที่จะทำให้ QT interval ยาวนานขึ้น

จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP พบการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นใน mean time-averaged QTcF interval ที่ steady state ในกลุ่มที่ได้รับยานิโลดินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้งคือ 6 msec ในขนาดยาที่แนะนำ 300 มก. วันละ 2 ครั้ง ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มี absolute QTcF ที่มากกว่า 480 msec และไม่พบการเกิด Torsades de Pointes

จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในผู้ป่วย CML ที่คือต่อตัวยาอิมมาตินิบ หรือไม่ทนต่อยาในระยะ chronic และ accelerated ซึ่งได้รับการรักษาด้วยตัวยานิโลดินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง พบการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นใน mean time-averaged QTcF interval ที่ steady state เป็น 5 msec และ 8 msec ตามลำดับ โดยพบค่า QTcF ที่มากกว่า 500 msec ในผู้ป่วยจำนวน 4 ราย (คิดเป็นน้อยกว่า 1% ในกลุ่มนี้)

จากการศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีซึ่งได้รับด้วยยาที่เทียบเท่ากับผู้ป่วยที่ได้รับยา พบว่า time-averaged mean placebo-subtracted QTcF ที่เปลี่ยนไปจากค่าเริ่มต้นมีค่าเท่ากับ 7 msec (CI ± 4 msec) โดยไม่มีรายใดที่

มีค่า QTcF มากกว่า 450 msec นอกจากนั้น ไม่พบภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่สัมพันธ์ทางคลินิก ในระหว่างการศึกษา โดยเฉพาะไม่พบภาวะ Torsades de Pointes (ชั่วคราวหรือถาวร)

อาจพบ QT interval ยาวนานขึ้นอย่างมีผลทางคลินิก เมื่อใช้ยาทาซิกน่ออย่างไม่เหมาะสมพร้อมอาหาร และ/หรือยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง และ/หรือยาที่ทำให้ QT interval ยาวนานขึ้น ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาอื่น หรือพร้อมอาหาร (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง ในส่วนผลของอาหาร และปฏิกิริยากับยาอื่น)

การมีภาวะระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ และระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ จะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิด QT ยาวนานขึ้น (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา)

ควรใช้ยาทาซิกน่ออย่างระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะ QTc ยาวนาน หรือมีความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญของการเกิด QTc ยาวนานขึ้น เช่นในผู้ป่วยต่อไปนี้:

- มีภาวะ long QT syndrome
- มีโรคหัวใจที่มีนัยสำคัญทางคลินิกหรือที่ควบคุมไม่ได้ ได้แก่ ผู้ที่เพิ่งเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจวาย (congestive heart failure) ภาวะ unstable angina หรือหัวใจเต้นช้ากว่าปกติอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

การตายฉับพลัน

ในการศึกษาทางคลินิก พบรายงานการตายฉับพลัน ซึ่งพบไม่บ่อย (0.1 ถึง 1%) ในผู้ป่วย CML-CP และ CML-AP ที่คือยาหรือไม่ทนต่อการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบซึ่งได้รับยาทาซิกน่อที่มีประวัติทางการแพทย์เป็นโรคหัวใจ หรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ โรคร่วมนอกเหนือจากมะเร็งที่เป็นอยู่ มักพบได้บ่อยเช่นเดียวกับยาที่ใช้ร่วมกัน ทั้งนี้ความผิดปกติของ ventricular repolarization อาจเป็นปัจจัยส่งเสริม

จากการใช้ยาของผู้ป่วยต่อปีหลังการจำหน่ายยา มีอัตราการรายงานด้วยตนเองสำหรับการตายฉับพลันประมาณ 0.02% ของผู้ป่วยต่อปี ไม่พบรายงานการตายฉับพลันในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3

อาการทางหลอดเลือดหัวใจ

มีรายงานอาการทางหลอดเลือดหัวใจจากการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 3 ของการใช้ยานิโลตินิบ ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CML และมีการเฝ้าติดตามหลังการจ่ายยา ด้วยคำมัธยฐานจากการรักษา 60.5 เดือนในการทดลองทางคลินิก อาการทางหลอดเลือดหัวใจระดับ 3 หรือ 4 ที่เกิดขึ้นคือ ภาวะหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน (1.4% และ 1.1% ที่ขนาดยา 300 มก. และ 400 มก. วันละ 2 ครั้ง ตามลำดับ) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (2.2% และ 6.1% ที่ขนาดยา 300 มก. และ 400 มก. วันละ 2 ครั้ง ตามลำดับ) และภาวะสมองขาดเลือดเนื่องจากหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (1.1% และ 2.2% ที่ขนาดยา 300 มก. และ 400 มก. วันละ 2 ครั้ง

ตามลำดับ) ถ้ามีอาการเฉียบพลันหรือมีลักษณะบ่งชี้ของภาวะทางหลอดเลือดหัวใจ แนะนำผู้ป่วยให้รีบไปพบแพทย์โดยทันที สถานะของหลอดเลือดหัวใจของผู้ป่วยควรได้รับการประเมิน และควรติดตามปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดอาการทางหลอดเลือดหัวใจ และควรทำเป็นประจำระหว่างการรักษาด้วยยาทาซิกน่า โดยปฏิบัติตามแนวทางมาตรฐาน (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา)

ภาวะบวมน้ำ

ไม่ค่อยพบภาวะบวมน้ำขั้นรุนแรงที่สัมพันธ์กับยาเช่น น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ปอดบวมน้ำ น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (0.1 ถึง 1%) ในการเฝ้าติดตามการศึกษาระยะที่ 3 ของผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CML โดยการเฝ้าติดตามหลังการจ่ายยาทำให้ผลในทำนองเดียวกัน หากผู้ป่วยมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น ivoผิดปกติควรได้รับการวินิจฉัยอย่างละเอียด ถ้ามีสัญญาณบ่งชี้ถึงภาวะบวมน้ำขั้นรุนแรงเกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยานิโลตินิบ ควรตรวจสอบสาเหตุและรักษาผู้ป่วย (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา)

การกำเริบของโรคไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B reactivation)

พบการกำเริบของโรคไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่เป็นพาหะเรื้อรังของไวรัสชนิดนี้หลังจากได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์ BCR-ABL ไทโรซีน ไคเนส (BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI)) เช่น นิโลตินิบ ในผู้ป่วยบางรายเมื่อได้รับยาในกลุ่ม TKI ทำให้เกิดตับวายเฉียบพลัน หรือตับอักเสบบอย่างรุนแรงซึ่งนำไปสู่การปลูกถ่ายตับหรือการเสียชีวิต (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์)

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก่อนเริ่มการรักษาด้วยยานิโลตินิบ ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยานิโลตินิบควรได้รับการตรวจการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพื่อตรวจหาการเป็นพาหะเรื้อรังของเชื้อไวรัสชนิดนี้ ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านโรคตับและการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี ก่อนการรักษาผู้ป่วยที่ตรวจ Hepatitis B serology ได้ผลเป็นบวก (รวมถึงผู้ที่กำลังป่วยเป็นโรคไวรัสตับอักเสบบี) และผู้ป่วยที่ตรวจพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีระหว่างการรักษา ผู้ที่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยานิโลตินิบควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดว่ามีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีตลอดช่วงที่ทำการรักษาและต่อเนื่องไปอีกหลายเดือนภายหลังสิ้นสุดการรักษา

การติดตามเป็นพิเศษในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น Ph+ CML-CP ที่มีการตอบสนองที่ระดับ sustained deep molecular response

ความเหมาะสมที่จะหยุดการรักษา

ผู้ป่วยที่มีความเหมาะสมและได้รับการยืนยันว่ามีการแสดงออกของ typical BCR-ABL transcript, e13a2/b2a2 หรือ e14a2/b3a2 อาจได้รับการพิจารณาให้หยุดการรักษาได้ ผู้ป่วยต้องมี typical BCR-ABL transcript ซึ่งทำให้สามารถวัดระดับ BCR-ABL ได้ มีการประเมินระดับของการตอบสนองระดับโมเลกุล และมีการหาความเป็นไปได้ที่โรคจะเกิดการกำเริบ หลังจากหยุดยาทาซิกน่า

การติดตามผู้ป่วยที่หยุดการรักษา

ต้องมีการติดตามระดับ BCR-ABL transcript ในผู้ป่วยที่มีความเหมาะสมในการหยุดการรักษาด้วยวิธีการวินิจฉัยเชิงปริมาณ ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องแล้วเพื่อวัดการตอบสนองระดับโมเลกุลด้วยความไวอย่างน้อยที่ระดับ MR4.5 ต้องมีการประเมินระดับ BCR-ABL transcript ทั้งก่อนและในระหว่างที่หยุดการรักษา (คู่มือข้อ ขนาดยาและการให้ยา และการศึกษาทางคลินิก)

การสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR หรือสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 (วัดค่า 2 ครั้งติดต่อกัน โดยห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์แสดงว่ามีการสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MR4.0) เป็นการบ่งบอกว่าต้องเริ่มการรักษาใหม่อีกครั้งภายใน 4 สัปดาห์เมื่อโรคมียังกำเริบ ควรมีการมีการตรวจติดตามระดับ BCR-ABL transcript และความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดชนิดต่างๆ บ่อยๆ เพื่อที่จะตรวจหาความเป็นไปได้ที่โรคมียังกำเริบ (คู่มือข้อ ขนาดยาและการให้ยา และการศึกษาทางคลินิก) สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองที่ระดับ MMR หลังจาก 3 เดือนที่กลับมารับยา ควรตรวจ BCR-ABL kinase domain mutation

กลุ่มประชากรพิเศษ

ผู้ป่วยเด็ก (อายุต่ำกว่า 18 ปี)

พบความถี่ในการเกิดความผิดปกติทางห้องปฏิบัติของระดับเอนไซม์ transaminase และ total bilirubin สูงขึ้นชั่วคราวที่ระดับความรุนแรงน้อยหรือปานกลางในผู้ป่วยเด็กมากกว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่ ซึ่งบ่งชี้ว่าในกลุ่มผู้ป่วยเด็กมีความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับมากกว่า ควรติดตามการทำงานของตับ (ระดับ bilirubin และเอนไซม์ hepatic transaminases) ทุกเดือนหรือเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก การเพิ่มขึ้นของ bilirubin และเอนไซม์ hepatic transaminases ควรควบคุมโดยการหยุดยา nilotinib ชั่วคราว ลดขนาดยา หรือหยุดการรักษาด้วยยา nilotinib ยังไม่ทราบผลของการใช้ยาทาซิกน่าในระยะยาวในเด็กและวัยรุ่น มีรายงานการลดลงของอัตราการเจริญเติบโตในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการรักษาด้วย TASIGNA แนะนำให้ติดตามการเจริญเติบโตในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการรักษา TASIGNA อย่างใกล้ชิด

การทดสอบทางห้องทดลองและการติดตาม

ไขมันในเลือด

ในการศึกษาในระยะที่ 3 ของผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CML พบว่า 1.1% ของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยานิโตนิน 400 มก. วันละ 2 ครั้ง มีปริมาณไขมันรวมในเลือดเพิ่มขึ้นระดับ 3 หรือ 4 อย่างไรก็ตามไม่มีการเพิ่มขึ้นระดับ 3 หรือ 4 ในกลุ่มที่ใช้ยานิโตนิน 300 มก. วันละ 2 ครั้ง (คู่มือข้อ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา) แนะนำให้มีการวัดระดับไขมันในเลือดก่อนที่จะเริ่มทำการรักษาด้วยยาทาซิกน่า ควรตรวจเพิ่มในเดือนที่ 3 และ 6 หลังเริ่มทำการรักษา และอย่างน้อยปีละครั้งระหว่างทำการรักษาในระยะยาว (คู่มือข้อ ขนาดยาและการใช้ยา) ถ้าจำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG CoA) reductase inhibitor (ยาลดไขมัน) โปรดอ่านคู่มือข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา ก่อนเริ่มทำการรักษา เพราะว่ายากลุ่มยา HMG CoA reductase inhibitor บางกลุ่มถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A4 pathway

กลูโคสในเลือด

ในการศึกษาในระยะที่ 3 ของผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CML พบว่า 6.9% ของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยานิโตนิน 400 มก. วันละ 2 ครั้ง มีกลูโคสในเลือดเพิ่มขึ้นระดับ 3 หรือ 4 และพบ 7.2% ของผู้ป่วยที่รักษาด้วย

ยานิโลดินิบ 300 มก. วันละ 2 ครั้ง มีกลูโคสในเลือดเพิ่มขึ้นระดับ 3 หรือ 4 แนะนำให้มีการวัดระดับกลูโคสในเลือดก่อนเริ่มทำการรักษาด้วยยาทาซิกน้าและติดตามระหว่างทำการรักษาตามที่ระบุทางคลินิก (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการใช้ยา) ถ้าผลระดับกลูโคสสูงขึ้นระหว่างการรักษา แพทย์ควรทำการรักษาโดยปฏิบัติตามมาตรฐานทางการแพทย์และแนวทางที่วางไว้ของแต่ละสถาบัน

ปฏิกริยาระหว่างยา

ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาทาซิกน้าร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรงและยาที่ทำให้ QT interval ยาวนานขึ้น เช่น ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา และปฏิกริยาระหว่างยา) ในกรณีที่ต้องได้รับยากลุ่มนี้ แนะนำให้หยุดยาทาซิกน้า หากเป็นไปได้ (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา) หากไม่สามารถหยุดยาทาซิกน้าชั่วคราวได้ ให้ติดตามการเกิด prolongation ของ QT interval ในแต่ละรายอย่างใกล้ชิด (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา ปฏิกริยาระหว่างยา และเภสัชวิทยาคลินิก)

การใช้ยาทาซิกน้าร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง อาจทำให้ปริมาณยานิโลดินิบที่ได้ผลทางคลินิกลดลง ดังนั้น ผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาทาซิกน้าอยู่ ควรพิจารณาเลือกยาที่ใช้ร่วมกันที่มีแนวโน้มเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 น้อยกว่า (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา)

ผลของอาหาร

อาหารทำให้ค่า bioavailability ของยานิโลดินิบเพิ่มขึ้น จึงไม่ควรรับประทานยาทาซิกน้าพร้อมอาหาร (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา และปฏิกริยาระหว่างยา) ควรรับประทานยา 2 ชั่วโมงหลังมื้ออาหาร และไม่ควรรับประทานอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง หลังรับประทานยา

ควรหลีกเลี่ยงน้ำผลไม้ประเภท grapefruit และอาหารอื่นๆ ที่ทราบว่ามีคุณสมบัติยับยั้ง CYP3A4

หน้าที่ตับบกพร่อง

หน้าที่ของตับที่บกพร่องมีผลน้อยต่อเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยานิโลดินิบ จากการศึกษาให้ยานิโลดินิบเพียงครั้งเดียวในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับในระดับอ่อน ปานกลางและรุนแรง พบว่ามีผลทำให้ค่า AUC เพิ่มขึ้น 35%, 35% และ 19% ตามลำดับ เทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีหน้าที่ตับปกติ โดยค่า predicted C_{max} ที่ steady-state เพิ่มขึ้น 29%, 18% และ 22% ตามลำดับ ในการศึกษาทางคลินิกได้ตัดผู้ป่วยที่มีค่า alanine transaminase (ALT) และ/หรือ aspartate aminotransferase (AST) มากกว่า 2.5 เท่า (หรือมากกว่า 5 เท่า หากสัมพันธ์กับโรค) ของ upper limit ของค่าปกติ และ/หรือมีค่า total bilirubin มากกว่า 1.5 เท่าของ upper limit ของค่าปกติออกจากการศึกษา ทั้งนี้กระบวนการเมตาบอลิซึมของตัวยานิโลดินิบส่วนใหญ่ผ่านทางตับ จึงแนะนำให้ระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่หน้าที่ตับบกพร่อง (ดูคำแนะนำการติดตามในหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา)

ระดับเอนไซม์ไลเปสในซีรัม

พบระดับเอนไซม์ไลเปสในซีรัมสูงขึ้น ดังนั้นจึงควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคตับอ่อนอักเสบ ในกรณีที่การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ไลเปสมีอาการแสดงทางช่องท้องร่วมด้วย ควรหยุดยาและผู้ป่วยควรได้รับการวินิจฉัยที่เหมาะสมว่ามีภาวะตับอ่อนอักเสบหรือไม่ (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา)

การผ่าตัดกระเพาะอาหารออกทั้งหมด

ค่า bioavailability ของยานิโอดินิบอาจลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารออกทั้งหมด (ดูหัวข้อ เกสัชวิทยาคลินิก) ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการ follow-up ถัดขึ้น

การสลายตัวของเซลล์มะเร็ง

มีรายงานการเกิดการสลายตัวของเซลล์มะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาซิกน่า สำหรับคำแนะนำการติดตามดูในหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา

แลคโตส

เนื่องจากมีส่วนประกอบของแลคโตสในยาแคปซูล จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาทาซิกน่าในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางพันธุกรรมของ galactose intolerance หรือในรายที่ขาดเอนไซม์แลคเตสระดับรุนแรง หรือในรายที่มีความผิดปกติของการดูดซึมกลูโคส-กาแลคโตส

อาการอันไม่พึงประสงค์

สรุปโปรไฟล์ด้านความปลอดภัย

โปรไฟล์ด้านความปลอดภัยของยานิโอดินิบต่อไปนี้ อ้างอิงจากข้อมูลที่ได้รับมาจากผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP ในการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่ม เปิดฉลาก active comparator-controlled (การทดลองโดยเทียบกับการรักษาจริงแบบอื่น) และจากผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น Ph+ CML-CP และ CML-AP ที่คือหรือไม่สามารถทนต่อยาที่เคยรักษาได้ ซึ่งใช้ป็นสิ่งอ้างอิงในการกำหนดข้อบ่งใช้ (ดูตารางที่ 3 และหัวข้อ ข้อบ่งใช้) รวมถึงข้อมูลด้านความปลอดภัยจากการศึกษาการหยุดการรักษาด้วยยาทาซิกน่า 2 การศึกษาในผู้ใหญ่ และการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น Ph+ CML-CP ที่มีผลการตอบสนองที่ไม่ดีพอจากการใช้ยาอิมมาตินิบ 1 การศึกษา

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP

ข้อมูลที่มีรายงานอยู่ด้านล่างสะท้อนถึงการได้รับยาทาซิกน่าจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 แบบสุ่มในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP ที่ได้รับการรักษาด้วยขนาดที่แนะนำ 300 มก. วันละ 2 ครั้ง (จำนวน 279 ราย) ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาของการรักษาคือ 60.5 เดือน (มีช่วงตั้งแต่ 0.1 เดือนถึง 70.8 เดือน)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่เกี่ยวกับระบบโลหิตวิทยาที่มีรายงานว่าพบบ่อยมาก ($\geq 10\%$) คือ ผื่นคัน ปวดศีรษะ คลื่นไส้ เหนื่อยล้า ผมร่วง ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และปวดท้องช่วงบน โดยส่วนใหญ่เกิดอาการอย่างอ่อนถึงปานกลาง (ระดับ 1 หรือ 2) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยรองลงมา ($<10\%$ และ $\geq 5\%$) ได้แก่ ท้องผูก ท้องเสีย ผิวแห้ง กล้ามเนื้อเกร็ง ปวดข้อ ปวดท้อง บวมตามปลายมือปลายเท้า อาเจียน และอ่อนแรง โดยเกิดอาการอย่างอ่อนถึงปานกลาง สามารถแก้ไขได้ และโดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องลดขนาดยา อาการที่เกิดขึ้นโดยไม่คำนึงถึงสาเหตุ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาทาซิกน้า 300 มก. วันละ 2 ครั้ง พบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด 2% ของผู้ป่วย และน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ $<1\%$ ของผู้ป่วย พบเลือดออกในระบบทางเดินอาหารโดยไม่คำนึงถึงสาเหตุใน 3% ของผู้ป่วยเหล่านี้

การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นใน mean time-averaged QTcF interval ที่ steady state ในกลุ่มที่ได้รับยานิโอดินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้งคือ 6 msec ในกลุ่มที่ได้รับยานิโอดินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้งและยาอิมมาดินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นใน mean time-averaged QTcF interval ที่ steady state คือ 6 msec และ 3 msec ตามลำดับ ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มี absolute QTcF ที่มากกว่า 500 msec ในระหว่างการศึกษา ในกลุ่มการรักษาด้วยยาทาซิกน้าใดๆ และไม่พบการเกิด Torsades de Pointes พบ QTcF เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นซึ่งเกิน 60 msec ในผู้ป่วย 5 ราย ในระหว่างใช้การยาทาซิกน้า (1 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้งและ 4 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง)

ไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มการรักษาใดๆ มีค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) น้อยกว่า 45% ในระหว่างการรักษา และไม่มีผู้ป่วยที่มีค่า LVEF ลดลงจากค่าเริ่มต้น 15% หรือมากกว่า

ไม่มีรายงานการตายฉับพลันในผู้ป่วยกลุ่มใดๆ

ในกลุ่มที่ใช้ยานิโอดินิบ 300 มก. วันละ 2 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบในระบบโลหิตวิทยาและการกดไขกระดูก ได้แก่ เกล็ดเลือดต่ำ (18%) เม็ดเลือดขาวต่ำ (15%) และโลหิตจาง (8%) อาการไม่พึงประสงค์ทางชีวเคมีอันได้แก่ ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น (24%) ภาวะตัวเหลือง (16%) ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น (12%) ระดับเอนไซม์ไลเปซเพิ่มขึ้น (11%) ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น (10%) น้ำตาลในเลือดสูง (4%) ไขมันในเลือดสูง (3%) และไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ($<1\%$) ดูตารางที่ 5 สำหรับความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการระดับ 3 หรือ 4

พบว่ามีการหยุดยาอันเนื่องมาจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นจำนวน 10% ของผู้ป่วย

ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น Ph+ CML-CP และ CML-AP ที่ดีหรือไม่ทนต่อยา

ข้อมูลที่มีการรายงานด้านล่างได้จากการให้ยาทาซิกน้าในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 458 รายที่เป็น Ph+ CML-CP (จำนวน 321 ราย) และ CML-AP (จำนวน 137 ราย) ที่ดีหรือไม่สามารถทนต่อยาที่เคยรักษาอย่างน้อยหนึ่งชนิด

รวมถึงอิมมาตินิบในการศึกษาร่วมหลายๆ สถาบันแบบเปิดที่ได้รับการรักษาด้วยขนาดยาที่แนะนำ 400 มก. วันละ 2 ครั้ง

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่เกี่ยวกับระบบโลหิตวิทยา ที่มีรายงานว่าพบได้โดยทั่วไป ($\geq 10\%$ ในประชากรผู้ป่วย CML-CP และ CML-AP รวมกัน) ได้แก่ ผื่นแพ้ คัน คลื่นไส้ เหนื่อยล้า ปวดศีรษะ ท้องผูก ท้องเสีย อาเจียน และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ โดยส่วนใหญ่เกิดอาการอย่างอ่อนถึงปานกลาง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย ($< 10\%$ และ $\geq 5\%$) ได้แก่ ผม่วง กล้ามเนื้อเกร็ง ความรู้สึกอยากอาหารลดลง ปวดข้อ ปวดกระดูก ปวดท้อง บวมตามร่างกาย และอ่อนแรง โดยเกิดอาการอย่างอ่อนถึงปานกลาง (ระดับ 1 หรือ 2)

พบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและช่องเยื่อหุ้มหัวใจรวมทั้งอาการแทรกซ้อนของภาวะมีของเหลวคั่งในร่างกาย $< 1\%$ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาทาซิกน่า พบภาวะหัวใจล้มเหลว $< 1\%$ ของผู้ป่วย พบเลือดออกในระบบทางเดินอาหารและระบบประสาทส่วนกลาง 1% และ 1% ของผู้ป่วย ตามลำดับ

พบ QTcF สูงขึ้นมากกว่า 500 msec ในผู้ป่วย 4 ราย (น้อยกว่า 1%) ไม่พบอาการของ Torsades de Pointes (แบบชั่วคราวหรือถาวร)

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาที่พบในระบบโลหิตวิทยาและการกดไขกระดูก (myelosuppression) ได้แก่ เกล็ดเลือดต่ำ (31%) เม็ดเลือดขาวต่ำ (17%) และโลหิตจาง (14%) ดูจากตารางที่ 5 สำหรับความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการระดับ 3 หรือ 4

มีการหยุดยาอันเนื่องมาจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วย CP 16% และ AP 10%

ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น Ph+ CML-CP ที่มีการตอบสนองระดับโมเลกุลไม่มากกว่าหรือเท่ากับ 4.5-log reduction จากการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบ

ข้อมูลที่รายงานต่อไปนี้ได้มาจากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม เปิดฉลาก ระยะที่ 3 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่เพศชาย และเพศหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP และภายหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบ 2 ปีแล้วได้รับยาทาซิกน่าขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง เทียบกับการได้รับยาอิมมาตินิบขนาด 400 มก. หรือ 600 มก. วันละครั้งเป็นเวลา 48 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบจะได้รับยาอิมมาตินิบขนาดเดียวกันกับที่เคยได้รับมาก่อนหน้า ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาคือ 47.2 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยาทาซิกน่า และ 37.0 เดือนและ 26.7 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบขนาด 400 มก. และ 600 มก. ตามลำดับ

มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อย 20% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาทาซิกน่าและมีความถี่มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบคือ ปวดศีรษะ ผื่น และคัน ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาทาซิกน่าและมีรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ต้องหยุดยาและทำให้ต้องปรับขนาดยา/หยุดยาชั่วคราว มีสัดส่วนมากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบ การเพิ่มขึ้นของบิลิรูบินและเอนไซม์ transaminases พบได้บ่อยภายหลังจากได้รับยาทาซิกน่า

จากวันที่ตัดข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์ที่ 48 เดือน พบผู้ป่วยเสียชีวิตในขณะที่ได้รับการรักษา 3 ราย (2 รายในกลุ่มที่ได้รับยาทาซิกน้า และ 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบ) ผู้ป่วย 3 รายเสียชีวิตภายหลังจากหยุดการรักษาไปแล้วมากกว่า 28 วัน (1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาทาซิกน้าและ 2 รายในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบ)

พบผู้ป่วย 4 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาซิกน้ามี QTc intervals >450 msec ในวันที่ 8 ไม่มีผู้ป่วยรายใดมี QTc interval >480 msec มีรายงานการเพิ่มขึ้นของ QTc interval จากตอนเริ่มต้น >30 msec ในผู้ป่วย 8 ราย (7.9%) ไม่มีผู้ป่วยรายใดในกลุ่มที่ได้รับยาทาซิกน้าเกิด QTc ยาวนานออกไป >60 msec

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อยที่สุด

อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่เกี่ยวกับระบบโลหิตวิทยา (ไม่รวมความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการ) ที่เคยได้รับรายงานอย่างน้อย 5% ของผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยาทาซิกน้าจากการศึกษาทางคลินิกใดๆ ที่ใช้เป็นสิ่งอ้างอิงในการกำหนดข้อบ่งชี้ได้แสดงไว้ดังตารางที่ 3 โดยเรียงตามความถี่ที่พบมากไปน้อย โดยในแต่ละกลุ่มความถี่ อาการไม่พึงประสงค์จะถูกแสดงโดยเรียงลำดับความรุนแรงจากมากไปน้อย นอกจากนี้ประเภทความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์จะใช้หลักเกณฑ์ (CIOMS III) ต่อไปนี้ พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$) หรือพบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$) ความถี่มาจากค่าสูงสุดสำหรับกลุ่มที่ได้รับยาทาซิกน้าในการศึกษา 2 การศึกษา โดยใช้ทศนิยมหนึ่งตำแหน่งสำหรับค่าเปอร์เซ็นต์

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อยที่สุดที่ไม่เกี่ยวกับระบบโลหิตวิทยา (พบในผู้ป่วยมากกว่าหรือเท่ากับ 5% ในกลุ่มที่ได้รับยาทาซิกน้า)

			เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP						Ph+ CML-CP และ CML-AP ที่คือหรือไม่ทนต่อการรักษาที่เคยได้รับ			
			ผลวิเคราะห์ในช่วง 60 เดือน						ผลวิเคราะห์ในช่วง 24 เดือน			
			ทาซิกน้า 300 มก. วัน ละ 2 ครั้ง	ทาซิกน้า 400 มก. วัน ละ 2 ครั้ง	อิมมาตินิบ 400 มก. วัน ละครั้ง	ทาซิกน้า 300 มก. วัน ละ 2 ครั้ง	ทาซิกน้า 400 มก. วัน ละ 2 ครั้ง	อิมมาตินิบ 400 มก. วัน ละครั้ง	ทาซิกน้า 400 มก. วันละ 2 ครั้ง			
			ทุกระดับ (%)			ระดับ 3 หรือ 4 (%)			ทุกระดับ (%)	ระดับ 3/4 (%)	CML-CP ระดับ 3/4 (%)	CML-AP ระดับ 3/4 (%)
กลุ่มอวัยวะ	ความถี่	อาการไม่พึงประสงค์	จำนวน 279 ราย %	จำนวน 277 ราย %	จำนวน 280 ราย %	จำนวน 279 ราย %	จำนวน 277 ราย %	จำนวน 280 ราย %	จำนวน 458 ราย %	จำนวน 458 ราย %	จำนวน 321 ราย %	จำนวน 137 ราย %
ความคิดปกติ ของ เมตาบอลิซึม และภาวะ โภชนาการ	พบบ่อย	ความรู้สึกอยาก อาหารลดลง ¹	4	4	3	0	0	0	8	<1	<1	0
ภาวะผิดปกติ ของระบบ ประสาท	พบบ่อยมาก	ปวดศีรษะ	16	22	10	2	1	<1	15	1	2	<1

			เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP						Ph+ CML-CP และ CML-AP ที่คือหรือไม่ทนต่อการรักษาที่เคยได้รับ			
			ผลวิเคราะห์ในช่วง 60 เดือน						ผลวิเคราะห์ในช่วง 24 เดือน			
			ทาซิกน่า 300 มก. วัน ละ 2 ครั้ง	ทาซิกน่า 400 มก. วัน ละ 2 ครั้ง	อิมมาตินิบ 400 มก. วัน ละครั้ง	ทาซิกน่า 300 มก. วัน ละ 2 ครั้ง	ทาซิกน่า 400 มก. วัน ละ 2 ครั้ง	อิมมาตินิบ 400 มก. วัน ละครั้ง	ทาซิกน่า 400 มก. วันละ 2 ครั้ง			
			ทุกระดับ (%)			ระดับ 3 หรือ 4 (%)			ทุกระดับ (%)	ระดับ 3/4 (%)	CML-CP ระดับ 3/4 (%)	CML-AP ระดับ 3/4 (%)
กลุ่มอายุ	ความถี่	อาการไม่พึงประสงค์	จำนวน 279 ราย %	จำนวน 277 ราย %	จำนวน 280 ราย %	จำนวน 279 ราย %	จำนวน 277 ราย %	จำนวน 280 ราย %	จำนวน 458 ราย %	จำนวน 458 ราย %	จำนวน 321 ราย %	จำนวน 137 ราย %
ภาวะผิดปกติ ของระบบ ทางเดินอาหาร	พบบ่อยมาก	คลื่นไส้	14	21	35	<1	1	<1	20	<1	<1	<1
	พบบ่อยมาก	ท้องผูก	10	7	3	0	<1	0	12	<1	<1	0
	พบบ่อยมาก	ท้องเสีย	9	7	31	<1	0	3	11	2	2	<1
	พบบ่อยมาก	อาเจียน	6	9	19	0	1	0	10	<1	<1	0
	พบบ่อยมาก	ปวดท้องช่วงบน	10	9	8	1	0	<1	5	<1	<1	0
	พบบ่อย	ปวดท้อง	6	6	4	0	<1	0	6	<1	<1	<1
	พบบ่อย	อาหารไม่ย่อย	5	5	6	0	<1	0	3	0	0	0
ภาวะผิดปกติ ของผิวหนัง และเนื้อเยื่อได้ ผิวหนัง	พบบ่อยมาก	ผื่นแพ้	33	39	14	<1	3	2	28	1	2	0
	พบบ่อยมาก	คัน	18	16	5	<1	<1	0	24	<1	<1	0
	พบบ่อยมาก	ผื่นร่วง	10	14	6	0	0	0	9	0	0	0
	พบบ่อยมาก	ผิวหนังแห้ง	10	12	5	0	0	0	5	0	0	0
	พบบ่อย	ผื่นแดง	3	6	3	0	0	0	5	<1	<1	0
ภาวะผิดปกติ ของกล้ามเนื้อ กระดูก และ เนื้อเยื่อ เกี่ยวพัน	พบบ่อยมาก	ปวดกล้ามเนื้อ	10	12	13	<1	<1	<1	10	<1	<1	<1
	พบบ่อยมาก	ปวดข้อ	8	10	8	<1	0	<1	7	<1	1	0
	พบบ่อย	กล้ามเนื้อเกร็ง	9	9	30	0	<1	1	8	<1	<1	0
	พบบ่อย	ปวดกระดูก	4	5	4	0	<1	<1	6	<1	<1	0
	พบบ่อย	ปวดตามปลายมือ และเท้า	5	3	8	<1	<1	<1	5	<1	<1	<1
ภาวะผิดปกติ ทั่วไปและ บริเวณที่ให้ยา	พบบ่อยมาก	เหนื่อยล้า	12	11	13	0	<1	1	17	1	1	<1
	พบบ่อย	อ่อนเพลีย	9	5	9	<1	<1	0	6	0	0	0
	พบบ่อย	บวมตามร่างกาย	5	7	18	<1	0	0	6	0	0	0

¹รวมอาการเบื่ออาหาร (Anorexia) ด้วย

ค่าเปอร์เซ็นต์ได้ถูกปัดทศนิยมเพื่อแสดงในตารางนี้ อย่างไรก็ตามค่าเปอร์เซ็นต์ที่มีความแม่นยำระดับทศนิยม 1 จุด ได้ถูกใช้ในการแยกแยะอาการที่มีความถี่ไม่ต่ำกว่า 5% และใช้ในการจำแนกประเภทอาการตามกลุ่มความถี่

ข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาทางคลินิก

ได้รับรายงานอาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยาทาซิกน่าจากการศึกษาทางคลินิก ที่ใช้เป็นสิ่งอ้างอิงในการกำหนดข้อบ่งใช้ที่ขนาดยาแนะนำที่ความถี่น้อยกว่า 5% (พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$, พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$; กรณีที่พบเพียงรายงานเดียวจะใช้คำว่า ไม่ทราบความถี่) (ตารางที่ 4) สำหรับผลตรวจที่ผิดปกติทางห้องทดลอง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$) ซึ่งเป็นรายงานที่ไม่ได้แสดงอยู่ในตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาเหล่านี้ได้จากการศึกษาทางคลินิกและเรียงลำดับความรุนแรงจากมากไปน้อยในแต่ละประเภทของอาการ โดยดึงข้อมูลมาจากการทดลองทางคลินิกสองครั้งคือ 1. การวิเคราะห์ในช่วงเวลา 60 เดือน กับผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP และ 2. การวิเคราะห์ในช่วงเวลา 24 เดือน กับผู้ป่วย Ph+ CML-CP และ CML-AP ที่มีอาการคือยาหรือไม่สามารถทนต่อยา

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานจากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยผู้ใหญ่

ภาวะติดเชื้อ	
พบบ่อย:	ต่อมโคนขนอักเสบ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (รวมถึงคอหอยอักเสบ จมูก และคอหอยอักเสบ เยื่อจมูกอักเสบ)
พบไม่บ่อย:	ปอดบวม หลอดลมอักเสบ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อเฮอร์ปีส การติดเชื้อราแคนดิดา (รวมทั้งการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก) กระจเพาะและลำไส้ อักเสบ
ไม่ทราบความถี่:	โลหิตเป็นพิษ ฝีใต้ผิวหนัง ฝีที่ทวารหนัก การติดเชื้อที่ผิวหนัง การติดเชื้อราที่เท้า การกำเริบของโรคไวรัสตับอักเสบบี
เนื้องอก มะเร็งและไม่ได้ระบุ	
พบบ่อย:	หูดที่ผิวหนังจากแพปพิลโลมาไวรัส
ไม่ทราบความถี่:	หูดในช่องปากจากแพปพิลโลมาไวรัส การมีความผิดปกติของระดับโปรตีนในเลือด
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	
พบบ่อย:	เม็ดเลือดขาวต่ำ เม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลสูง ไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ เม็ดเลือดต่ำทุกชนิด ลิ้มโฟไซต์ลดลง
ไม่ทราบความถี่:	เกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	
ไม่ทราบความถี่:	ภาวะภูมิไวเกิน
ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ	
พบไม่บ่อย:	hyperthyroidism, hypothyroidism
ไม่ทราบความถี่:	hyperparathyroidism ที่ทราบสาเหตุ ต่อมไทรอยด์อักเสบ
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและภาวะโภชนาการ	
พบบ่อยมาก:	ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (รวมถึงการมีฟอสฟอรัสในเลือดลดลง)
พบบ่อย:	ระดับอิเล็กโทรไลต์ที่ไม่สมดุล (เช่น ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ระดับแคลเซียมในเลือดสูง ระดับฟอสเฟตในเลือดสูง) เบาหวาน ระดับน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง ความรู้สึกอยากอาหารลดลง ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง
พบไม่บ่อย:	เก๊าท์ สูญเสียน้ำ ความรู้สึกอยากอาหารเพิ่มขึ้น ภาวะไขมันผิดปกติ
ไม่ทราบความถี่:	ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ

ภาวะผิดปกติทางจิต

พบบ่อย: อารมณ์ซึมเศร้า นอนไม่หลับ วิตกกังวล
ไม่ทราบความถี่: งุนงง ภาวะสับสน ความจำเสื่อม อารมณ์ผิดปกติ

ภาวะผิดปกติทางระบบประสาท

พบบ่อย: มึนงง ปลายประสาทผิดปกติ ความรู้สึกต่อการสัมผัสน้อยลง ความรู้สึกปวดแสบ
ปวดร้อน (paraesthesia)
พบไม่บ่อย: เลือดออกในกะโหลกศีรษะ ภาวะสมองขาดเลือด ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว เนื้อ
สมองตายเหตุขาดเลือด ปวดไมเกรน หมดสติ (รวมถึง เป็นลม) มือสั่น สมาธิลดลง
ภาวะที่รับความรู้สึกไวเกินปกติ
ไม่ทราบความถี่: โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดสมองตีบ สมองบวม เส้นประสาทตาอักเสบ
ภาวะง่วงงุน ผิวหนังมีความรู้สึกผิดปกติ กลุ่มอาการขาอยู่ไม่สุข

ภาวะผิดปกติของตา

พบบ่อย: เลือดออกในตา บวมรอบเขี้ยวตา คันตา เชื้อบุตาอักเสบ ตาแห้ง (รวมถึงภาวะเชื้อบุตา
แห้ง)
พบไม่บ่อย: การมองเห็นบกพร่อง เห็นภาพไม่ชัด ความคมชัดในการมองเห็นลดลง เปลือกตา
บวมอาการเห็นแสงวาบคล้ายแสงฟ้าแลบ เลือดคั่ง (ที่เปลือกลูกตา หรือลูกตา หรือ
เชื้อบุตา) เคืองตา เลือดออกที่เยื่อตา
ไม่ทราบความถี่: ขี้วุ้นประสาทตาบวม เห็นภาพซ้อน กลัวแสง ตาบวม หนังตาอักเสบ ปวดตา โรคจอตา
เชื้อบุตาอักเสบจากภูมิแพ้ โรคที่ผิวของลูกตา

ภาวะผิดปกติของหูและการทรงตัว

พบบ่อย: เวียนศีรษะ
ไม่ทราบความถี่: การได้ยินบกพร่อง ปวดหู มีเสียงในหู

ภาวะผิดปกติของหัวใจ

พบบ่อย: เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นผิดจังหวะ (เช่น atrioventricular block หัวใจห้องบนเต้นรัว
การบีบตัวของหัวใจก่อนกำหนด หัวใจห้องบนเต้นสั้นพริ้ว หัวใจเต้นเร็ว หัวใจเต้น
ช้า) ใจสั่น คลื่นไฟฟ้าหัวใจ QT ยาวนานขึ้น
พบไม่บ่อย: หัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดหัวใจ มีเสียงที่หัวใจ น้ำในช่อง
เยื่อหุ้มหัวใจ อาการเขียวคล้ำ
ไม่ทราบความถี่: หัวใจห้องล่างผิดปกติ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ อัตราส่วนของการสูบฉีดเลือดลดลง

ภาวะผิดปกติของหลอดเลือด

พบบ่อย: ความดันโลหิตสูง หน้าแดง

พบไม่บ่อย: ภาวะความดันโลหิตสูงวิกฤต หลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ปวดขาเป็นระยะเหตุขาดเลือด หลอดเลือดแดงที่ขาหรือแขนตีบ ห้อเลือด หลอดเลือดแดงแข็ง

ไม่ทราบความถี่: ช็อคจากการเสียเลือด ความดันโลหิตต่ำ หลอดเลือดอุดตัน เส้นเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน

ภาวะผิดปกติของการหายใจ ทรวงอกและช่องอก

พบบ่อย: หายใจลำบาก หายใจถี่ขณะออกกำลังกาย เลือดกำเดาไหล ไอ พุดลำบาก

พบไม่บ่อย: บวมน้ำในปอด น้ำในช่องปอด โรครูปอดใน interstitium เจ็บบริเวณปอด เชื้อหุ้มปอดอักเสบ เจ็บคอ-กล่องเสียง ระคายเคืองคอ

ไม่ทราบความถี่: ความดันในหลอดเลือดแดงปอดเพิ่มขึ้น หายใจมีเสียงหวีด เจ็บบริเวณคอหอยส่วนปาก

ภาวะผิดปกติของทางเดินอาหาร

พบบ่อย: ตับอ่อนอักเสบ รู้สึกไม่สบายท้อง ท้องโป่งตึง อาหารไม่ย่อย การรับรสเปลี่ยนแปลง ท้องอืด

พบไม่บ่อย: เลือดออกในกระเพาะและลำไส้ ถ่ายดำ แผลในปาก ภาวะกรดไหลย้อน การอักเสบของเยื่อเมือกในปาก ปวดหลอดอาหาร ปากแห้ง กระเพาะอาหารอักเสบ ฟันไวต่อความรู้สึก

ไม่ทราบความถี่: กระเพาะอาหารและลำไส้เป็นแผลทะลุ เลือดออกบริเวณช่องหลังของเยื่อช่องท้อง อาเจียนเป็นเลือด แผลในกระเพาะอาหาร หลอดอาหารอักเสบเป็นแผล ลำไส้อุดตันบางส่วน (subileus) ลำไส้อักเสบ ริดสีดวงทวาร ไข่เลื่อนกะบังลม เลือดออกที่ทวารหนัก เหงือกอักเสบ

ภาวะผิดปกติของตับและทางเดินน้ำดี

พบบ่อยมาก: ภาวะตัวเหลือง (รวมถึง bilirubin ในเลือดสูงขึ้น)

พบบ่อย: การทำงานของตับผิดปกติ

พบไม่บ่อย: ตับเป็นพิษ ตับอักเสบจากสารพิษ ดีซ่าน

ไม่ทราบความถี่: ท่อน้ำดีอุดตัน ตับโต

ภาวะผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

พบบ่อย: เหงื่อออกตอนกลางคืน ผิวหนังอักเสบ ลมพิษ เหงื่อออกมาก ฟกช้ำ ลิว ผิวหนังอักเสบ (รวมถึงอาการแพ้ ผิวหนังลอก ลิว)

พบไม่บ่อย: ผื่นแพ้มีผิวลอก ผื่นจากยา เจ็บปวดผิวหนัง ห้อเลือด หน้าบวม

ไม่ทราบความถี่: สะเก็ดเงิน ผื่นนูนแดงตามผิวหนังขอบไม่เรียบ (erythema multiforme) เซลล์ไขมันใต้ผิวหนังอักเสบ (erythema nodosum) แผลที่ผิวหนัง ผื่นขึ้นที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า จุดเลือดออกใต้ผิวหนัง แพ้แสง คุ่มพอง ถุงน้ำที่ผิวหนัง ต่อมน้ำนมเพิ่มจำนวน ผิวหนัง

ฝ่อ ผิวหนังเปลี่ยนสี ผิวหนังผลัดผิว ผิวหนังสีเข้มขึ้น ผิวหนังนูนขึ้น ผิวหนังหนา
แข็ง

ภาวะผิดปกติของกล้ามเนื้อกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

พบบ่อย: ปวดกล้ามเนื้อและกระดูกส่วนอก ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก ปวดหลัง ปวดคอ ปวด
บั้นเอว กล้ามเนื้ออ่อนล้า

พบไม่บ่อย: กล้ามเนื้อกระดูกยึด ข้อต่อบวม

ไม่ทราบความถี่: ข้ออักเสบ

ภาวะผิดปกติของไตและระบบทางเดินปัสสาวะ

พบบ่อย: ปัสสาวะบ่อย

พบไม่บ่อย: ปัสสาวะลำบาก ปัสสาวะเล็ด (micturition urgency) ปัสสาวะบ่อยผิดปกติตอน
กลางคืน

ไม่ทราบความถี่: ไตวาย ปัสสาวะมีเลือดปน ปัสสาวะกะปริบกะปรอย ปัสสาวะสีผิดปกติ

ภาวะผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และทรวงอก

พบไม่บ่อย: ปวดหน้าอก เต้านมใหญ่ในผู้ชาย การแข็งตัวของอวัยวะเพศชายผิดปกติ

ไม่ทราบความถี่: เต้านมแข็ง ระบุมาก หัวนมบวม

ภาวะผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่หาย

พบบ่อย: มีไข้ ปวดหน้าอก (รวมถึงการเจ็บหน้าอกที่ไม่ใช่โรคหัวใจ) เจ็บปวด รู้สึกไม่สบาย
หน้าอก ความรู้สึกไม่สบายตัว

พบไม่บ่อย: หน้าบวม บวมจากแรงโน้มถ่วง ปวดคล้ายไข้หวัดใหญ่ หนาวสั่น รู้สึกว่าอุณหภูมิ
ร่างกายเปลี่ยน (รวมถึงรู้สึกร้อน รู้สึกหนาว)

ไม่ทราบความถี่: บวมเฉพาะที่

ผลตรวจ

พบบ่อยมาก: ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น ระดับเอนไซม์ aspartate
aminotransferase เพิ่มขึ้น ไ้ไขมันในเลือดสูงขึ้น โคเลสเตอรอลสูงขึ้น (ทั้งความ
หนาแน่นต่ำ และความหนาแน่นสูง) โคเลสเตอรอลรวมสูงขึ้น และไตรกลีเซอไรด์
ในเลือดสูงขึ้น

พบบ่อย: ระดับฮีโมโกลบินลดลง ระดับ amylase ในเลือดสูงขึ้น ระดับ gamma-
glutamyltransferase สูงขึ้น ระดับ creatine phosphokinase ในเลือดสูงขึ้น ระดับ
alkaline phosphatase ในเลือดสูงขึ้น ระดับอินซูลินในเลือดสูงขึ้น น้ำหนักลด
น้ำหนักเพิ่ม ระดับโกลบูลินลดลง

พบไม่บ่อย: ระดับ lactate dehydrogenase ในเลือดสูงขึ้น ระดับยูเรียในเลือดสูงขึ้น

ไม่ทราบความถี่: ระดับ troponin เพิ่มขึ้น ระดับ unconjugated bilirubin ในเลือดเพิ่มขึ้น ระดับอินซูลิน
ในเลือดลดลง ระดับ C-peptide ลดลง ระดับ parathyroid hormone ในเลือดเพิ่มขึ้น

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาหรือชีวเคมีที่ผิดปกติอย่างรุนแรงหรือมีความสัมพันธ์ทาง
คลินิกในผู้ป่วยผู้ใหญ่ แสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติในระดับ 3 หรือ 4

	เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP			Ph ที่ดีหรือไม่ทนต่อยา	
	ทาซิกน่า ขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง จำนวน 279 ราย	ทาซิกน่า ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง จำนวน 277 ราย	อิมมาตินิบ ขนาด 400 มก. วันละครั้ง จำนวน 280 ราย	ทาซิกน่า ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง CML-CP จำนวน 321 ราย	ทาซิกน่า ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง CML-AP จำนวน 137 ราย
ตัวชี้วัดทางโลหิตวิทยา					
การกดไขกระดูก					
- เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ	12%	11%	22%	31%	42%
- เกล็ดเลือดต่ำ	10%	12%	9%	30%	42%
- โลหิตจาง	4%	5%	6%	11%	27%
ตัวชี้วัดทางชีวเคมี					
- ระดับ creatinine สูงขึ้น	0%	0%	<1%	1%	<1%
- ระดับ lipase สูงขึ้น	9%	10%	4%	18%	18%
- ระดับ SGOT (AST) สูงขึ้น	1%	3%	1%	3%	2%
- ระดับ SGPT (ALT) สูงขึ้น	4%	9%	3%	4%	4%
- ระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำ	8%	10%	10%	17%	15%
- ระดับ bilirubin โดยรวมสูงขึ้น	4%	9%	<1%	7%	9%
- ระดับกลูโคสสูงขึ้น	7%	7%	<1%	12%	6%
- ระดับโคเลสเตอรอลรวมสูงขึ้น	0%	1%	0%	*	*
- ระดับไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้น	0%	<1%	0%	*	*

ค่าจริงเป็นค่าเปอร์เซ็นต์ทศนิยม 1 ตำแหน่ง โดยปัดค่าเป็นเลขจำนวนเต็มเพื่อใช้นำเสนอในตารางนี้

* ไม่ได้ทำการเก็บข้อมูล

การหยุดยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังซึ่งมี Philadelphia chromosome ในระยะ chronic phase (Ph+ CML-CP) ที่มีการตอบสนองที่ระดับ sustained deep molecular response

ภายใต้การหยุดการรักษาด้วยยาในขณะที่โรคสงบ (treatment-free remission; TFR) พบว่าหลังจากหยุดยาทาซิกนากลุ่มแล้วผู้ป่วยอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับกล้ามเนื้อและกระดูกได้มากกว่าก่อนหยุดการรักษา ซึ่งได้แก่ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดตามปลายมือและเท้า ปวดข้อ ปวดกระดูก ปวดบริเวณกระดูกสันหลัง หรือปวดกล้ามเนื้อและกระดูก

จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP จำนวน 190 ราย พบว่ามีรายงานอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับกล้ามเนื้อและกระดูกที่เกิดขึ้นภายในเวลา 1 ปี หลังจากผู้ป่วยหยุดยาทาซิกนากลุ่มจำนวน 24.7% เปรียบเทียบกับ 16.3% ในปีก่อนหน้าขณะที่ได้รับยาทาซิกนากลุ่ม

จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในผู้ป่วย Ph+ CML-CP ที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาซิกนากลุ่ม และเคยได้รับการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบ 126 ราย พบว่ามีรายงานอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับกล้ามเนื้อและกระดูกที่เกิดขึ้นภายในเวลา 1 ปี หลังจากผู้ป่วยหยุดยาทาซิกนากลุ่มจำนวน 42.1% เปรียบเทียบกับ 14.3% ในปีก่อนหน้าขณะที่ได้รับยาทาซิกนากลุ่ม

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอ้างอิงจากรายงานด้วยตนเอง และกรณีศึกษาในวรรณกรรมต่างๆ (ไม่ทราบความถี่)

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ได้รวบรวมข้อมูลที่ได้รับหลังการจ่ายยาทาซิกนากลุ่มจากรายงานด้วยตนเอง กรณีศึกษาในวรรณกรรมต่างๆ การรักษาผู้ป่วยที่ไม่อยู่ในการทดลองทางคลินิก และการศึกษาทางคลินิกที่ไม่ได้ลงทะเบียนในระดับสากล เนื่องจากอาการที่ได้รับรายงานนี้มาจากความสมัครใจโดยกลุ่มประชากรที่ไม่ทราบขนาด ข้อมูลจึงไม่สามารถที่จะระบุความถี่ได้อย่างน่าเชื่อถือ หรือทราบถึงเหตุเกี่ยวพันกับการใช้ยานิโโลตินิบได้อย่างแน่ชัด

ไม่ทราบความถี่: การสลายตัวของเซลล์มะเร็ง (Tumor Lysis Syndrome) อัมพาตใบหน้า

กลุ่มประชากรเด็ก

มีการศึกษาความปลอดภัยของยานิโโลตินิบในผู้ป่วยเด็ก (อายุตั้งแต่ 2 ปีถึงอายุต่ำกว่า 18 ปี) ที่เป็น Ph+ CML-CP (n=69) 2 การศึกษา (คู่มือ การศึกษาทางคลินิก) ในผู้ป่วยเด็กพบความถี่ ประเภท และความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเช่นเดียวกับผู้ใหญ่ ยกเว้นความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการคือระดับ bilirubin สูงขึ้น (ระดับ 3/4: 13.0%) และเอนไซม์ transaminase สูงขึ้น (AST ระดับ 3/4: 1.4%, ALT ระดับ 3/4: 8.7%) ซึ่งพบความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในผู้ป่วยเด็กสูงกว่าในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ควรติดตามระดับ bilirubin และเอนไซม์ hepatic transaminases ระหว่างการรักษา (คู่มือ ขนาดยาและการให้ยา)

การชะลอการเจริญเติบโตในกลุ่มประชากรเด็ก

ในการศึกษาระยะที่สอง (n = 58) ในกลุ่มประชากรเด็ก ค่ามัธยฐานของการได้รับยาในแต่ละกลุ่มคือ 33 เดือน (กลุ่มที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph + CML-CP และมีการดื้อยาหรือไม่ทนต่อการรักษา) มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่มีความรุนแรงน้อยและปานกลางเกี่ยวกับการเจริญเติบโตและอัตราการเจริญเติบโตในด้านของความสูงลดลงในผู้ป่วย 3 ราย (5.2%) รวมถึงการเจริญเติบโตล่าช้าในผู้ป่วยวัยรุ่น 2 ราย และการขาดฮอร์โมนการเจริญเติบโตโดยมีความสูงของร่างกายต่ำกว่าเกณฑ์ปกติในผู้ป่วยที่เหลือ (หมวดอายุ: เด็ก) ไม่มีผลกระทบเชิงลบที่สัมพันธ์กับอายุของกระดูกหรือ biomarkers ของกระดูก และไม่พบการเข้าสู่วัยรุ่นล่าช้า แนะนำให้ติดตามการเจริญเติบโตในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการรักษา TASIGNA อย่างใกล้ชิด (ดูหัวข้อ คำเตือน และข้อควรระวัง)

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ตัวยานิโลตินิบถูกเมตาบอลิซึมส่วนใหญ่ในตับ โดย CYP3A4 ซึ่งคาดว่าเป็นเอนไซม์หลักในการเกิดออกซิเดที่ฟเมตาบอลิซึม ยานิโลตินิบยังเป็นสารตั้งต้นสำหรับ multi-drug efflux pump เช่น P-glycoprotein (P-gp) ดังนั้นการดูดซึมและการขจัดยานิโลตินิบที่ถูกดูดซึม จึงอาจได้รับผลกระทบจากยาที่มีผลต่อ CYP3A4 และ/หรือ P-gp

ยาที่อาจเพิ่มระดับของนิโลตินิบในซีรัม

จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 โดยให้ยานิโลตินิบร่วมกับยาอิมมาตินิบ (ซึ่งเป็น substrate ของ P-gp และ CYP3A4) ยาทั้ง 2 ชนิดมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ/หรือ P-gp อย่างอ่อน การให้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกันพบว่าค่า AUC ของอิมมาตินิบเพิ่มขึ้น 18% ถึง 39% และค่า AUC ของนิโลตินิบเพิ่มขึ้น 18% ถึง 40%

ค่า bioavailability ของตัวยานิโลตินิบในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจะเพิ่มขึ้น 3 เท่า เมื่อให้ยาร่วมกับยา ketoconazole ที่มีคุณสมบัติยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรง ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรง เช่น ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycin และ telithromycin (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา และคำเตือนและข้อควรระวัง ในส่วนผลต่อ QT Prolongation) ควรพิจารณาให้ยาร่วมกับยาอื่นที่ไม่มีคุณสมบัติยับยั้ง CYP3A4 หรือน้อยที่สุด

ยาที่อาจลดระดับของนิโลตินิบในซีรัม

จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4 ได้แก่ rifampicin ที่ขนาด 600 มิลลิกรัม/วันเป็นเวลา 12 วัน พบว่าระดับยาในกระแสโลหิต (AUC) ของตัวยานิโลตินิบลดลงประมาณ 80% ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 นั้นสามารถเพิ่มเมตาบอลิซึมของตัวยานิโลตินิบ เป็นผลให้ระดับยานิโลตินิบในพลาสมาลดลง การใช้ยาร่วมกับยาที่เหนี่ยวนำ CYP3A4 (เช่น phenytoin, rifampicin,

carbamazepine, phenobarbital และ St. John's Wort) อาจลดระดับยานิโลดินิบในร่างกาย ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เหนี่ยวนำ CYP3A4 ร่วมด้วย ควรพิจารณาให้ยาอื่นที่มีแนวโน้มเหนี่ยวนำเอนไซม์ดังกล่าวน้อยกว่า

การละลายของยานิโลดินิบขึ้นอยู่กับค่า pH โดยค่า pH ที่สูงขึ้นการละลายจะน้อยลง ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ esomeprazole ขนาด 40 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 5 วัน พบว่าค่า pH ในกระเพาะอาหารสูงขึ้นมาก แต่การดูดซึมของยานิโลดินิบลดลง โดยค่า C_{max} ลดลง 27% และค่า $AUC_{0-\infty}$ ลดลง 34% อย่างไรก็ตาม หากจำเป็นสามารถใช้ยานิโลดินิบร่วมกับ esomeprazole หรือ proton pump inhibitors ตัวอื่นๆ ได้

ในการศึกษาอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางเภสัชจลนศาสตร์ เมื่อให้ยาทาซิกน่านาขนาด 400 มก. ในเวลา 10 ชั่วโมงก่อนให้ยา famotidine และ 2 ชั่วโมงหลังให้ยา famotidine ดังนั้นเมื่อจำเป็นต้องมีการใช้ H₂ blocker ไปควบคู่กัน สามารถที่จะให้ยาได้ประมาณ 10 ชั่วโมงก่อนให้ยาทาซิกน่านา และประมาณ 2 ชั่วโมงหลังให้ยาทาซิกน่านา

ในการศึกษาเดียวกันข้างต้น การให้ยาลดกรด (aluminum hydroxide หรือ magnesium hydroxide หรือ simethicone) ที่ 2 ชั่วโมงก่อนหรือหลังให้ยาทาซิกน่านาขนาด 400 มก. ก็ไม่ได้ทำให้เภสัชจลนศาสตร์ของนิโลดินิบมีการเปลี่ยนแปลง ดังนั้นเมื่อมีความจำเป็นในการให้ยาลดกรด อาจให้ได้ที่ประมาณ 2 ชั่วโมงก่อนหรือหลังให้ยาทาซิกน่านา

ยาที่ระดับยาในร่างกายอาจถูกเปลี่ยนแปลงโดยยานิโลดินิบ

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ตัวยานิโลดินิบเป็น competitive inhibitor ของเอนไซม์ CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 และ UGT1A1 โดยค่า K_i ของ CYP2C9 มีค่าต่ำสุด ($K_i=0.13$ microM) จากการศึกษาการเหนี่ยวนำเอนไซม์แสดงให้เห็นว่ายานิโลดินิบจัดเป็นตัวเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP2B6, CYP2C8 และ CYP2C9 ในหลอดทดลอง

ในผู้ป่วย CML เมื่อให้ยานิโลดินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 วัน จะทำให้ระดับยาในร่างกายของยา midazolam (สารตั้งต้นของ CYP3A4) แบบรับประทาน มีการเปลี่ยนแปลง 2.6 เท่า เนื่องจากยานิโลดินิบเป็นยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ได้ในระดับปานกลาง ผลคือระดับยาในร่างกายของยาอื่นที่ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP3A4 (เช่น HMG-CoA reductase inhibitors บางตัว) อาจมีปริมาณสูงขึ้นเมื่อให้ยาควบคู่ไปกับยานิโลดินิบ การติดตามอย่างถูกต้องและการปรับขนาดยาอาจจำเป็นเมื่อมีการใช้ยานิโลดินิบควบคู่ไปกับยาที่เป็นสารตั้งต้นของ CYP3A4 และมีดัชนีการรักษาที่แคบ (อันได้แก่ alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, sirolimus, tacrolimus และยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน)

การให้ยานิโลดินิบในขนาดรักษาทางคลินิกแก่อาสาสมัครสุขภาพดี ไม่ทำให้เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา warfarin ซึ่งเป็น substrate ที่ไวต่อ CYP2C9 เปลี่ยนแปลง ดังนั้นสามารถใช้ยานิโลดินิบร่วมกับยา warfarin โดยไม่มีผลต่อการเพิ่มฤทธิ์ในการละลายลิ่มเลือด

ยากลุ่ม Anti-arrhythmic และยาอื่นๆ ที่อาจมีผลทำให้ช่วง QT ยาวขึ้น

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม anti-arrhythmic เช่น amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine, sotalol และยาอื่นที่มีผลทำให้ช่วง QT ยาวขึ้น เช่น chloroquine, halofantrine, clarithromycin, haloperidol, methadone, moxifloxacin, bepridil และ pimozide (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

ปฏิกิริยากับอาหาร

การดูดซึมและ bioavailability ของยานิโอดินิบเพิ่มขึ้นหากให้ยาพร้อมอาหาร เป็นผลให้ระดับยาในซีรัมสูงขึ้น (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา คำเตือนและข้อควรระวัง และเภสัชวิทยาคลินิก)

ควรหลีกเลี่ยงน้ำผลไม้ประเภท grapefruit และอาหารอื่นที่ทราบว่ามีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ไม่ว่าในเวลาใดๆ ในระหว่างที่รับยานิโอดินิบ

การตั้งครรภ์ การให้นมบุตร สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์

การตั้งครรภ์

สรุปความเสี่ยง

ยาทาซิกน้าอาจเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้เมื่อให้ยาในสตรีมีครรภ์ ไม่มีข้อมูลเพียงพอในการใช้ยาทาซิกน้าในสตรีมีครรภ์ จากการศึกษาด้านระบบสืบพันธุ์ในหนูแรทและกระต่าย พบว่ายานิโอดินิบทำให้เกิดความเป็นพิษต่อ embryo และ fetus (จากการได้รับยานิโอดินิบก่อนคลอด) ที่ปริมาณยาในร่างกายเท่ากับปริมาณยาในร่างกายมนุษย์เมื่อได้รับยา 400 มก. วันละ 2 ครั้งซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์ ไม่ควรใช้ยาทาซิกน้าในระหว่างตั้งครรภ์ ยกเว้นกรณีที่เป็น ถ้าหากมีการใช้ยาในระหว่างตั้งครรภ์หรือผู้ป่วยตั้งครรภ์ในระหว่างที่ได้รับยาทาซิกน้า ต้องแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงความเสี่ยงที่จะเกิดต่อทารกในครรภ์

หากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาซิกน้าต้องการตั้งครรภ์ อาจพิจารณาหยุดการรักษาตามเกณฑ์ความเหมาะสมสำหรับการหยุดการรักษา มีข้อมูลการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงที่หยุดการรักษาด้วยยาในขณะที่โรคสงบ (TFR) ที่จำกัด หากผู้ป่วยวางแผนที่จะตั้งครรภ์ในช่วง TFR ต้องแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงความจำเป็นที่อาจต้องเริ่มให้ยาทาซิกน้าอีกครั้งในระหว่างที่ตั้งครรภ์ (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา และคำเตือนและข้อควรระวัง)

ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

ด้วยยานิโอดินิบไม่เหนี่ยวนำให้ลูกที่เกิดมาพิการแต่พบว่ามีความเป็นพิษต่อ embryo และ fetus ที่ขนาดยานี้พบว่าเป็นพิษต่อตัวแม่ การสูญเสียหลังจากที่ตัวอ่อนฝังตัวแล้วพบเพิ่มขึ้นทั้งในการศึกษาผลต่อระบบสืบพันธุ์ที่รักษาทั้งในเพศผู้และเพศเมีย และในการศึกษาความเป็นพิษต่อตัวอ่อนที่รักษาในเพศเมีย จากการศึกษาความเป็นพิษต่อตัวอ่อน (embryotoxicity study) พบการตายของ embryo และผลต่อ fetus (ส่วน

ใหญ่ น้ำหนักของตัวอ่อนลดลง มีการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะภายในช่องท้องและโครงกระดูก) ในหนูแรท และพบ resorption of fetus เพิ่มขึ้นและการเปลี่ยนแปลงของโครงกระดูกในกระต่าย การสัมผัสของตัวยานิโอดินิบในเพศเมียที่ระดับที่ไม่พบผลข้างเคียง (NOAEL) โดยทั่วไปน้อยกว่าหรือเท่ากับที่พบในมนุษย์ที่ขนาดยา 800 มก./วัน

จากการศึกษาโดยการให้ยานิโอดินิบในขนาด 60 มก./กก.ทางปาก ในระยะก่อนและหลังตกไข่ในหนูแรทเพศเมีย โดยให้ยาตั้งแต่วันที่ 6 ถึงวันที่ 21 ของการตั้งท้อง และให้ยาหลังตกไข่แล้ว 22 วัน พบว่ามีผลต่อหนูแรทที่ตั้งท้อง (กินอาหารน้อยลง น้ำหนักตัวลด) และระยะตั้งท้องนานขึ้น นอกจากนี้ที่ขนาดยา 60 มก./กก.ที่ให้กับตัวแม่ ยังทำให้น้ำหนักตัวของลูกหนูลดลงและมีพัฒนาการทางร่างกายเปลี่ยนแปลงไป (ระยะเวลาที่ใบหูเปิดออก (pinna unfolding) เร็วกว่าปกติ ฟันขึ้นเร็วกว่าปกติและลืมตาเร็วกว่าปกติ) ระดับยาสูงสุดที่ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียง (NOAEL) ต่อตัวแม่และลูกในท้อง คือ 20 มก./กก.

การให้นมบุตร

สรุปความเสี่ยง

ยังไม่ทราบว่าตัวยานิโอดินิบถูกขับออกทางน้ำนมมารดาหรือไม่ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงว่าตัวยานิโอดินิบถูกขับออกได้ทางน้ำนม สตรีที่ให้นมบุตรที่ใช้ยาทาซิกน้าจึงควรงดการเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเองในระหว่างใช้ยาทาซิกน้าและงดต่อไปอีกสองสัปดาห์หลังจากหยุดยา เนื่องจากอาจเกิดความเสี่ยงต่อทารก

สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์

การคุมกำเนิด

สตรีที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์ต้องได้รับคำแนะนำให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพสูง (วิธีที่มีอัตราการตั้งครรภ์น้อยกว่า 1%) ขณะทำการรักษาด้วยยาทาซิกน้าและคุมกำเนิดต่อไปอีกสองสัปดาห์หลังจากหยุดการรักษาด้วยยาทาซิกน้า

ภาวะมีบุตรยาก

ผลของยานิโอดินิบในชายและหญิงช่วงเจริญพันธุ์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ในการทดลองกับสัตว์ไม่พบผลของยาต่อจำนวน หรือการเคลื่อนที่ของเชื้อสperm และการศึกษาในหนูแรทเพศผู้และเพศเมีย ที่ขนาดยาสูงกว่าขนาดยาที่แนะนำในคนถึง 5 เท่า

การได้รับยาเกินขนาด

มีรายงานประปรายถึงการได้รับยานิโอดินิบเกินขนาด โดยการรับประทานยาทาซิกน้าหลายแคปซูลไม่ทราบปริมาณที่แน่ชัด ร่วมกับแอลกอฮอล์และยาอื่นๆ พบอาการ: เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ อาเจียนและง่วงซึม โดยคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) ไม่เปลี่ยนแปลงและไม่พบการเกิดพิษต่อตับ

หากได้รับยาเกินขนาด ให้เฝ้าสังเกตอาการและให้การรักษาแบบประคับประคอง

เภสัชวิทยาคลินิก

กลไกการทำงาน

ยาทาซิกนามีฤทธิ์ยับยั้งที่แรงและจำเพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ ABL tyrosine kinase ของ BCR-ABL oncoprotein ทั้งในกลุ่มเซลล์และในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมี Philadelphia-chromosome ตัวยา มีความชอบจับกับ ATP-binding site สูง ทำให้มีฤทธิ์ยับยั้งที่แรงต่อ BCR-ABL และยังคงฤทธิ์ต่อ 32 ใน 33 ชนิดของ imatinib-resistant mutant forms ของ BCR-ABL ด้วยฤทธิ์ทางชีวเคมีดังกล่าว ทำให้นิโลตินิบมีฤทธิ์เลือกยับยั้งจำเพาะการเพิ่มจำนวนของเซลล์ และสามารถทำให้เกิดการตายขึ้นเอง (apoptosis) ของ BCR-ABL dependent cell line และในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมี Philadelphia-chromosome จากผู้ป่วย CML จากการศึกษาผลของยาต่อ CML โดยใช้รูปแบบการศึกษาในหนู พบว่าการให้ตัวยานิโลตินิบเดี่ยวๆ ทางปาก สามารถลดจำนวนของเซลล์มะเร็ง และทำให้หนูมีชีวิตยาวนานขึ้น

เภสัชพลศาสตร์

ยาทาซิกนามีฤทธิ์น้อยหรือไม่มีฤทธิ์ต่อเอนไซม์ protein kinases อื่นๆ ที่ตรวจวัดได้เป็นส่วนใหญ่ รวมถึง SRC ยกเว้น platelet-derived growth factor (PDGF), KIT, colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R), discoidin domain receptor (DDR) และ Ephrin receptor kinases ที่ถูกยับยั้งได้ที่ความเข้มข้นของยาที่อยู่ในช่วงที่ได้จากการได้รับยาทางปาก ในขนาดยาที่ใช้ในการรักษา CML (ดูตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 Kinase profile ของยานิโลตินิบ (phosphorylation IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

ระดับยานิโลตินิบถึงระดับสูงสุดใน 3 ชั่วโมงหลังรับประทาน การดูดซึมยานิโลตินิบหลังรับประทาน ประมาณ 30% ค่า bioavailability สัมบูรณ์ของนิโลตินิบยังไม่เคยถูกวัดมาก่อน แต่ในการเปรียบเทียบกับกรด คัมซารละลาย (pH 1.2 ถึง 1.3) ค่า bioavailability สัมพัทธ์ ของแคปซูลนิโลตินิบมีค่าประมาณ 50% ในอาสาสมัครสุขภาพดี ค่า C_{max} และปริมาณการดูดซึมยา (AUC) ของนิโลตินิบเมื่อให้พร้อมอาหาร เพิ่มขึ้น 112% และ 82% ตามลำดับ เปรียบเทียบกับเมื่อออกอาหาร การให้ยาทาซิกนาลงอาหาร 30 นาทีหรือ 2 ชั่วโมง พบว่าทำให้ bioavailability ของนิโลตินิบเพิ่มขึ้น 29% หรือ 15% ตามลำดับ (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา

ค่าเดือนและข้อควรระวัง และปฏิกิริยาระหว่างยา) การดูดซึมของยานิโอดินิบวัดจากค่าชีวประสิทธิผลสัมพัทธ์ ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดกระเพาะอาหารออกทั้งหมดอาจลดลง 48% ส่วนผู้ป่วยที่ผ่าตัดกระเพาะอาหารออกบางส่วนอาจลดลง 22%

การกระจายของยา

อัตราส่วนของความเข้มข้นของยาในเลือดเทียบกับพลาสมาของยานิโอดินิบเป็น 0.68 จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า การจับกับโปรตีนในพลาสมามีประมาณ 98%

การเปลี่ยนแปลงของยา หรือเมตาบอลิซึม

กระบวนการเมตาบอลิซึมหลักของยาจากการศึกษาในอาสาสมัครคือ oxidation และ hydroxylation โดยนิโอดินิบเป็นสารประกอบหลักที่อยู่ในซีรัมซึ่งถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP3A4 เป็นหลัก ทั้งนี้ไม่มีสารเมตาบอลิซึมของยานิโอดินิบตัวใดที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอย่างมีนัยสำคัญ

การจัดยา

หลังจากให้นิโอดินิบที่คิดผลลากสารกัมมันตรังสี ในขนาดเดียวในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่ามากกว่า 90% ของขนาดยาถูกขจัดออกทางอุจจาระภายใน 7 วัน โดยเป็นตัวยาหลักที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง 69% ของขนาดยาค่าครึ่งชีวิตของการจัดยา (apparent elimination half-life) ประมาณการจากค่า PK จากการให้ยาหลายครั้งที่ขนาดยวันละครั้ง มีค่าประมาณ 17 ชั่วโมง เมื่อเทียบระหว่างผู้ป่วย ค่า PK ของนิโอดินิบแปรปรวนในระดับปานกลางถึงสูงในระหว่างผู้ป่วย (%CV: 33% ถึง 43%)

ความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง/ไม่เป็นเส้นตรง

ระดับยานิโอดินิบที่ steady state ขึ้นกับขนาดยา โดยระดับยาในเลือดเพิ่มน้อยกว่าการเพิ่ม dose-proportion ที่ขนาดยาสูงกว่า 400 มก. วันละครั้ง ระดับยาในร่างกายแต่ละวันที่ภาวะคงที่ที่ขนาดยา 400 มก. วันละ 2 ครั้ง มีค่าสูงกว่าที่ขนาดยา 800 มก. วันละครั้ง 35% ปริมาณยานิโอดินิบที่เข้าสู่ร่างกายที่ steady state เมื่อได้รับยาในขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง มีค่าสูงกว่าเมื่อได้รับยาในขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้งประมาณ 13.4% ความเข้มข้นของยานิโอดินิบในระดับต่ำสุดและสูงสุดในช่วง 12 เดือนมีค่าสูงกว่าประมาณ 15.7% และ 14.8% หลังจากที่ได้รับยานิโอดินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้งเปรียบเทียบกับขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง ทั้งนี้ระดับยานิโอดินิบในร่างกาย ไม่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับขนาดยาเมื่อเพิ่มจาก 400 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็น 600 มก. วันละ 2 ครั้ง

พบ steady state ภายในวันที่ 8 ของการรักษา การเพิ่มขึ้นของระดับยานิโอดินิบในซีรัม ระหว่างขนาดยาค้างแรก และที่ steady state มีค่าประมาณ 2 เท่า เมื่อให้ยาขนาด 400 มก. วันละครั้ง และเป็น 3.8 เท่า เมื่อให้ยาขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง

การศึกษาด้าน bioavailability หรือ bioequivalence

การให้ยานิโโลตินิบขนาด 400 มก. ครั้งเดียว โดยรับประทานครั้งละ 2 แคปซูล แต่ละแคปซูลบรรจุ 200 มก. ซึ่งปริมาณยาของแต่ละแคปซูลละลายในซอสแอปเปิ้ล 1 ซ้อนชา มีค่าชีวสมมูลเท่ากับการให้ยาครั้งเดียว 2 แคปซูลที่มีขนาด 200 มก.

กลุ่มประชากรเด็ก

หลังจากการให้ยานิโโลตินิบในผู้ป่วยเด็กในขนาด 230 มก./ม² วันละ 2 ครั้ง โดยปรับขนาดยาให้เป็นขนาดยาเต็มเม็ด (ขนาดยาสูงสุดคือครั้งละ 400 มก.) พบว่าระดับยาที่ steady-state และ clearance ของยานิโโลตินิบคล้ายกัน (ไม่เกิน 2 เท่า) กับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง เกณฑ์จลนศาสตร์ของยานิโโลตินิบ หลังจากให้ยาเพียงครั้งเดียวหรือหลายครั้งพบว่าในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 2 ปี ถึงอายุต่ำกว่า 10 ปี และอายุตั้งแต่ 10 ปี ถึงอายุต่ำกว่า 18 ปี มีความเทียบเท่ากัน

การศึกษาทางคลินิก

ผู้ป่วยซึ่งเพิ่ง ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 แบบเปิดฉลาก สุ่มการทดลอง ในหลายศูนย์เพื่อประเมินประสิทธิผลของยาพาทาซิกนากับยาอิมมาตินิบในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการยืนยันทางพันธุกรรมว่าเป็น Ph+ CML-CP ผู้ป่วยอยู่ใน 6 เดือนของการวินิจฉัยและไม่เคยได้รับการรักษา ยกเว้นยา hydroxyurea และ/หรือ anagrelide นอกจากนี้ ผู้ป่วยได้รับการแบ่งกลุ่มตาม Sokal risk score ในเวลาที่มีการวินิจฉัย

ประสิทธิผลมาจากผู้ป่วยทั้งหมด 846 ราย (283 รายในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง 282 รายในกลุ่มที่ได้รับยานิโโลตินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง 281 รายในกลุ่มที่ได้รับยานิโโลตินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง)

ลักษณะตอนเริ่มการศึกษามีความสมดุลย์ในระหว่าง 3 กลุ่มการรักษา ค่าเฉลี่ยของอายุคือ 46 ปีในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบและ 47 ปีในกลุ่มที่ได้รับยานิโโลตินิบทั้งสองความแรง โดย 12.4%, 12.8% และ 10.0% มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบ นิโโลตินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้งและยานิโโลตินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง ตามลำดับ มีผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิงเล็กน้อยในทุกกลุ่ม (55.8%, 56% และ 62.3% ในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบ ยานิโโลตินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้งและยานิโโลตินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง ตามลำดับ) มากกว่า 60% ของผู้ป่วยทั้งหมดเป็นชาวคอเคเซียน และ 25% เป็นชาวเอเชีย เวลาที่วิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้นคือเมื่อผู้ป่วยทั้งหมด 846 รายสิ้นสุดการรักษา 12 เดือน (หรือหยุดการรักษา ก่อนเวลาที่กำหนด) มีการวิเคราะห์ข้อมูลต่อมามาก เมื่อผู้ป่วยสิ้นสุดการรักษา 24, 36, 48 และ 60 เดือน (หรือหยุดการรักษา ก่อนเวลาที่กำหนด) ค่ามัธยฐานของเวลาในการรักษาคือประมาณ 60 เดือน ในทั้ง 3 กลุ่มการรักษา ค่ามัธยฐานของขนาดยาจริงคือ 400 มก./วัน ในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบ 593 มก./วัน ในกลุ่มที่ได้รับ

ยานิโลดินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง และ 773 มก./วัน ในกลุ่มที่ได้รับยานิโลดินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง การศึกษานี้กำลังดำเนินอยู่

การตอบสนองที่ระดับ Major molecular response: MMR

ตัวแปรประสิทธิผลปฐมภูมิคือการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 12 เดือนหลังจากเริ่มให้ยา การตอบสนองที่ระดับ MMR คือ BCR-ABL/ABL $\leq 0.1\%$ โดย international scale ที่วัดโดย real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) ซึ่งเทียบเท่ากับ ≥ 3 log reduction of BCR-ABL transcript จากค่าเริ่มต้นที่ได้รับการตั้งมาตรฐาน

จุดยุติของประสิทธิผลปฐมภูมิ อัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 12 เดือนเหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับยานิโลดินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้งเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง (44.3% กับ 22.3%, $p < 0.0001$) อัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 12 เดือนสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับยานิโลดินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้งเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง (42.7% กับ 22.3%, $p < 0.0001$) ตารางที่ 7

ด้วยขนาดยาที่แนะนำของยานิโลดินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง อัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 3, 6, 9 และ 12 เดือนคือ 8.9%, 33.0%, 43.3% และ 44.3% ในกลุ่มที่ได้รับยานิโลดินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง อัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 3, 6, 9 และ 12 เดือนคือ 5.0%, 29.5%, 38.1% และ 42.7% ในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง อัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 3, 6, 9 และ 12 เดือนคือ 0.7%, 12.0%, 18.0% และ 22.3%

อัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 12, 24, 36, 40 และ 60 เดือน ได้แสดงไว้ในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 อัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR

	ทาชิกน่า ขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง จำนวน 282 ราย n (%)	ทาชิกน่า ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง จำนวน 281 ราย n (%)	อิมมาตินิบ ขนาด 400 มก. วันละครั้ง จำนวน 283 ราย n (%)
การตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 12 เดือน 95% CI สำหรับการตอบสนอง	125 (44.3) ¹ [38.4, 50.3]	120 (42.7) ¹ [36.8, 48.7]	63 (22.3) [17.6, 27.6]
การตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 24 เดือน 95% CI สำหรับการตอบสนอง	174 (61.7) ¹ [55.8, 67.4]	166 (59.1) ¹ [53.1, 64.9]	106 (37.5) [31.8, 43.4]
การตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 36 เดือน ² 95% CI สำหรับการตอบสนอง	165 (58.5) ¹ [52.5, 64.3]	161 (57.3) ¹ [51.3, 63.2]	109 (38.5) [32.8, 44.5]
การตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 48 เดือน ³ 95% CI สำหรับการตอบสนอง	169 (59.9) ¹ [54.0, 65.7]	155 (55.2) [49.1, 61.1]	124 (43.8) [38.0, 49.8]

	ทาซิกน่า ขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง จำนวน 282 ราย n (%)	ทาซิกน่า ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง จำนวน 281 ราย n (%)	อิมมาตินิบ ขนาด 400 มก. วันละครั้ง จำนวน 283 ราย n (%)
การตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 60 เดือน⁴ 95% CI สำหรับการตอบสนอง	177 (62.8) [56.8, 68.4]	172 (61.2) [55.2, 66.9]	139 (49.1) [43.2, 55.1]

¹ CHM test ค่า p-value สำหรับอัตราการตอบสนอง (เทียบกับยาอิมมาตินิบ 400 มก.) <0.0001

² มีเพียงผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ถูกนำเข้ามานับเป็นผู้มีการตอบสนองสำหรับช่วงเวลานั้น มีผู้ป่วยจำนวน 199 ราย (23.5%) ของผู้ป่วยทั้งหมดไม่ได้นำมาใช้คำนวณในการคิดอัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 36 เดือน (87 รายอยู่ในกลุ่มผู้ใช้นิโตนิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง และ 112 รายอยู่ในกลุ่มผู้ใช้อิมมาตินิบ) ทั้งนี้เนื่องจากการขาดหายไป หรือไม่สามารถมาวัดค่า PCR ได้ (n=17) พบความผิดปกติในการบันทึกค่าตอนเริ่มต้น (n=7) หรือหยุดการรักษาก่อนถึงเวลา 36 เดือน (n=175)

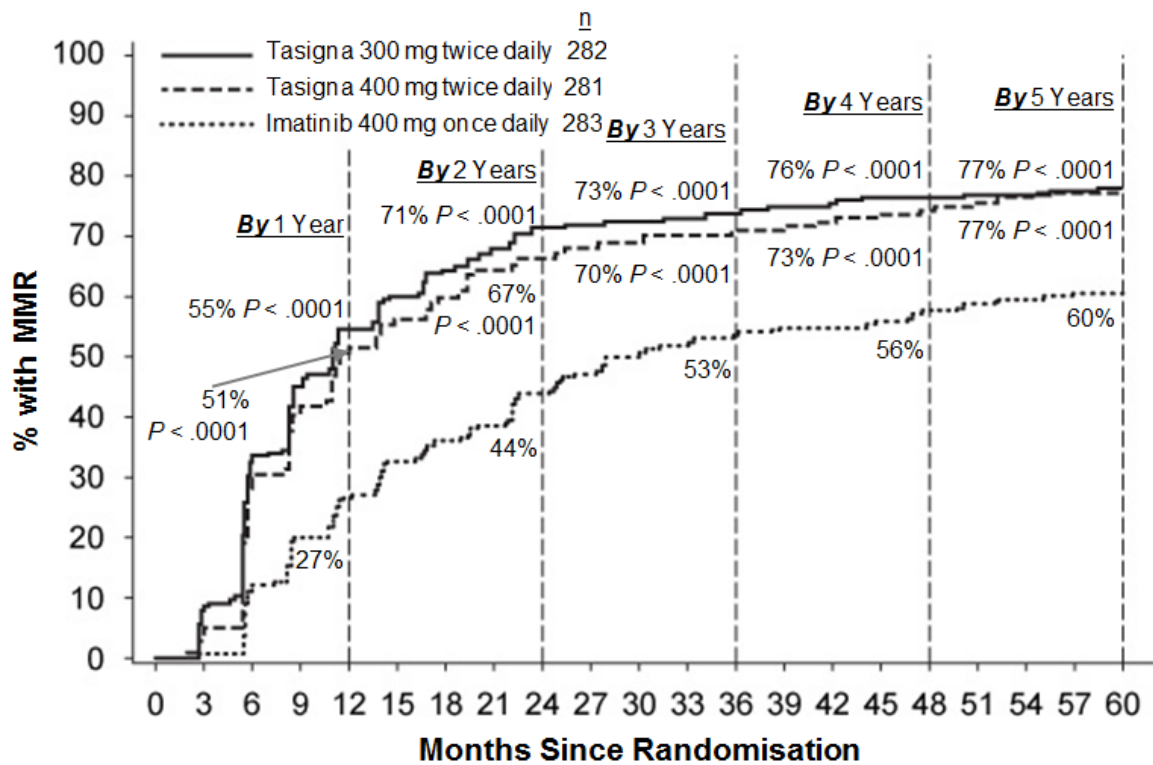
³ มีเพียงผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ถูกนำเข้ามานับเป็นผู้มีการตอบสนองสำหรับช่วงเวลานั้น มีผู้ป่วยจำนวน 305 ราย (36.1%) ของผู้ป่วยทั้งหมดไม่ได้นำมาใช้คำนวณในการคิดอัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 48 เดือน (98 รายอยู่ในกลุ่มผู้ใช้นิโตนิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง 88 รายอยู่ในกลุ่มผู้ใช้นิโตนิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง และ 119 รายอยู่ในกลุ่มผู้ใช้อิมมาตินิบ) ทั้งนี้เนื่องจากการขาดหายไป หรือไม่สามารถมาวัดค่า PCR ได้ (n=18) พบความผิดปกติในการบันทึกค่าตอนเริ่มต้น (n=8) หรือหยุดการรักษาก่อนถึงเวลา 48 เดือน (n=279)

⁴ มีเพียงผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ถูกนำเข้ามานับเป็นผู้มีการตอบสนองสำหรับช่วงเวลานั้น มีผู้ป่วยจำนวน 322 ราย (38.1%) ของผู้ป่วยทั้งหมดไม่ได้นำมาใช้คำนวณในการคิดอัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 60 เดือน (99 รายอยู่ในกลุ่มผู้ใช้นิโตนิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง 93 รายอยู่ในกลุ่มผู้ใช้นิโตนิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง และ 130 รายอยู่ในกลุ่มผู้ใช้อิมมาตินิบ) ทั้งนี้เนื่องจากการขาดหายไป หรือไม่สามารถมาวัดค่า PCR ได้ (n=9) พบความผิดปกติในการบันทึกค่าตอนเริ่มต้น (n=8) หรือหยุดการรักษาก่อนถึงเวลา 60 เดือน (n=305)

อัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่เวลาต่างกัน (โดยรวมผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ทำการวัดค่า ณ เวลานั้น หรือก่อนเวลาดังกล่าว) ได้ถูกแสดงไว้ในกราฟแสดงค่าร่วมกันของอัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR (รูปที่ 1)

รูปที่ 1

กราฟแสดงค่าร่วมกันของอัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR



สำหรับ Sokal risk ทุกกลุ่ม อัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยานิโอดินิบทั้ง 2 กลุ่ม เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบ

ในการวิเคราะห์ย้อนหลัง 91% (234/258) ของผู้ป่วยที่ใช้ยานิโอดินิบ 300 มก. วันละ 2 ครั้ง วัดค่าระดับ BCR-ABL ได้ $\leq 10\%$ เมื่อรักษาได้ 3 เดือน เทียบกับ 67% (176/264) ของผู้ป่วยที่ใช้ยาอิมมาตินิบ 400 มก. วันละ 1 ครั้ง ผู้ป่วยที่มีระดับ BCR-ABL $\leq 10\%$ เมื่อรักษาได้ 3 เดือน มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าเมื่อถึงระยะเวลา 60 เดือน เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีค่าตอบสนองไม่ถึงระดับนี้ (97% เทียบกับ 82% ตามลำดับ โดยที่ $p=0.0116$)

อ้างอิงจากการวิเคราะห์ของ Kaplan-Meier สำหรับเวลาที่จะถึงการตอบสนองที่ระดับ MMR ครั้งแรกในระหว่างผู้ป่วยทั้งหมด ความน่าจะเป็นที่จะถึงการตอบสนองที่ระดับ MMR ในเวลาที่ต่างกันเป็นไปได้สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยานิโอดินิบทั้ง 2 กลุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบ (hazard ratio/HR=2.20 และ stratified log-rank $p < 0.0001$ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยานิโอดินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้งและอิมมาตินิบ HR=1.88 และ stratified log-rank $p < 0.0001$ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยานิโอดินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้งและยาอิมมาตินิบ

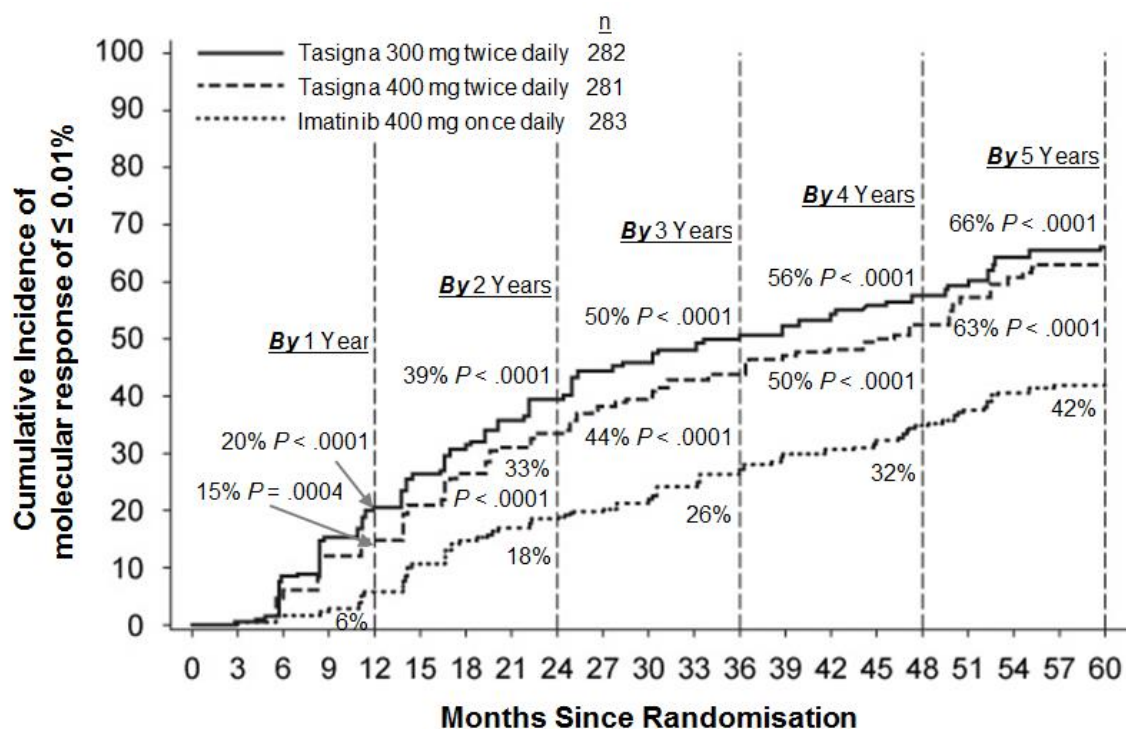
สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่าการตอบสนองระดับโมเลกุล $\leq 0.01\%$ และ $\leq 0.0032\%$ โดยใช้ International Scale (IS) ที่เวลาต่างกันได้ถูกแสดงไว้ในตารางที่ 8 และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่าการตอบสนองระดับโมเลกุล $\leq 0.01\%$ และค่า $\leq 0.0032\%$ โดยใช้ IS ที่เวลาต่างกันแสดงอยู่ในรูปที่ 2 และ 3 ค่าการตอบสนองระดับโมเลกุล $\leq 0.01\%$

และ $\leq 0.0032\%$ โดยใช้ IS นั้น เทียบได้กับค่า BCR-ABL จากค่าเริ่มต้นมาตรฐาน ≥ 4 log reduction และ ≥ 4.5 log reduction ตามลำดับ

ตารางที่ 8 สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอัตราการตอบสนองระดับโมเลกุล $\leq 0.01\%$ (4 log reduction) และค่า $\leq 0.0032\%$ (4.5 log reduction)

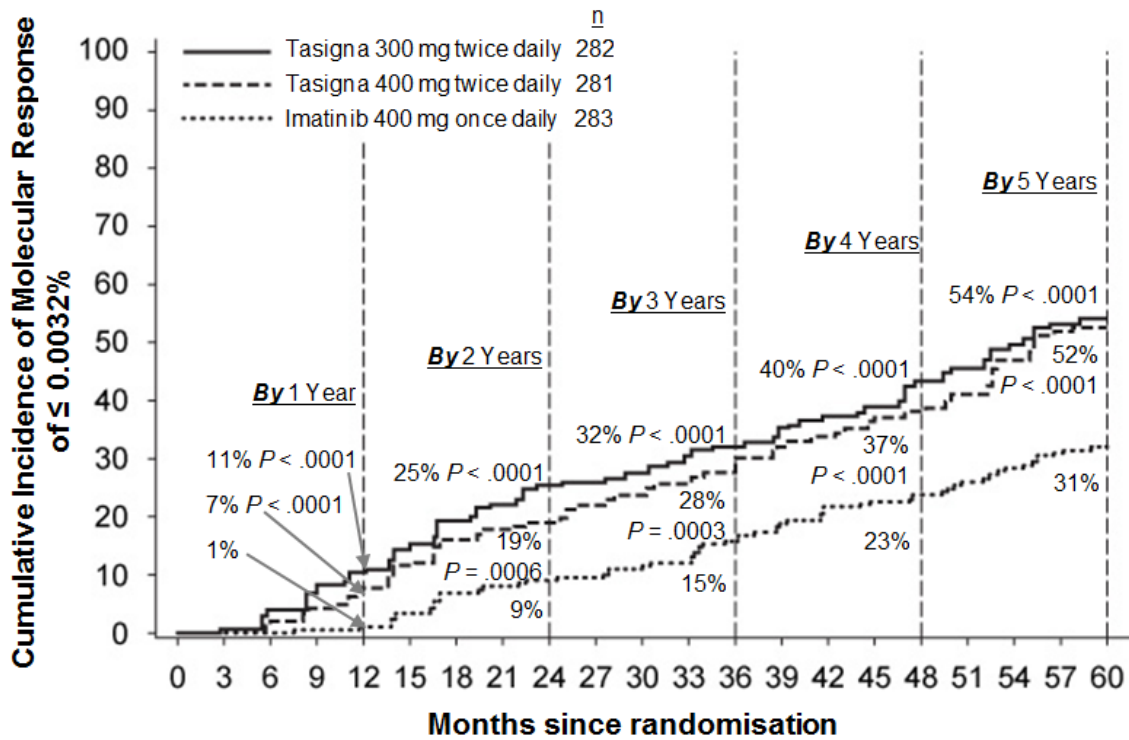
	ทาสิกน่า ขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง จำนวน 282 ราย (%)		ทาสิกน่า ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง จำนวน 281 ราย (%)		อิมมาตินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง จำนวน 283 ราย (%)	
	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$
ที่ 12 เดือน	11.7	4.3	8.5	4.6	3.9	0.4
ที่ 24 เดือน	24.5	12.4	22.1	7.8	10.2	2.8
ที่ 36 เดือน	29.4	13.8	23.8	12.1	14.1	8.1
ที่ 48 เดือน	33.0	16.3	29.9	17.1	19.8	10.2
ที่ 60 เดือน	47.9	32.3	43.4	29.5	31.1	19.8

รูปที่ 2 กราฟแสดงค่าร่วมกันของการตอบสนองระดับโมเลกุล $\leq 0.01\%$ (4 log reduction)



รูปที่ 3

กราฟแสดงค่าร่วมกันของการตอบสนองระดับโมเลกุล $\leq 0.0032\%$ (4.5-log reduction)



ช่วงเวลาการตอบสนองที่ระดับ MMR

อ้างอิงจากการวิเคราะห์ของ Kaplan-Meier สำหรับเวลาที่จะถึงการตอบสนองที่ระดับ MMR ครั้งแรก สัดส่วนของผู้ป่วยที่รักษาการตอบสนองได้หลังจากเวลา 60 เดือนเทียบกับผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ทั้งหมด มีค่าอยู่ที่ 93.4% (95% CI: 89.9% ถึง 96.9%) ในกลุ่มที่ใช้ยานิโอดินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง สัดส่วนผู้ป่วยมีค่าอยู่ที่ 92.0% (95% CI: 88.2% ถึง 95.8%) ในกลุ่มที่ใช้ยานิโอดินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง และสัดส่วนผู้ป่วยมีค่าอยู่ที่ 89.1% (95% CI: 84.2% ถึง 94.0%) ในกลุ่มที่ใช้ยาอิมมาตินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง

การตอบสนองทางพันธุกรรมอย่างสมบูรณ์ (Complete cytogenetic response, CCyR)

การตอบสนองทางพันธุกรรมอย่างสมบูรณ์, คือ 0% Ph+ metaphases ในไขกระดูกจากการประเมินอย่างน้อย 20 metaphases อัตราการตอบสนองทางพันธุกรรมอย่างสมบูรณ์ที่เวลา 12 เดือน (รวมผู้ป่วยที่มีการตอบสนองทางพันธุกรรมอย่างสมบูรณ์ที่เวลา 12 เดือน หรือก่อนเวลา 12 เดือนเป็นผู้ตอบสนองต่อการรักษา) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยานิโอดินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง และขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง ตามที่แสดงไว้ในตารางที่ 9

การตอบสนองทางพันธุกรรมอย่างสมบูรณ์ที่เวลา 24 เดือน (รวมผู้ป่วยที่มีการตอบสนองทางพันธุกรรมอย่างสมบูรณ์ที่เวลา 24 เดือน และก่อนเวลา 24 เดือนเป็นผู้ตอบสนองต่อการรักษา) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งใน

กลุ่มที่ได้รับยานิโลดินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้งและขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ ยามิมาตินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง

ตารางที่ 9 อัตราของการตอบสนองทางพันธุกรรมอย่างสมบูรณ์

	ทาชิกน่า ขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง จำนวน 282 ราย (%)	ทาชิกน่า ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง จำนวน 281 ราย (%)	อิมมาตินิบ ขนาด 400 มก. วันละครั้ง จำนวน 283 ราย (%)
เมื่อถึงเวลา 12 เดือน			
การตอบสนองทางพันธุกรรมอย่างสมบูรณ์ 95% CI สำหรับการตอบสนอง	226 (80.1) [75.0, 84.6]	219 (77.9) [72.6, 82.6]	184 (65.0) [59.2, 70.6]
CHM test ค่า p-value สำหรับการตอบสนอง (เทียบกับยามิมาตินิบขนาด 400 มก.)	<0.0001	0.0005	
เมื่อถึงเวลา 24 เดือน			
การตอบสนองทางพันธุกรรมอย่างสมบูรณ์ 95% CI สำหรับการตอบสนอง	245 (86.9) [82.4, 90.6]	238 (84.7) [79.9, 88.7]	218 (77.0) [71.7, 81.8]
CHM test ค่า p-value สำหรับการตอบสนอง (เทียบกับยามิมาตินิบขนาด 400 มก.)	0.0018	0.00160	

ช่วงเวลาการตอบสนองทางพันธุกรรมอย่างสมบูรณ์

อ้างอิงจากประมาณการของ Kaplan-Meier สัดส่วนของผู้ป่วยที่รักษาการตอบสนองได้หลังจากเวลา 60 เดือน เทียบกับผู้ป่วยที่มีการตอบสนองทั้งหมด มีค่าอยู่ที่ 99.1% (95% CI: 97.9% ถึง 100%) ในกลุ่มที่ใช้ยานิโลดินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง สัดส่วนผู้ป่วยมีค่าอยู่ที่ 98.7% (95% CI: 97.1% ถึง 100%) ในกลุ่มที่ใช้ยานิโลดินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง และสัดส่วนผู้ป่วยมีค่าอยู่ที่ 97.0% (95% CI: 94.7% ถึง 99.4%) ในกลุ่มที่ใช้ยามิมาตินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง

การดำเนินโรคไปสู่ AP/BC ในการรักษา

การดำเนินโรคไปสู่ AP/BC ในการรักษาให้นิยามว่าเป็นเวลาที่ทำการสุ่มทดลองไปจนถึงวันแรกที่มีการบันทึกการดำเนินโรคสู่ AP/BC หรือการเสียชีวิตที่เกิดจาก CML ภาพรวม ณ วันที่ตัดข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์มีผู้ป่วย 17 รายที่มีการดำเนินโรคไปสู่ AP/BC ระหว่างทำการรักษา (2 รายในกลุ่มที่ได้รับยานิโลดินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง 3 รายในกลุ่มที่ได้รับยานิโลดินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง และ 12 รายในกลุ่มที่ได้รับยามิมาตินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง) อัตราส่วนโดยประมาณของผู้ป่วยที่ไม่มีการดำเนินโรคไปสู่ AP/BC ใน 60 เดือนคือ 99.3%, 98.7% และ 95.2% ตามลำดับ (HR=0.1599 และ stratified log-rank p=0.0059 ระหว่างนิโลดินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง กับ อิมมาตินิบ, HR=0.2457 และ stratified log-rank

p=0.0185 ระหว่างนิโลตินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง กับ อิมมาตินิบ) ไม่มีรายงานเพิ่มเติมเรื่องการดำเนินโรคไปสู่ AP/BC ระหว่างการรักษาเมื่อทำการวิเคราะห์หลัง 2 ปีเป็นต้นไป

Clonal evolution ได้ถูกนำมาใช้เป็นเกณฑ์ในการดำเนินโรคด้วยแล้ว ผู้ป่วยทั้งหมด 25 รายได้มีการดำเนินโรคไปสู่ AP หรือ BC ระหว่างการรักษา ก่อนที่จะถึงวันสิ้นสุด (3 รายในกลุ่มที่ใช้ยานิโลตินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง 5 รายในกลุ่มที่ใช้ยานิโลตินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง และ 17 รายในกลุ่มที่ใช้อิมมาตินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง) อัตราโดยประมาณของผู้ป่วยที่ไม่มีอาการดำเนินโรคไปสู่ AP/BC รวมถึง clonal evolution ที่ 60 เดือนคือ 98.7%, 97.9% และ 93.2% ตามลำดับ (HR=0.1626 และ stratified log-rank p=0.0009 ระหว่างนิโลตินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง กับอิมมาตินิบ HR=0.2848 และ stratified log-rank p=0.0085 ระหว่างนิโลตินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง กับอิมมาตินิบ)

การรอดชีวิตโดยรวม

ผู้ป่วยทั้งหมด 50 รายเสียชีวิตในระหว่างการรักษาหรือระหว่างการติดตามหลังจากหยุดการรักษา (18 รายในกลุ่มที่ใช้ยานิโลตินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง 10 รายในกลุ่มที่ใช้ยานิโลตินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง และ 22 รายในกลุ่มที่ใช้ยาอิมมาตินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง) 26 ราย จาก 50 รายที่เสียชีวิตสัมพันธ์กับ CML (6 รายในกลุ่มที่ได้รับยานิโลตินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง 4 รายในกลุ่มที่ได้รับยานิโลตินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง และ 16 รายในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบขนาด 400 มก. วันละครั้ง) อัตราส่วนโดยประมาณของผู้ป่วยที่มีชีวิตอยู่ใน 60 เดือนคือ 93.7%, 96.2% และ 91.7% ตามลำดับ (HR=0.8026 และ stratified log-rank p=0.4881 ระหว่างนิโลตินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง กับ อิมมาตินิบ HR=0.4395 และ stratified log-rank p=0.0266 ระหว่างนิโลตินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง กับ อิมมาตินิบ) ถ้าพิจารณาเฉพาะการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับ CML เป็นเหตุการณ์ อัตราส่วนโดยประมาณของการรอดชีวิตใน 60 เดือนคือ 97.7%, 98.5% และ 93.8% ตามลำดับ (HR=0.3673 และ stratified log-rank p=0.0292 ระหว่างนิโลตินิบขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง กับ อิมมาตินิบ HR=0.2411 และ stratified log-rank p=0.0057 ระหว่างนิโลตินิบขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง กับ อิมมาตินิบ)

การเปลี่ยนมาใช้ยาทาซิกน่านำในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น Ph+ CML-CP ที่การตอบสนองระดับโมเลกุลไม่มากกว่าหรือเท่ากับ 4.5 log reduction จากการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบ

จากการศึกษาทางคลินิกแบบเปิดฉลาก หลายศูนย์ สุ่มการทดลอง ระยะที่ 3 ผู้ป่วยผู้ใหญ่ Ph+ CML-CP 207 รายได้รับการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบอย่างน้อย 2 ปี โดยไม่มีการปรับขนาดยาอิมมาตินิบอย่างถาวรภายใน 6 เดือนและไม่มีความเป็นพิษหลักเกิดขึ้นภายใน 3 เดือนหลังจากเข้าร่วมการศึกษา โดยผู้ป่วยได้รับการสุ่ม 1:1 ให้ได้รับยาทาซิกน่านำขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง (จำนวน 104 ราย) หรือได้รับการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบต่อด้วยขนาดยาเท่าเดิม (400 มก. หรือ 600 มก. วันละครั้ง) ซึ่งเหมือนกับก่อนที่จะได้รับการสุ่ม (จำนวน 103 ราย) ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มและแบ่งกลุ่มตามระยะเวลาที่เคयरรักษาด้วยยาอิมมาตินิบมาก่อนและระยะเวลา

ที่เคยได้รับ interferon มาก่อน ค่ามัธยฐานของเวลาในการรักษา (จากวันแรกถึงวันสุดท้ายของการรักษาที่ได้รับจากการสุ่ม) ณ.วันที่ตัดข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์คือ 47.2 เดือนในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาซิกน่า และ 37.0 เดือน และ 26.7 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบ 400 มก. และ 600 มก. ตามลำดับ

ลักษณะทางประชากรตอนเริ่มต้นของทั้ง 2 กลุ่มการรักษามีความสมดุลกัน (รวมทั้งระดับ BCR-ABL transcript ตอนเริ่มเข้าการศึกษา) ค่ามัธยฐานของอายุคือ 46 ปีในกลุ่มที่ได้รับยาทาซิกน่า และ 52 ปีในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบ โดย 13.5% และ 13.6% ของผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ในกลุ่มที่ได้รับยาทาซิกน่าและยาอิมมาตินิบตามลำดับ ผู้ป่วยเพศชายมีจำนวนมากกว่าเพศหญิง (68.3% ในกลุ่มที่ได้รับยาทาซิกน่าและ 63.1% ในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบ) มากกว่า 80% ของผู้ป่วยทั้งหมดเป็นชาวคอเคเซียน นับถึงวันที่ตัดข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์ ค่ามัธยฐานของขนาดยาจริงคือ 775.7 มก./วัน ในกลุ่มที่ได้รับยาทาซิกน่า และ 400 มก./วัน และ 600 มก./วัน ในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบทั้ง 2 ขนาด ตามลำดับ

จุดยุติปฐมภูมิของการศึกษา คืออัตราการตอบสนองที่ระดับ complete molecular response (CMR) ร่วมกันที่ดีที่สุดที่ได้รับการยืนยันภายในปีแรกของการรักษาด้วยยาทาซิกน่าหรือยาอิมมาตินิบ อัตราการตอบสนองที่ระดับ CMR ร่วมกันที่ดีที่สุดที่ได้รับการยืนยันใน 12 เดือนแรกคือ 12.5% ในกลุ่มที่ได้รับยาทาซิกน่า และ 5.8% ในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมาตินิบ จุดยุติปฐมภูมิไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ 12 เดือน (p=0.1083) ค่า odds ratio (OR)=2.096 ในกลุ่มที่ใช้ยาทาซิกน่าให้ผลดีกว่า

จากการติดตามผลของตัวแปรหลักระยะยาวที่ 48 เดือน ซึ่งเป็นจุดยุติทุติยภูมิ มีการวิเคราะห์เพื่อประเมินการมีระดับของการตอบสนองระดับโมเลกุลที่แตกต่างกันจนถึงวันที่มีการ crossover ในผู้ป่วยที่ไม่มีตอบสนองที่ตอนเริ่มต้น ซึ่งแสดงว่าการเปลี่ยนจากยาอิมมาตินิบเป็นยาทาซิกน่าสัมพันธ์กับจำนวนผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ระดับ MMR, MR4.5 และ CMR ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีความหมายทางคลินิกภายใต้การได้รับการรักษาแบบสุ่มที่เดือนที่ 48 (ดูตารางที่ 10)

ตารางที่ 10 อัตราของการตอบสนองระดับโมเลกุลร่วมกันที่ดีที่สุด จนถึงวันที่ crossover จากสถานะของการตอบสนองระดับโมเลกุลตอนเริ่มต้น

	ทาซิกน่า จำนวน 104 ราย (%)	อิมมาตินิบ จำนวน 103 ราย (%)
จำนวนผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ตอนเริ่มต้น	79 (76.0)	74 (71.8)
จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ตอนเริ่มต้น	24 (23.1)	28 (27.2)
มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 12 เดือน	18 (75.0)	10 (35.7)
มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 24 เดือน	20 (83.3)	14 (50.0)
มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 36 เดือน	21 (87.5)	15 (53.6)

	ทาซิกน่า จำนวน 104 ราย (%)	อิมมาตินิบ จำนวน 103 ราย (%)
มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 48 เดือน	21 (87.5)	15 (53.6)
มีการตอบสนองที่ระดับ MR 4.5 ที่ 48 เดือน	8 (33.3)	1 (3.6)
มีการตอบสนองที่ระดับ CMR ที่ 48 เดือน	7 (29.2)	1 (3.6)
จำนวนผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ระดับ MR 4.5 ตอนเริ่มต้น	5 (4.8)	6 (5.8)
จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองที่ระดับ MR 4.5 ตอนเริ่มต้น	98 (94.2)	96 (93.2)
มีการตอบสนองที่ระดับ MR 4.5 ที่ 12 เดือน	32 (32.7)	13 (13.5)
มีการตอบสนองที่ระดับ MR 4.5 ที่ 24 เดือน	42 (42.9)	20 (20.8)
มีการตอบสนองที่ระดับ MR 4.5 ที่ 36 เดือน	46 (46.9)	25 (26.0)
มีการตอบสนองที่ระดับ MR 4.5 ที่ 48 เดือน	51 (52.0)	27 (28.1)
มีการตอบสนองที่ระดับ CMR ที่ 48 เดือน	44 (44.9)	18 (18.8)
จำนวนผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ระดับ CMR ตอนเริ่มต้น	2 (1.9)	2 (1.9)
จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองที่ระดับ CMR ตอนเริ่มต้น	101 (97.1)	100 (97.1)
มีการตอบสนองที่ระดับ CMR ที่ 12 เดือน	21 (20.8)	10 (10.0)
มีการตอบสนองที่ระดับ CMR ที่ 24 เดือน	33 (32.7)	18 (18.0)
มีการตอบสนองที่ระดับ CMR ที่ 36 เดือน	41 (40.6)	20 (20.0)
มีการตอบสนองที่ระดับ CMR ที่ 48 เดือน	45 (44.6)	20 (20.0)

ผู้ป่วย Ph+ CML ที่คือยาหรือไม่ทนต่อยา

จากการศึกษาวิจัยแบบเปิดในหลายศูนย์การศึกษาระยะที่ 2 เพื่อวัดประสิทธิผลของยาทาซิกน่า (400 มก. วันละ 2 ครั้ง) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น CML ที่คือต่อยาอิมมาตินิบ หรือไม่ทนต่อยา โดยให้การรักษาแยกสำหรับโรคในระยะ chronic phase (CP) และ accelerated phase (AP) ประสิทธิภาพของยาวัดจากผู้ป่วยกลุ่มของ CP จำนวน 321 ราย และกลุ่มของ AP จำนวน 137 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษา ระยะเวลากลางของการรักษา (median) คือ 561 วัน และ 264 วัน ตามลำดับ (ดูตารางที่ 11) ให้ยาทาซิกน่าอย่างต่อเนื่อง (วันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร 2 ชั่วโมง และไม่ได้รับประทานอาหารเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง หลังรับประทานยา) เว้นแต่จะมีอุบัติการณ์ที่แสดงว่า การตอบสนองต่อยาไม่เพียงพอหรือมีการดำเนินของโรค ทั้งนี้อนุญาตให้เพิ่มขนาดยาเป็น 600 มก. วันละ 2 ครั้งได้

ตารางที่ 11 ระยะเวลาที่ได้รับยาทาซิกน่า

	Chronic Phase (จำนวน 321 ราย)	Accelerated Phase (จำนวน 137 ราย)
ระยะเวลาที่ได้รับการรักษา-ค่ามัธยฐาน (วัน) (25 th -75 th percentiles)	561 (196 ถึง 852)	264 (115 ถึง 595)

การคือต่อยาอิมมาตินิบ ได้แก่การไม่ประสบผลในการตอบสนองทางโลหิตวิทยาอย่างสมบูรณ์ (CHR) (ภายใน 3 เดือน) การตอบสนองทาง cytogenetic (ภายใน 6 เดือน) การตอบสนองทาง cytogenetic ที่สำคัญ หรือ major cytogenetic response, MCyR (ภายใน 12 เดือน) หรือมีการดำเนินของโรค หลังจากที่เคยมีการตอบสนองทางโลหิตวิทยาหรือ cytogenetic ก่อนหน้านี้ การไม่ทนต่อยาอิมมาตินิบ ได้แก่ การที่ผู้ป่วยหยุดยาอิมมาตินิบเนื่องจากพิษของยา และไม่มี การตอบสนองส่วนใหญ่ทาง cytogenetic ณ เวลาที่เข้าการศึกษา โดยรวมแล้ว ผู้ป่วย 73% คือต่อยาอิมมาตินิบ ในขณะที่มี 27% ที่ไม่ทนต่อยาอิมมาตินิบ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติเป็น CML มาเป็นเวลานาน ซึ่งรวมถึงเคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านมะเร็งชนิดอื่นมาก่อนหน้า เช่น อิมมาตินิบ, hydroxyurea, interferon และบางรายที่ล้มเหลวต่อการทำ stem cell transplant (ดูตารางที่ 12) ขนาดยาอิมมาตินิบที่ได้รับก่อนหน้า มีค่ามัธยฐานของขนาดสูงสุด คือ 600 มก./วัน ในผู้ป่วยกลุ่ม CP และกลุ่ม AP โดย 74% ของผู้ป่วยทั้งหมด ได้รับยาอิมมาตินิบก่อนหน้าในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 600 มก./วัน ละครั้ง และมี 40% ของผู้ป่วย ได้รับยาอิมมาตินิบขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 800 มก./วัน

ตารางที่ 12 ลักษณะประวัติของโรค CML

	Chronic Phase (จำนวน 321 ราย)	Accelerated Phase (จำนวน 137 ราย)*
ค่ามัธยฐานของเวลาดั้งแต่วินิจฉัยเป็นเดือน (range)	58 (5 ถึง 275)	70 (2 ถึง 298)
ยาอิมมาตินิบ คือต่อยา ไม่ทนต่อยาโดยไม่มี MCyR	226 (70%) 95 (30%)	109 (80%) 27 (20%)
ค่ามัธยฐานของเวลาของการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบเป็นวัน (25 th ถึง 75 th percentiles)	976 (519 ถึง 1488)	857 (424 ถึง 1497)
เคยได้รับยา Hydroxyurea	83%	91%
เคยได้รับยา Interferon	58%	50%
เคยปลูกถ่ายอวัยวะ	7%	8%
* ไม่ได้รับข้อมูลจากผู้ป่วยหนึ่งรายในภาวะคือหรือไม่ทนต่อยาอิมมาตินิบ		

จุดยุติปฐมภูมิในผู้ป่วยกลุ่ม CP คือการตอบสนองทาง cytogenetic ที่สำคัญ (MCyR) ซึ่งหมายถึงสามารถกำจัด (CCyR, complete cytogenetic response) หรือ ลด Ph+ hematopoietic cells ลงอย่างมีนัยสำคัญจนถึงน้อยกว่า 35% Ph+ metaphases (partial cytogenetic response) ส่วนจุดยุติทุติยภูมิในผู้ป่วยกลุ่ม CP คือการตอบสนองทางโลหิตวิทยาอย่างสมบูรณ์ (Complete hematologic response) จุดยุติปฐมภูมิในผู้ป่วยกลุ่ม AP คือ การตอบสนองทางโลหิตวิทยาที่ได้รับการยืนยันโดยรวม (Hematologic response, HR) หมายถึง การตอบสนองทางโลหิตวิทยาอย่างสมบูรณ์ หรือไม่พบอุบัติการณ์ของมะเร็งเม็ดเลือดขาว หรือการกลับไปสู่ระยะ chronic

ระยะ Chronic (Chronic Phase): อัตราของ MCyR ในผู้ป่วยกลุ่ม CP จำนวน 321 ราย คือ 59% โดยผู้ป่วยส่วนมากบรรลุ MCyR อย่างรวดเร็วภายใน 3 เดือน (ค่ามัธยฐาน 2.8 เดือน) หลังจากเริ่มใช้ยาทาซิกน่า โดยฤทธิ์ยังคงอยู่ อัตราของ CCyR คือ 44% ค่ามัธยฐานของช่วงเวลาบรรลุ CCyR เมื่อผ่านไป 3 เดือน (ค่ามัธยฐาน 3.3 เดือน) ผู้ป่วยที่บรรลุค่า MCyR, 77% (95%CI: 71% - 84%) ยังคงตอบสนองที่ 24 เดือน ยังไม่สามารถวัดค่ามัธยฐานของช่วงเวลาของค่า MCyR ได้ ผู้ป่วยที่บรรลุค่า CCyR 84% (95%CI: 77% - 91%) ยังคงตอบสนองที่ 24 เดือน ยังไม่สามารถวัดค่ามัธยฐานของช่วงเวลาของค่า CCyR ได้ ผู้ป่วยที่มี CHR เมื่อเริ่มต้นจะบรรลุ MCyR เร็วกว่า (1.4 เดือนเทียบกับ 2.8 เดือน) ในผู้ป่วยกลุ่ม CP ที่ไม่มี CHR ที่จุดเริ่มต้นจะพบว่า 76% บรรลุ CHR ค่ามัธยฐานของเวลาที่ถึง CHR คือ 1 เดือน โดยค่ามัธยฐานของเวลาที่ยังวัดไม่ได้ อัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย CML-CP ที่เวลาประมาณ 24 เดือน คิดเป็น 87%

ระยะ Accelerated (Accelerated Phase): อัตรา HR ที่ได้รับการยืนยันโดยรวมในผู้ป่วยกลุ่ม AP จำนวน 137 ราย คือ 55% ผู้ป่วยส่วนมากบรรลุ HR อย่างรวดเร็วหลังได้รับยาทาซิกน่า (ค่ามัธยฐาน 1.0 เดือน) และฤทธิ์ยังคงอยู่ (ค่ามัธยฐานของเวลาที่ยืนยัน HR คือ 21.5 เดือน) ผู้ป่วยที่บรรลุ HR 49% (95% CI: 35% - 62%) ยังคงตอบสนองในเดือนที่ 24 อัตรา MCyR เป็น 32% โดยมีค่ามัธยฐานของการตอบสนองเท่ากับ 2.8 เดือน ผู้ป่วยที่บรรลุ MCyR 66% (95% CI: 50% - 82%) ยังคงตอบสนองในเดือนที่ 24 แต่ไม่สามารถวัดค่ามัธยฐานของช่วงเวลาได้ อัตราการตอบสนองสำหรับการรักษาทั้ง 2 แบบ รายงานไว้ดังตารางที่ 13

อัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย CML-AP ที่เวลาประมาณ 24 เดือน คิดเป็น 70%

ตารางที่ 13 การตอบสนองใน CML

(อัตราการตอบสนองที่ดีที่สุด)	ระยะ Chronic Phase			ระยะ Accelerated Phase		
	ไม่ทนต่อยา (n = 95)	ดีดื้อยา (n = 226)	รวม (n = 321)	ไม่ทนต่อยา (n = 27)	ดีดื้อยา (n = 109)	รวม* (n = 137)
การตอบสนองทางเลือด (%)						
โดยรวม (95%CI)	-	-	-	56 (35-75)	55 (45-65)	55 (47-64)
อย่างสมบูรณ์	90 (79-97)	72 (64-79)	76 ¹ (70-82)	37	30	31
NEL	-	-	-	15	11	12

(อัตราการตอบสนองที่ดีที่สุด)	ระยะ Chronic Phase			ระยะ Accelerated Phase		
	ไม่ทนต่อยา (n = 95)	เสียชีวิต (n = 226)	รวม (n = 321)	ไม่ทนต่อยา (n = 27)	เสียชีวิต (n = 109)	รวม* (n = 137)
กลับคืนสู่ระยะ CP	-		-	4	14	12
การตอบสนองทาง cytogenetic (%)						
ส่วนใหญ่ (95%CI)	66 (56-76)	56 (49-63)	59 (54-65)	41 (22-61)	30 (22-40)	32 (24-41)
อย่างสมบูรณ์	51	41	44	30	19	21
บางส่วน	16	15	15	11	11	11

NEL = ไม่พบว่ามี การตอบสนองทางเม็ดเลือดขาว/ไขกระดูก

¹ = ผู้ป่วยในกลุ่ม CP จำนวน 114 รายมี CHR เมื่อเริ่มต้น ดังนั้นจึงไม่สามารถประเมินการตอบสนองทางเลือดได้อย่างสมบูรณ์

* ไม่ได้รับข้อมูลจากผู้ป่วยหนึ่งรายในภาวะคือ หรือไม่ทนต่อยาอิมมาตินิบ

ในการศึกษาระยะที่ 2 มีการแยกกลุ่มการรักษาเพื่อศึกษาพยากรณ์ในกลุ่มผู้ป่วย CP และ AP ที่ได้รับการรักษาก่อนหน้านี้ด้วยยาหลายชนิด รวมทั้งยากลับ tyrosine kinase inhibitor นอกเหนือจากยาอิมมาตินิบ จากผู้ป่วยเหล่านี้มี 30/36 (83%) ที่คือต่อการรักษา ในกลุ่มผู้ป่วย CP จำนวน 22 รายที่ทำการประเมินประสิทธิผลของยาพยากรณ์ ทำให้เกิด MCyR rate 32% และ CHR rate 50% และในกลุ่มผู้ป่วย AP จำนวน 11 รายที่ทำการประเมินประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาพยากรณ์ ทำให้เกิด HR rate โดยรวม 36%

หลังจากการรักษาด้วยยาอิมมาตินิบไม่ได้ผล มีการประเมินถึงการก่อกลายพันธุ์ พบว่ามี การกลายพันธุ์ 24 ลักษณะของ BCR-ABL ในกลุ่ม Chronic Phase CML = 42% และในกลุ่ม Accelerated Phase CML = 54% อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาประสิทธิผลของยาพยากรณ์ พบว่ายาพยากรณ์มีประสิทธิผลในผู้ป่วยที่มี BCR-ABL กลายพันธุ์หลายลักษณะซึ่งสัมพันธ์กับการคือยาอิมมาตินิบ ยกเว้นที่ตำแหน่ง T315I

การหยุดการรักษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP ที่มีการตอบสนองที่ระดับ sustained deep molecular response

ในการศึกษาแบบเปิดฉลาก หลายศูนย์ กลุ่มการรักษาเดียว ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น Ph+ CML-CP 215 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาพยากรณ์เป็นลำดับแรกมาแล้วมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปี ซึ่งมีการตอบสนองที่ระดับ MR4.5 จากการวัดโดย MolecularMD MRDx™ BCR-ABL Test ได้เข้าร่วมการศึกษาโดยให้การรักษาด้วยยาพยากรณ์ต่อเนื่องเพิ่มอีก 52 สัปดาห์ (Tasigna consolidation phase) จากผู้ป่วย 215 รายมีผู้ป่วย 190 ราย (88.4%) เข้าสู่ช่วงการหยุดการรักษาด้วยยาในขณะที่โรคสงบ (TFR phase) หลังจากที่มีการตอบสนองที่ระดับ sustained deep molecular response ในช่วง consolidation phase ตามเกณฑ์ต่อไปนี้

- การประเมินใน 4 ไตรมาสสุดท้าย (ทุก 12 สัปดาห์) ควรมีการตอบสนองอย่างน้อยที่ระดับ MR4.0 (BCR-ABL / ABL ≤0.01% IS) และคงอยู่ 1 ปี
- การประเมินครั้งสุดท้ายมีการตอบสนองอยู่ที่ระดับ MR4.5 (BCR-ABL / ABL ≤0.0032% IS)

- มีค่าการประเมิน ไม่มากกว่า 2 ครั้ง ที่การตอบสนองตกอยู่ระหว่าง MR4 และ MR4.5 (0.0032% IS <BCR-ABL / ABL \leq 0.01% IS)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าสู่ TFR phase มีค่ามัธยฐานของอายุคือ 55 ปี สัดส่วนของผู้ป่วยเพศหญิงคือ 49.5% และ 21.1% ของผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ค่ามัธยฐานของขนาดยาจริงใน Tasigna consolidation phase จำนวน 52 สัปดาห์คือ 600.0 มก./วัน

มีการติดตามระดับ BCR-ABL ทุก 4 สัปดาห์ในช่วง 48 สัปดาห์แรกของ TFR phase มีการติดตามถี่ขึ้นเป็นทุก 2 สัปดาห์หากมีการสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 การติดตามทุก 2 สัปดาห์จะยุติลงที่จุดเวลาใดเวลาหนึ่งต่อไปนี้

- ผู้ป่วยที่สูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR ทำให้ต้องเริ่มการรักษาด้วยยาทาซิกน่านำใหม่อีกครั้ง
- เมื่อระดับ BCR-ABL กลับมาอยู่ในช่วงระหว่างการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 และ MR4.5
- เมื่อระดับ BCR-ABL คงอยู่ต่ำกว่าระดับการตอบสนองที่ระดับ MMR จากการวัดติดต่อกัน 4 ครั้ง (8 สัปดาห์ภายหลังจากเริ่มสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MR4.0)

ผู้ป่วยที่สูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR ใน TFR phase ต้องเริ่มการรักษาด้วยยาทาซิกน่านำใหม่อีกครั้งที่ขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือขนาดยาที่ลดลงคือ 400 มก. วันละครั้งหากจำเป็น โดยดูจากความทนต่อยาภายใน 5 สัปดาห์หลังจากวันที่เก็บตัวอย่างเลือดที่แสดงว่ามีการสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR ผู้ป่วยที่ต้องเริ่มการรักษาด้วยยาทาซิกน่านำใหม่อีกครั้ง ต้องได้รับการติดตามระดับ BCR-ABL ทุก 4 สัปดาห์ใน 24 สัปดาห์แรก และต่อไปทุก 12 สัปดาห์หลังจากผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ระดับ MMR อีกครั้ง

จุดยุติปฐมภูมิคือ ร้อยละของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ที่ 48 สัปดาห์ภายหลังจากเริ่มเข้าสู่ TFR phase (พิจารณาว่าผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเริ่มการรักษาใหม่อีกครั้งว่าเป็นผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง) จากผู้ป่วย 190 รายที่เข้าสู่ TFR phase ผู้ป่วย 98 ราย (51.6% [95% CI: 44.2, 58.9]) มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ใน TFR phase ที่ 48 สัปดาห์

ผู้ป่วย 88 ราย (46.3%) ออกจาก TFR phase เนื่องจากสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR และผู้ป่วย 1 ราย (0.5%), 1 ราย (0.5%) และ 3 ราย (1.6%) หยุดการรักษาเนื่องจากเสียชีวิตโดยไม่ทราบสาเหตุ การตัดสินใจโดยแพทย์ และการตัดสินใจโดยผู้ป่วยเอง ตามลำดับ ในผู้ป่วย 88 รายออกจาก TFR phase เนื่องจากสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR มีผู้ป่วย 86 รายเริ่มการรักษาด้วยยาทาซิกน่านำใหม่อีกครั้ง และผู้ป่วย 2 รายออกจากการศึกษาอย่างถาวร

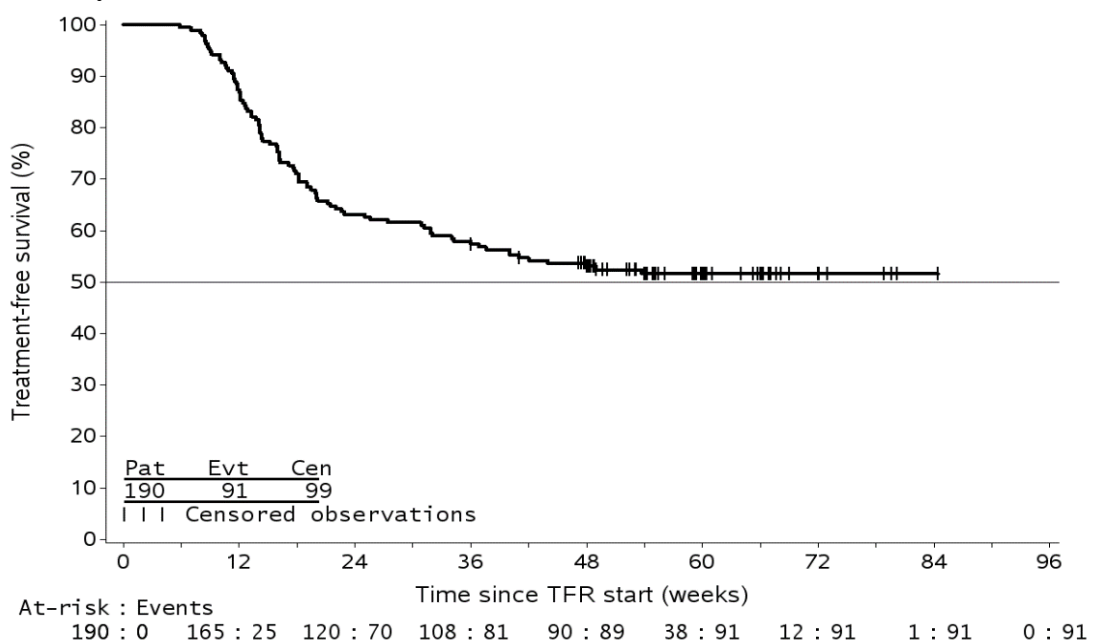
จากผู้ป่วย 86 รายที่เริ่มการรักษาอีกครั้งเนื่องจากสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR ใน TFR phase มีผู้ป่วย 85 ราย (98.8%) มีการตอบสนองที่ระดับ MMR อีกครั้ง (ผู้ป่วย 1 รายออกจากการศึกษาอย่างถาวร โดยการ

ตัดสินใจโดยผู้ป่วยเอง) และผู้ป่วย 76 ราย (88.4%) กลับมามีการตอบสนองที่ระดับ MR4.5 ก่อนวันที่ตัดข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์

ค่ามัธยฐานของเวลาที่ได้รับยาพิษจนกระทั่งมีการตอบสนองหลักระดับ โมเลกุลอีกครั้งและมีการตอบสนองที่ระดับ MR4.5 จากการประมาณ โดยวิธี Kaplan-Meier (KM) คือ 7.9 สัปดาห์ (95% CI: 5.1, 8.0) และ 13.1 สัปดาห์ (95% CI: 12.3, 15.7) ตามลำดับ อัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR ภายหลังจากเริ่มการรักษาอีกครั้งที่ 24 สัปดาห์จากการประมาณ โดยวิธี KM คือ 98.8% (95% CI: 94.2, 99.9) อัตราการตอบสนองที่ระดับ MR4.5 หลังจากรักษาอีกครั้งที่ 24 สัปดาห์จากการประมาณ โดยวิธี KM คือ 90.9% (95% CI: 83.2, 96.0)

จากผู้ป่วย 190 รายที่เข้าสู่ TFR phase มีผู้ป่วย 99 ราย (52.1%) ยังไม่เกิดเหตุการณ์ที่ทำให้ต้องออกจาก TFR phase (treatment-free survival (TFS) event) ณ. วันหรือก่อนวันที่ตัดข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์ที่ 48 เดือนและได้รับการตรวจสอบวันที่ที่ได้รับการประเมินครั้งสุดท้ายก่อนวันที่ตัดข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์ ยังไม่มีการประมาณค่ามัธยฐานของ TFS โดยวิธี KM (รูปที่ 4)

รูปที่ 4 ระยะเวลาตั้งแต่เข้าสู่ช่วงการหยุดการรักษาด้วยยาในขณะที่ยังโรคงบ (TFR phase) จนกระทั่งสิ้นสุด TFR phase (Treatment-free survival) จากการประมาณโดยวิธี Kaplan-Meier (full analysis set)



การหยุดการรักษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น Ph+ CML-CP ที่มีการตอบสนองที่ระดับ sustained deep molecular response จากการรักษาด้วยยาทาซิกน่านำภายหลังจากที่ได้รับยาอิมมาตินิบมาก่อน

ในการศึกษาทางคลินิกแบบเปิดฉลาก หลายศูนย์ กลุ่มการรักษาเดี่ยว ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น Ph+ CML-CP 163 รายได้รับยาซันยังเอนไซม์ไทโรซีน ไคเนสมาแล้วมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ปี (ได้รับยาอิมมาตินิบซึ่งเป็นยาซันยังเอนไซม์ไทโรซีน ไคเนสเป็นตัวแรกมากกว่า 4 สัปดาห์โดยไม่มีกรบันทึกว่ามีการตอบสนองระดับ MR4.5 ในขณะที่ได้รับยาอิมมาตินิบแล้วเปลี่ยนมาใช้ยาทาซิกน่าน้อย 2 ปี) และผู้ที่มีการตอบสนองระดับ MR4.5 ขณะที่ได้รับยาทาซิกน่านำจากการวัดโดย MolecularMD MRDx™ BCR-ABL Test ได้เข้าร่วมการศึกษาโดยให้การรักษาด้วยยาทาซิกน่านำเพิ่มอีก 52 สัปดาห์ (Tasigna consolidation phase) จากผู้ป่วย 163 รายมีผู้ป่วย 126 ราย (77.3%) เข้าสู่ TFR phase หลังจากที่มีการตอบสนองที่ระดับ sustained deep molecular response ในช่วง consolidation phase ตามเกณฑ์ต่อไปนี้

- การประเมินใน 4 ไตรมาสสุดท้าย (ทุก 12 สัปดาห์) ไม่มีการยืนยันว่ามีการสูญเสียการตอบสนองที่ MR4.5 (BCR-ABL / ABL \leq 0.0032% IS) ใน 1 ปี

ค่ามัธยฐานของอายุผู้ป่วยที่เข้าสู่ TFR phase คือ 56 ปี สัดส่วนของผู้ป่วยเพศหญิงมีค่าเท่ากับ 55.6% และ 27.8% ของผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ค่ามัธยฐานของขนาดยาจริงใน Tasigna consolidation phase จำนวน 52 สัปดาห์ คือ 771.8 มก./วัน ซึ่ง 52.4% และ 29.4% ของผู้ป่วยได้รับยาทาซิกน่านำขนาด 800 มก./วัน และ 600 มก./วัน ตามลำดับก่อนที่จะเข้าสู่ TFR phase

ผู้ป่วยที่เข้าสู่ TFR phase แต่ได้ค่า BCR-ABL/ABL > 0.01% IS จากการวัดติดต่อกัน 2 ครั้ง จะถูกพิจารณาว่ามีการยืนยันว่าสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 ซึ่งเป็นตัวบ่งบอกว่าต้องเริ่มการรักษาด้วยยาทาซิกน่านำใหม่อีกครั้ง ผู้ป่วยที่สูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR ใน TFR phase ให้เริ่มการรักษาด้วยยาทาซิกน่านำใหม่อีกครั้งทันทีโดยไม่ต้องมีการยืนยัน ผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้เริ่มการรักษาด้วยยาทาซิกน่านำใหม่อีกครั้ง ต้องได้รับการตรวจวัดระดับ BCR-ABL transcript ทุก 4 สัปดาห์ใน 24 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นตรวจทุก 12 สัปดาห์

จุดยุติปฐมภูมิคือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่มีการยืนยันว่าสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 หรือสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR ภายใน 48 สัปดาห์ภายหลังการหยุดการรักษาด้วยยาทาซิกน่านำ จากผู้ป่วย 126 รายที่เข้าสู่ TFR phase มีผู้ป่วย 73 ราย (57.9% [95% CI: 48.8, 66.7]) ไม่มีสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR ไม่มีการยืนยันว่าสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 และไม่มีการเริ่มให้ยาทาซิกน่านำใหม่อีกครั้งภายใน 48 สัปดาห์ภายหลังเข้าสู่ TFR phase

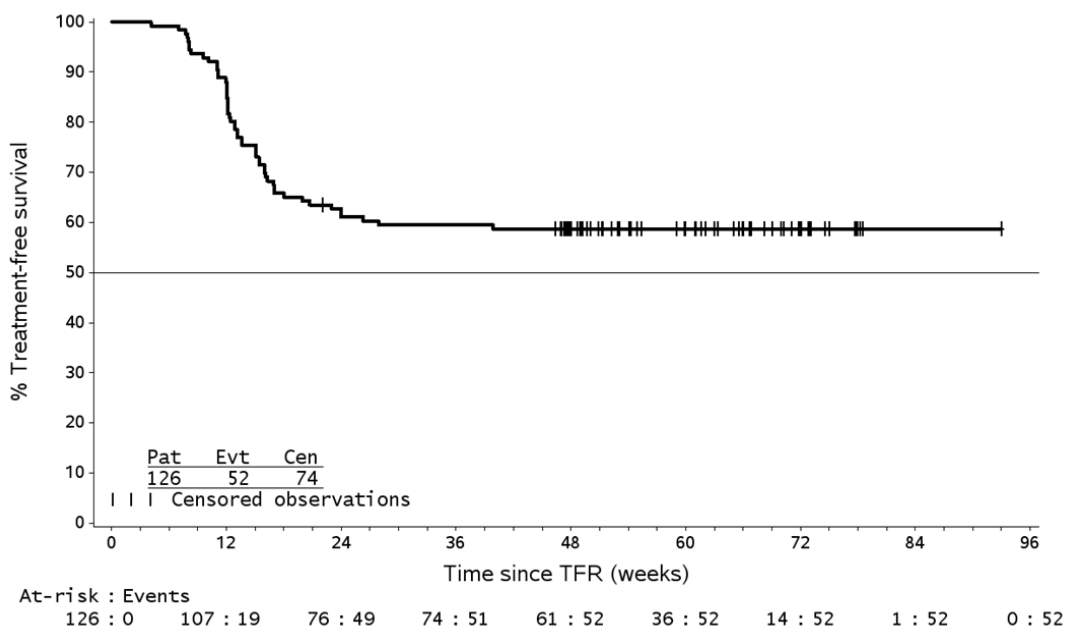
จากผู้ป่วย 53 รายที่ออกจาก TFR phase เนื่องจากได้รับการยืนยันว่าสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 หรือสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR มีผู้ป่วย 51 รายเริ่มการรักษาด้วยยาทาซิกน่านำใหม่อีกครั้ง และผู้ป่วย 2 รายออกจากการศึกษาอย่างถาวร จากผู้ป่วย 51 รายที่เริ่มการรักษาใหม่อีกครั้งเนื่องจากสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 หรือสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR ใน TFR phase มีผู้ป่วย 48 ราย (94.1%) กลับมามีการ

ตอบสนองที่ระดับ MR4.0 อีกครั้ง และผู้ป่วย 3 ราย (5.9%) ไม่กลับมามีการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 ผู้ป่วย 47 ราย (92.2%) กลับมามีการตอบสนองที่ระดับ MR4.5 และผู้ป่วย 4 ราย (7.8%) ไม่กลับมามีการตอบสนองที่ระดับ MR4.5 ก่อนวันที่ตัดข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์

ค่ามัธยฐานของเวลาที่ได้รับยาพาชิกนงานกระทั่งมีการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 และ MR4.5 จากการประมาณโดยวิธี Kaplan-Meier (KM) คือ 12 สัปดาห์ (95% CI: 8.3, 12.7) และ 13.1 สัปดาห์ (95% CI: 12.4, 16.1) ตามลำดับ อัตราการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 ที่ 48 สัปดาห์ภายหลังเริ่มการรักษาใหม่อีกครั้งจากการประมาณโดยวิธี KM คือ 100.0% (95% CI: not estimate) อัตราการตอบสนองที่ระดับ MR4.5 หลังจากเริ่มการรักษาอีกครั้งที่ 48 สัปดาห์จากการประมาณโดยวิธี KM คือ 94.8% (95% CI: 85.1, 99.0)

จากผู้ป่วย 126 รายที่เข้าสู่ TFR phase มีผู้ป่วย 74 ราย (58.7%) ยังไม่เกิดเหตุการณ์ที่ทำให้ต้องออกจาก TFR phase (treatment-free survival (TFS) event) ณ. วันหรือก่อนวันที่ตัดข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์ที่ 48 เดือนและได้รับการตรวจสอบวันที่ได้รับการประเมินครั้งสุดท้ายก่อนวันที่ตัดข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์ ผู้ป่วยอีก 52 รายมี TFS event (ผู้ป่วย 18 รายได้รับการยืนยันว่าสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 และผู้ป่วย 34 รายสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR) ยังไม่มีการประมาณค่ามัธยฐานของ TFS โดยวิธี KM (รูปที่ 5)

รูปที่ 5 ระยะเวลาตั้งแต่เข้าสู่ช่วงการหยุดการรักษาด้วยยาในขณะโรคงบ (TFR phase) จนกระทั่งสิ้นสุด TFR phase (Treatment-free survival) จากการประมาณโดยวิธี Kaplan-Meier (full analysis set)



ผู้ป่วยเด็กซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP หรือผู้ป่วยเด็กที่เป็น Ph+ CML-CP ที่มีการดื้อยาหรือไม่ทนต่อการรักษา

มีการศึกษาข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยานิโอดินิบในผู้ป่วยเด็กที่เป็น Ph+ CML-CP 2 การศึกษา จำนวนผู้ป่วยเด็กที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 69 ราย (อายุตั้งแต่ 2 ปีถึงอายุต่ำกว่า 18 ปี) ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ph+ CML-CP (n=25) หรือ Ph+ CML-CP ที่มีการดื้อยา imatinib/dasatinib หรือไม่ทนต่อการรักษาด้วยยา imatinib (n=44) ได้รับยานิโอดินิบขนาด 230 มก./ม² วันละ 2 ครั้ง โดยปรับขนาดยาให้เป็นขนาดยาเต็มเม็ด (ขนาดยาสูงสุดคือครั้งละ 400 มก.)

ในกลุ่มประชากรผู้ป่วย CML ค่ามัธยฐานของขนาดยาที่ได้รับจริงคือ 435.5 มก./ม²/วัน (ช่วง: 149 ถึง 517 มก./ม²/วัน) และค่ามัธยฐานของขนาดยาสัมพัทธ์เท่ากับ 94.7% (ช่วง: 32 ถึง 112%) ผู้ป่วย 40 ราย (58.0%) มีค่ามัธยฐานของขนาดยาสัมพัทธ์สูงกว่า 90% ค่ามัธยฐานของเวลาในการรักษาด้วยนิโอดินิบเท่ากับ 13.80 เดือน (ช่วง: 0.7 ถึง 30.9 เดือน)

ในผู้ป่วยเด็ก CML ที่มีการดื้อยาหรือไม่ทนต่อการรักษา มีอัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR (BCR-ABL/ABL ≤0.1% IS) เท่ากับ 40.9% (95% CI: 26.3% ถึง 56.8%) ที่ 12 รอบการรักษา โดยผู้ป่วย 18 รายมีการตอบสนองในระดับ MMR ในผู้ป่วยเด็กซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CML มีอัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR เท่ากับ 60% (95% CI: 38.7% ถึง 78.9%) ที่ 12 รอบการรักษา โดยผู้ป่วย 15 รายมีการตอบสนองถึงระดับ MMR ในผู้ป่วยเด็ก CML ที่มีการดื้อยาหรือไม่ทนต่อการรักษา อัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR ร่วมกันเท่ากับ 47.7% ภายในรอบการรักษาที่ 12 ในผู้ป่วยเด็กซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CML อัตราการตอบสนองที่ระดับ MMR ร่วมกันเท่ากับ 64.0% ภายในรอบการรักษาที่ 12

ในผู้ป่วยเด็ก CML ที่มีการดื้อยาหรือไม่ทนต่อการรักษา 21 รายที่มีการตอบสนองในระดับ MMR ในช่วงเวลาใดๆ ตลอดการรักษา มีค่ามัธยฐานของเวลาที่เริ่มมีการตอบสนองที่ระดับ MMR เท่ากับ 2.76 เดือน (95% CI: 0.03 ถึง 5.55) ในผู้ป่วยเด็กซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CML 17 รายที่มีการตอบสนองที่ระดับ MMR มีค่ามัธยฐานของเวลาที่เริ่มมีการตอบสนองที่ระดับ MMR เท่ากับ 5.55 เดือน (95% CI: 5.52 ถึง 5.75)

จำนวนผู้ป่วยเด็ก CML ที่มีการดื้อยาหรือไม่ทนต่อการรักษาที่มี BCR-ABL/ABL ≤0.01% IS (MR4.0) ที่ cut-off date คือ 11.4% ในขณะที่ผู้ป่วยจำนวน 4.5% มี BCR-ABL/ABL ≤0.0032% IS (MR4.5) ในผู้ป่วยเด็กซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CML มีการตอบสนองที่ระดับ MR4.0 คือ 32% ในขณะที่ผู้ป่วยจำนวน 28% มีการตอบสนองที่ระดับ MR4.5

ในผู้ป่วยเด็ก CML ที่มีการดื้อยาหรือไม่ทนต่อการรักษา 21 รายที่มีการตอบสนองที่ระดับ MMR ไม่มีรายใดสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR ในผู้ป่วยเด็ก 17 รายซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CML ที่มีการตอบสนองที่ระดับ MMR มีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการยืนยันว่าสูญเสียการตอบสนองที่ระดับ MMR (ผู้ป่วย

สูญเสีย CHR เนื่องจากเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามไม่มีการดำเนินของโรคไประยะ AP/BC)

ผู้ป่วยเด็ก CML ที่มีการดื้อยาหรือไม่ทนต่อการรักษา 1 รายมีการดำเนินของโรคไประยะ AP/BC หลังได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 10 เดือน

ไม่มีรายงานการเสียชีวิตระหว่างการรักษาหรือหลังหยุดการรักษาในทั้ง 2 การศึกษา

ข้อมูลความปลอดภัยนอกระยะคลินิก

ตัวยานิโลดินิบได้รับการตรวจสอบด้านความปลอดภัยทางเภสัชวิทยา พิษของยาจากการใช้ซ้ำ พิษของยาต่อ ยีน พิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ การตั้งครรภ์ การให้นมบุตร สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์) การเกิดพิษจากแสง และการศึกษาการก่อมะเร็งในหนูแรทและหนูไม่ส์

เภสัชวิทยาด้านความปลอดภัยและความเป็นพิษเมื่อได้รับยาซ้ำ

ตัวยานิโลดินิบ ไม่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง หรือหน้าที่ของการหายใจ จากการศึกษาในหลอดทดลอง เพื่อดูความปลอดภัยต่อหัวใจ พบว่ามี preclinical signal ของ QT prolongation ไม่มีผลต่อการวัด ECG ใน สุนัขและลิงที่ได้รับยาจนถึง 39 สัปดาห์หรือจากการศึกษาพิเศษ (telemetry study) ในสุนัข

จากการศึกษาพิษของยาจากการใช้ซ้ำๆ ในสุนัขเป็นเวลาจนถึง 4 สัปดาห์ และในลิง cynomolgus เป็นเวลา จนถึง 9 เดือน พบว่าอวัยวะเป้าหมายหลักที่เกิดพิษจากยานิโลดินิบคือ ตับ พบการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น และคุณสมบัติของ alkaline phosphatase และการตรวจพบทางจุลกายวิภาค ศาสตร์ของเนื้อเยื่อ (ส่วนใหญ่พบเซลล์มีจำนวนเพิ่มมากขึ้นผิดปกติ หรือมีการเพิ่มขนาดของเซลล์ที่ sinusoidal cell หรือ Kupffer cell พบการเพิ่มจำนวนเซลล์ของท่อน้ำดี และพบการสร้างเส้นใยผิดปกติที่รอบๆ หลอด เลือดดำ) โดยทั่วไปการเปลี่ยนแปลงทางเคมีคลินิกจะกลับเป็นปกติหลังจากช่วงพักฟื้น 4 สัปดาห์ การ เปลี่ยนแปลงทาง histology เท่านั้นที่แสดงว่ากลับเป็นปกติเพียงบางส่วน การสัมผัสยาที่ระดับยาที่ต่ำสุดที่มี ผลต่อตับ พบว่ามีระดับต่ำกว่าการสัมผัสยาในมนุษย์ที่ขนาดยา 800 มก./วัน พบการเปลี่ยนแปลงของตับเพียง เล็กน้อยเท่านั้น ในหนูเมาส์หรือหนูแรท เมื่อให้ยาจนถึง 26 สัปดาห์ การเพิ่มขึ้นของระดับโคเลสเตอรอลที่ กลับเป็นปกติได้ ส่วนใหญ่พบในหนูแรท สุนัขและลิง

การก่อมะเร็งและการกลายพันธุ์

จากการศึกษาความเป็นพิษต่อยีนในแบคทีเรียในระบบ in vitro และในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมใน in vitro และ in vivo ทั้งที่ให้การกระตุ้นเมตาบอลิซึมและไม่ให้ ไม่พบว่าตัวยานิโลดินิบมีอุบัติการณ์ของเนื้องอกที่มีผลต่อ การเกิดการกลายพันธุ์

ในการศึกษาการก่อมะเร็งในหนูแรทช่วงระยะ 2 ปี ไม่ปรากฏว่ามีการก่อมะเร็งด้วยการใช้ยานิโลดินิบที่ ขนาด 5 มก. ขนาด 15 มก. และขนาด 40 มก./กก./วัน การได้รับยา (ในเรื่องของปริมาณการดูดซึมยา) ที่ขนาด

ยาสูงสุดเทียบประมาณได้เป็น 2 ถึง 3 เท่าของการได้รับยาที่มนุษย์รับอย่างต่อเนื่องทุกวัน (ในเรื่องของปริมาณการดูดซึมยา) ที่ปริมาณยานิโอดินิบขนาด 800 มก./วัน เป้าหมายอวัยวะหลักสำหรับรอยโรคที่ไม่ใช่เนื้องอกคือมดลูก (การขยายตัวของมดลูก หลอดเลือดขยายตัวผิดปกติ เซลล์บุผนังเจริญมากผิดปกติ การอักเสบ เซลล์ผิวเพิ่มจำนวน)

ในการศึกษาการก่อมะเร็งในหนู Tg.rasH2 ช่วงระยะ 26 สัปดาห์ ด้วยการใช้ยานิโอดินิบที่ขนาด 30 มก. ขนาด 100 มก. และขนาด 300 มก./กก./วัน การเกิด papillomas หรือ carcinomas ที่ผิวหนังพบที่ขนาด 300 มก./วัน ซึ่งคิดเป็นประมาณ 30 ถึง 40 เท่า (ขึ้นอยู่กับปริมาณการดูดซึมยา) ของการได้รับยาของมนุษย์ในขนาดยาสูงสุดที่ได้รับอนุมัติที่ขนาด 800 มก./วัน (ให้ 400 มก. วันละ 2 ครั้ง) ระดับยาสูงสุดที่ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง (NOEL) สำหรับเนื้องอกที่ผิวหนัง คือ 100 มก./กก./วัน ซึ่งคิดเป็นประมาณ 10 ถึง 20 เท่าของการได้รับยาของมนุษย์ในขนาดยาสูงสุดที่ได้รับอนุมัติที่ขนาด 800 มก./วัน (ให้ 400 มก. วันละ 2 ครั้ง) เป้าหมายอวัยวะหลักสำหรับรอยโรคที่ไม่ใช่เนื้องอกคือผิวหนัง (เซลล์ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าเพิ่มจำนวน) ฟันที่กำลังสร้าง (การเสื่อมสภาพ/การฟ่อของอวัยวะเคลือบฟันของฟันหน้าด้านบน และการอักเสบของเหงือก/เยื่อบุผิว (odontogenic epithelium) ของฟันหน้า) และต่อมไทมัส (การเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์และ/หรือความรุนแรงของการลดลงของเซลล์เม็ดเลือดขาว)

การศึกษาในลูกสัตว์อายุน้อย

จากการศึกษาในลูกสัตว์อายุน้อย การให้ยานิโอดินิบในขนาด 2, 6 และ 20 มก./กก./วัน กับลูกหนูแรทอายุ น้อยผ่านทางสายยางในช่วงหลังคลอดสัปดาห์แรกจนเริ่มโต (วันที่ 70 หลังคลอด) ผลของยาถูกจำกัดด้วยขนาดยา 20 มก./กก./วัน และประกอบด้วยปัจจัยที่เกี่ยวกับการลดลงของน้ำหนักตัวลูกหนู และการกินอาหารของลูกหนูเพื่อให้ น้ำหนักกลับคืนมาหลังจากที่หยุดยา ระดับยาสูงสุดที่ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียง (NOEL) ในลูกหนูคือ 6 มก./กก./วัน ข้อมูลความเป็นพิษของยาโดยรวมที่ศึกษาในลูกหนูอายุ น้อยเทียบเท่ากับที่พบในหนูโตเต็มวัย

การเกิดพิษจากแสง

ตัวยานิโอดินิบสามารถดูดกลืนแสงในช่วง UV-B และ UV-A และกระจายไปยังผิวหนัง แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มที่ยาทำให้เกิดพิษจากแสงในหลอดทดลอง อย่างไรก็ตามไม่พบความเป็นพิษจากแสงในสัตว์ทดลอง ดังนั้นความเสี่ยงที่ยานิโอดินิบทำให้เกิดการแพ้แสงในผู้ป่วยจึงน้อยมาก

ความเข้ากันไม่ได้ของยา

ไม่มีข้อมูล

การเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส และเก็บในบรรจุภัณฑ์เดิม

ไม่ควรใช้ยาหลังจากวันหมดอายุ โดยดูจาก “EXP” ที่กล่องบรรจุยา
ต้องเก็บยาทางซีกน้าให้พ้นมือและสายตาเด็ก

ขนาดบรรจุ

ความแรง 50 มก.: แผงอลูมิเนียมบลิสเตอร์ (PVC/PVDC) แผงละ 8 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษกล่องละ 5 แผง
(กล่องชั้นใน) แล้วบรรจุหรือไม่บรรจุในกล่องกระดาษละ 2, 3 และ 4 กล่อง (กล่องชั้นนอก)

ความแรง 150 มก. และ 200 มก.: แผงอลูมิเนียมบลิสเตอร์ (PVC/PVDC) แผงละ 4, 7 และ 14 เม็ด บรรจุใน
กล่องกระดาษกล่องละ 1, 2, 4 และ 7 แผง

คำเตือน: ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

ผู้ผลิต: Novartis Pharma Stein AG, 4332 Stein, Switzerland

ข้อมูลตีพิมพ์ : พฤษภาคม 2563

บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด เลขที่ 689 อาคารภิรัช ทาวน์เวอร์แอดเอ็มควอเทียร์ ชั้น 25 ถนนสุขุมวิท
แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพฯ 10110 โทรศัพท์ 02-080-0999