

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iclusig 15 mg филмирани таблетки
Iclusig 30 mg филмирани таблетки
Iclusig 45 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Iclusig 15 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg понатиниб (ponatinib) (като хидрохлорид).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg лактоза монохидрат.

Iclusig 30 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg понатиниб (ponatinib) (като хидрохлорид).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg лактоза монохидрат.

Iclusig 45 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg понатиниб (ponatinib) (като хидрохлорид).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 120 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Iclusig 15 mg филмирани таблетки

Бяла, двойноизпъкнала, кръгла филмирана таблетка, с размер приблизително 6 mm в диаметър, с вдлъбнато релефно означение „A5” от едната страна.

Iclusig 30 mg филмирани таблетки

Бяла, двойноизпъкнала, кръгла филмирана таблетка, с размер приблизително 8 mm в диаметър, с вдлъбнато релефно означение „C7” от едната страна.

Iclusig 45 mg филмирани таблетки

Бяла, двойноизпъкнала, кръгла филмирана таблетка, с размер приблизително 9 mm в диаметър, с вдлъбнато релефно означение „AP4” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Iclusig е показан при възрастни пациенти с

- хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в хронична фаза, фаза на акселерация или бластна фаза, които са резистентни към дазатиниб или нилотиниб; които имат непоносимост към дазатиниб или нилотиниб и за които последващо лечение с иматиниб не е клинично уместно, или които са с мутация T315I

- остра лимфобластна левкемия, положителна за Филадельфийска хромозома (Ph⁺ ОЛЛ), които са резистентни към дазатиниб; които имат непоносимост към дазатиниб и за които последващо лечение с иматиниб не е клинично уместно, или които са с мутация T315I.

Вижте точки 4.2 за оценяването на сърдечносъдовия статус преди започване на терапия и 4.4 за ситуации, в които може да се обмисли алтернативно лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в диагностицирането и лечението на пациенти с левкемия. Хематологични поддържащи мерки, като тромбоцитна трансфузия и хемопоеитични растежни фактори, могат да се използват по време на лечение, ако са клинично показани.

Преди започване на лечение с понатиниб, трябва да се оцени сърдечносъдовият статус на пациента, включително анамнеза и физикален преглед, и сърдечносъдовите рискови фактори трябва активно да се контролират. Сърдечносъдовият статус трябва да продължи да се наблюдава и медикаментозното и поддържащо лечение на заболявания, които допринасят за сърдечносъдов риск, трябва да се оптимизира по време на лечението с понатиниб.

Дозировка

Препоръчителната начална доза е 45 mg понатиниб веднъж дневно. За стандартната доза 45 mg веднъж дневно е налична 45 mg филмирана таблетка. Лечението трябва да се продължи, докато пациентът не показва данни за прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пациентите трябва да се наблюдават за отговор в съответствие със стандартните клинични препоръки.

Трябва да се обмисли прекратяване на понатиниб, ако не настъпи пълен хематологичен отговор до 3 месеца (90 дни).

Рискът от артериални оклузивни събития вероятно е свързан с дозата. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на Iclusig до 15 mg за пациенти с ХМЛ в хронична фаза (ХФ), които са постигнали голям цитогенетичен отговор, като при всеки отделен пациент трябва да се вземат предвид следните фактори: сърдечносъдов риск, нежелани реакции от терапията с понатиниб, време до отговор и нива на BCR-ABL транскрипти (вж. точки 4.4 и 5.1). Ако се предприеме намаляване на дозата, е препоръчително стриктно наблюдение на отговора. При пациенти със загуба на отговор дозата на Iclusig може да бъде отново повишена до поносимата преди това доза 30 mg или 45 mg перорално веднъж дневно.

Лечение на случаи на токсичност

Трябва да се обмисли промяна на дозата или прекъсване на прилагането за контролиране на хематологични и нехематологични случаи на токсичност. В случай на тежки нежелани реакции, лечението трябва да се преустанови.

При пациенти, чиито нежелани реакции са отшумели или отслабнали по тежест, Iclusig може да се започне отново и може да се обмисли увеличаване на дозата обратно до дневната доза, използвана преди нежеланата реакция, ако е клинично уместно.

За доза 30 mg или 15 mg веднъж дневно са налични филмирани таблетки от 15 mg и 30 mg.

Миелосупресия

Промените на дозата при неутропения ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) и тромбоцитопения (тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$), които не са свързани с левкемия, са обобщени в Таблица 1.

Таблица 1 Модификации на дозата за миелосупресия

ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /l или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	Първа проява: Трябва да се спре приложението на Iclusig и да се възобнови със същата доза след възстановяване на ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l и тромбоцити ≥ 75 x 10⁹/l
	Повторна проява при 45 mg: Трябва да се спре приложението на Iclusig и да се възобнови с доза 30 mg след възстановяване на ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l и тромбоцити ≥ 75 x 10⁹/l
	Повторна проява при 30 mg: Трябва да се спре приложението на Iclusig и да се възобнови с доза 15 mg след възстановяване на ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l и тромбоцити ≥ 75 x 10⁹/l
*ANC = абсолютен брой неутрофили	

Артериална оклузия и венозен тромбоемболизъм

При пациент, при който има съмнение за развитие на артериално оклузивно събитие или венозен тромбоемболизъм, приемът на Iclusig трябва веднага да се прекрати. Преценката на съотношението полза/риск трябва да ръководи решението за подновяване на терапията с Iclusig (вж. точки 4.4 и 4.8) след овладяване на събитието.

Наличието на хипертония може да допринесе за риск от артериални оклузивни събития. Лечението с Iclusig трябва временно да се прекъсне, ако хипертонията не е с добър медикаментозен контрол.

Панкреатит

Препоръчителните промени при панкреатични нежелани реакции са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2 Промени на дозата при панкреатит и повишение на липазата/амилазата

Панкреатит степен 2 и/или асимптоматично повишение на липазата/амилазата	Iclusig трябва да се продължи със същата доза
Асимптоматично повишение на липазата/амилазата, само степен 3 или 4 (> 2,0 x IULN*)	Поява при доза 45 mg: - Трябва да се спре приложението на Iclusig и да се възобнови с доза 30 mg след възстановяване до ≤ степен 1 (< 1,5 x IULN) Поява при доза 30 mg: - Трябва да се спре приложението на Iclusig и да се възобнови с доза 15 mg след възстановяване до ≤ степен 1 (< 1,5 x IULN) Поява при доза 15 mg: - Трябва да се обмисли прекратяване на приложението на Iclusig
Панкреатит, степен 3	Поява при доза 45 mg: - Трябва да се спре приложението на Iclusig и да се възобнови с доза 30 mg след възстановяване до < степен 2 Поява при доза 30 mg: - Трябва да се спре приложението на Iclusig и да се възобнови с доза 15 mg след възстановяване до < степен 2 Поява при доза 15 mg: - Трябва да се обмисли прекратяване на приложението на Iclusig
Панкреатит, степен 4	Трябва да се прекрати приложението на Iclusig
*IULN = горна граница на нормата за здравното заведение	

Чернодробна токсичност

Може да се изисква прекъсване или прекратяване на приложението на дозата, както е описано в Таблица 3.

Таблица 3 Препоръчителни промени на дозата при чернодробна токсичност

Повишение на чернодробните трансаминази > 3 x ULN*	Поява при доза 45 mg: • Трябва да се прекъсне приложението на Iclusig и да се проследи чернодробната функция • Трябва да се възобнови приложението на Iclusig с доза 30 mg след възстановяване до ≤ степен 1 (< 3 x ULN) или възстановяване на степента преди лечението
Персистираща степен 2 (повече от 7 дни)	Поява при доза 30 mg: • Трябва да се прекъсне приложението на Iclusig и да се възобнови с доза 15 mg след възстановяване до ≤ степен 1 или възстановяване на степента преди лечението
Степен 3 или по-висока	Поява при доза 15 mg: • Трябва да се прекрати приложението на Iclusig
Повишение на АСАТ или АЛАТ ≥ 3 x ULN със съпътстващо повишение на билирубина > 2 x ULN или на алкалната фосфатаза < 2 x ULN	Трябва да се прекрати приложението на Iclusig

*ULN = горна граница на нормата за лабораторията

Пациенти в старческа възраст

От 449-те пациенти в клиничното проучване на Iclusig, 155 (35%) са били на възраст ≥ 65 години. В сравнение с пациентите на възраст < 65 години, за по-възрастните пациенти е по-вероятно да получат нежелани реакции.

Чернодробно увреждане

Пациенти с чернодробно увреждане могат да получават препоръчителната начална доза. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Iclusig на пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция не е основен път на елиминиране на понатиниб. Iclusig не е бил проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Пациенти с изчислен креатининов клирънс ≥ 50 ml/min би трябвало да могат да получават безопасно Iclusig без корекция на дозата. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Iclusig на пациенти с изчислен креатининов клирънс < 50 ml/min или терминална бъбречна недостатъчност.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Iclusig при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Iclusig е за перорална употреба. Таблетките трябва да се поглъщат цели. Пациентите не трябва да разчупват или разтварят таблетките. Iclusig може да се приема със или без храна.

Пациентите трябва да бъдат информирани да не поглъщат контейнера със сушител, който се намира в бутилката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Важни нежелани реакции

Миелосупресия

Iclusig е свързан с тежка (степен 3 или 4 по общите терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции на Националния институт по ракови заболявания) тромбоцитопения, неутропения и анемия. Повечето пациенти със степен 3 или 4 тромбоцитопения, анемия или неутропения я развиват в рамките на първите 3 месеца от лечението. Честотата на тези събития е по-голяма при пациенти с ХМЛ във фаза на акселерация (ФА-ХМЛ) или в бластна фаза (БФ-ХМЛ)/Ph+ ОЛЛ, отколкото при пациенти с ХМЛ в хронична фаза (ХФ-ХМЛ). Трябва да се прави пълна кръвна картина на всеки 2 седмици за първите 3 месеца, а след това - на всеки месец или според клиничните нужди. Миелосупресията е била в повечето случаи обратима и обикновено контролирана чрез временно спиране на Iclusig или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Артериална оклузия

При пациенти, лекувани с Iclusig, са възниквали артериални оклузии, включително инфаркт на миокарда с летален изход, инсулт, артериални оклузии на ретината, свързани в някои случаи с трайно нарушение или загуба на зрението, артериална стеноза на големи съдове на мозъка, тежка болест на периферните съдове, стеноза на бъбречната артерия (свързана с влошаваща се, лабилна или резистентна на лечение хипертония) и нужда от спешни процедури на реваскуларизация. Тези събития са се получили при пациенти със или без сърдечносъдови рискови фактори, включително пациенти на възраст 50 години или по-малко. Нежеланите събития, свързани с артериална оклузия, са били по-чести с увеличаването на възрастта и при пациенти с анамнеза за исхемия, хипертония, диабет или хиперлипидемия.

Рискът от артериални оклузивни събития вероятно е свързан с дозата (вж. точки 4.2 и 5.1).

Оклузивни нежелани реакции на артериалните съдове, включително сериозни реакции, са възникнали в изпитването фаза 2 RACE (вж. точка 4.8). При някои пациенти е възникнало повече от 1 тип събитие.

Медианата на времето до настъпване на първите оклузивни събития по отношение на артериалните съдове на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове е съответно 351, 611 и 605 дни.

Iclusig не трябва да се използва при пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, предходна реваскуларизация или инсулт, освен ако потенциалната полза от лечението не е по-голяма от потенциалния риск (вж. точки 4.2 и 4.8). При тези пациенти трябва да се обмислят и алтернативни възможности за лечение, преди започване на лечение с понатиниб.

Преди започване на лечение с понатиниб, трябва да се оцени сърдечносъдовият статус на пациента, включително анамнеза и физикален преглед, и сърдечносъдовите рискови фактори трябва активно да се контролират. Сърдечносъдовият статус трябва да продължи да се наблюдава и медикаментозното и поддържащо лечение на заболявания, които допринасят за сърдечносъдов риск, трябва да се оптимизира по време на лечението с понатиниб.

Пациентите трябва да се наблюдават за данни за артериална оклузия и да се проведе офталмологично изследване (включително фундоскопия) при поява на намалено или замъглено зрение. Лечението с Iclusig трябва незабавно да се прекъсне в случай на артериална оклузия. Преценката на съотношението полза/риск трябва да ръководи решението за подновяване на терапията с Iclusig (вж. точки 4.2 и 4.8).

Венозен тромбоемболизъм

Нежелани реакции, свързани с венозен тромбоемболизъм, включително сериозни реакции, са възникнали в изпитването фаза 2 PACE (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за данни за тромбоемболизъм. Лечението с Iclusig трябва незабавно да се прекъсне в случай на тромбоемболизъм. Преценката на съотношението полза/риск трябва да ръководи решението за подновяване на терапията с Iclusig (вж. точки 4.2 и 4.8).

Венозни оклузии на ретината, свързани в някои случаи с трайно зрително нарушение или загуба на зрението, са възниквали при пациенти, лекувани с Iclusig. При поява на намалено или замъглено зрение трябва да се проведе офталмологично изследване (включително фундоскопия).

Хипертония

Наличието на хипертония може да допринесе за риск от артериални тромботични събития, включително стеноза на бъбречната артерия. По време на лечение с Iclusig кръвното налягане трябва да се наблюдава и контролира на всяко посещение в клиниката, а хипертонията трябва да се лекува до нормални стойности на кръвното налягане. Лечението с Iclusig трябва временно да се прекъсне, ако хипертонията не е с добър медикаментозен контрол (вж. точка 4.2).

В случай на значително влошаваща се, лабилна или резистентна на лечение хипертония трябва да се прекъсне лечението и да се обмисли изследване във връзка със стеноза на бъбречната артерия.

Хипертония, свързана с лечението (включително хипертонична криза), е възниквала при пациенти, лекувани с Iclusig. При пациентите може да има нужда от спешна клинична интервенция за хипертония, свързана с обърканост, главоболие, болка в гърдите или задух.

Аневризми и артериални дисекации

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекации. Преди започването на лечение с Iclusig трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Застойна сърдечна недостатъчност

При пациенти, лекувани с Iclusig, са възниквали летална и сериозна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, включително събития, свързани с предхождащи артериални оклузивни събития. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци или симптоми, насочващи към сърдечна недостатъчност, и да се лекуват според клиничните показания, включително прекъсване на Iclusig. Трябва да се обмисли прекратяване на приложението на понатиниб при пациенти, които развиват сериозна сърдечна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.8).

Панкреатит и серумна липаза

Iclusig е свързан с панкреатит. Честотата на възникване на панкреатит е по-висока в първите 2 месеца на употреба. Проверявайте серумната липаза на всеки 2 седмици за първите 2 месеца и периодически след това. Може да се наложи прекъсване на приема или намаляване на дозата. Ако повишенията на липазата се придружават от абдоминални симптоми, приемът на Iclusig трябва да се спре и пациентите да се оценят за данни за панкреатит (вж. точка 4.2). Препоръчва се повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит или злоупотреба с алкохол. Пациенти с тежка или много тежка хипертриглицеридемия трябва да бъдат лекувани по подходящ начин, за да се намали рискът от панкреатит.

Хепатотоксичност

Iclusig може да доведе до повишение на АЛАТ, АСАТ, билирубина и алкалната фосфатаза. При повечето пациенти със събитие на хепатотоксичност първото събитие е настъпило през първата година от лечението. Наблюдавана е чернодробна недостатъчност (включително с летален изход). Чернодробни функционални тестове трябва да се правят преди започване на лечението и да се наблюдават периодически, според клиничните нужди.

Кръвоизлив

При пациенти, лекувани с Iclusig, са възниквали тежки кръвоизливи, включително случаи с летален изход. Честотата на тежките събития на кръвене е била по-висока при пациенти с ФА-ХМЛ, БФ-ХМЛ и Rh+ ОЛЛ. Най-често съобщаваните събития на кръвене степен 3/4 са били стомашно-чревен кръвоизлив и субдурален хематом. Повечето хеморагични събития, но не всички, са възниквали при пациенти с тромбоцитопения степен 3/4. Трябва да се прекъсне приложението на Iclusig при серизен или тежък кръвоизлив и да се оцени състоянието.

Реактивация на хепатит В

Наблюдавана е реактивация на хепатит В при пациенти, които са хронични носители на този вирус, след като приемат BCR-ABL тирозинкиназни инхибитори. В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или летален изход.

Преди да започнат лечение с Iclusig, пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция. Преди да започнат лечение, пациентите с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване) и пациенти, които са положителни за HBV инфекция по време на лечението, трябва да бъдат консултарани със специалисти в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с Iclusig, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след края на лечението (вж. точка 4.8).

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Постмаркетингови случаи на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) се съобщават при пациенти, лекувани с Iclusig.

PRES е неврологично разстройство, което може да се прояви с признаци и симптоми като припадъци, главоболие, намалена бдителност, промяна в психичните функции, загуба на зрение и други визуални и неврологични смущения.

Ако се диагностицира, прекъснете лечението с Iclusig и възобновете лечението само след като събитието отшуми и ако ползата от продължаването на лечението превишава риска от PRES.

Взаимодействия с лекарствени продукти

Трябва да се внимава при едновременна употреба на Iclusig с умерени и силни инхибитори на CYP3A и умерени и силни индуктори на CYP3A (вж. точка 4.5).

Към едновременна употреба на понатиниб с антикоагуланти трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти, при които може да има риск от събития на кръвене (вж. „Миелосупресия“ и „Кръвоизлив“). Не са провеждани официални проучвания на понатиниб с антикоагуланти.

Удължаване на QT-интервала

Възможността за удължаване на QT-интервала при Iclusig е оценена при 39 пациенти с левкемия и не е наблюдавано клинично значимо удължаване на QT-интервала (вж. точка 5.1). Цялостно проучване по отношение на QT-интервала обаче не е провеждано. Поради това не може да бъде изключен клинично значим ефект върху QT-интервала.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Пациенти с чернодробно увреждане могат да получават препоръчителната начална доза. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Iclusig на пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Iclusig на пациенти с изчислен креатининов клирънс < 50 ml/min или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вещества, които могат да увеличат серумните концентрации на понатиниб

Инхибитори на CYP3A

Понатиниб се метаболизира чрез CYP3A4.

Едновременното приложение на единична перорална доза 15 mg Iclusig при наличието на кетоконазол (400 mg дневно), силен инхибитор на CYP3A, води до умерено увеличение на системната експозиция на понатиниб със стойности на $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} , които са съответно със 78% и 47% по-високи от стойностите, наблюдавани при самостоятелно прилагане на понатиниб.

Трябва да се внимава и трябва да се обмисли намаляване на началната доза на Iclusig на 30 mg при съпътстващо приложение и силни инхибитори на CYP3A, като кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, сакинавир, телитромицин, тролеандомицин, вориконазол и сок от грейпфрут.

Вещества, които могат да намалят серумните концентрации на понатиниб

Индуктори на CYP3A

Едновременно приложение на единична доза 45 mg Iclusig с рифампин (600 mg дневно), силен индуктор на CYP3A, при 19 здрави доброволци, намалява $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} на понатиниб съответно с 62% и 42% в сравнение със самостоятелното приложение на понатиниб.

Едновременно приложение на силни индуктори на CYP3A4, като карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и жълт кантарион с понатиниб трябва да се избягва и да се търсят алтернативи на индуктора на CYP3A4, освен ако ползата превишава възможния риск от намалена експозиция на понатиниб.

Вещества, чиито серумни концентрации могат да се променят от понатиниб

Субстрати на транспортерите

In vitro понатиниб е инхибитор на P-гр и BCRP. Поради това, понатиниб може да има потенциала да повиши плазмените концентрации на съпътстващо приложени субстрати на P-гр (напр. дигоксин, дабигатран, колхицин, правастатин) или BCRP (напр. метотрексат, розувастатин, сулфасалазин) и може да увеличи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение, когато понатиниб се прилага с тези лекарствени продукти.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал, които се лекуват с Iclusig, трябва да бъдат съветвани да не забременяват и мъже, които се лекуват с Iclusig, трябва да бъдат съветвани да не зачеват дете по време на лечението. Трябва да се използва ефективен метод за контрацепция по време на лечението. Не е известно дали понатиниб влияе върху ефективността на системните хормонални контрацептиви. Трябва да се използва друг или допълнителен метод за контрацепция.

Бременност

Липсват адекватни данни от употребата на Iclusig при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Iclusig трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Ако се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана за възможния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали Iclusig се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични и токсикологични данни не могат да изключат възможна екскреция в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Iclusig.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на понатиниб върху фертилитета при хора. При плъхове третирането с понатиниб е показало ефекти върху фертилитета при женските, а фертилитетът при мъжките животни не е бил засегнат (вж. точка 5.3). Клиничното значение на тези находки за фертилитета при хора е неизвестно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Iclusig повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Нежелани реакции като летаргия, замаяност и замъглено зрение, са свързвани с Iclusig. Поради това се препоръчва внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В изпитването фаза 2 РАСЕ (вж. точка 5.1) най-честите сериозни нежелани реакции > 2% (честота на настъпващи по време на лечението) са пневмония (7,3%), панкреатит (5,8%), болка в корема (4,7%), предсърдно мъждене (4,5%), пирексия (4,5%), инфаркт на миокарда (4,0%), периферна артериална оклузивна болест (3,8%), анемия (3,8%), стенокардия (3,3%), понижен брой тромбоцити (3,1%), фебрилна неутропения (2,9%), хипертония (2,9%), коронарна артериална болест (2,7%), застойна сърдечна недостатъчност (2,4%), мозъчносъдов инцидент (2,4%), сепсис (2,4%), целулит (2,2%), остро бъбречно увреждане (2,0%), инфекция на пикочните пътища (2,0%) и увеличена липаза (2,0%).

Сериозни артериални оклузивни нежелани реакции по отношение на съдовете на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали съответно при 10%, 7% и 9% от пациентите, лекувани с Iclusig. Сериозни венозни оклузивни реакции (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали при 5% от пациентите.

Артериални оклузивни нежелани реакции по отношение на съдовете на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали съответно при 13%, 9% и 11% от пациентите, лекувани с Iclusig. Като цяло, артериални оклузивни нежелани реакции са възникнали при 25% от пациентите, лекувани с Iclusig от

изпитването фаза 2 RACE с проследяване най-малко 64 месеца, с възникнали при 20% от пациентите сериозни нежелани реакции. При някои пациенти е възникнал повече от един тип събитие.

Венозни тромбоемболични реакции (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали при 6% от пациентите. Честотата на тромбоемболичните събития е по-висока при пациенти с Rh+ ОЛЛ или БФ-ХМЛ в сравнение с ФА-ХМЛ или ХФ-ХМЛ. Венозните оклузивни събития не са били с летален изход.

След минимален период на проследяване от 64 месеца, честотата на нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението, е била 20% при пациенти с ХФ-ХМЛ, 11% при пациенти с ФА-ХМЛ, 15% при пациенти с БФ-ХМЛ и 9% при Rh+ ОЛЛ.

В изпитването фаза 2 OPTIC (вж. точка 5.1) с медиана на продължителността на проследяване 31,1 месеца общо оклузивни нежелани реакции на артериалните съдове са наблюдавани при 10% от пациентите, лекувани с Iclusig (коhorta на 45 mg), а сериозни нежелани реакции са настъпили при 4,3% от пациентите (коhorta на 45 mg). Артериални оклузивни нежелани реакции по отношение на съдовете на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове (честоти, свързани с възникване в хода на лечението) са наблюдавани съответно при 4,3%, 2,1% и 3,2% от пациентите, лекувани с Iclusig (коhorta на 45 mg). От 94 пациенти в коhortата на 45 mg, 1 пациент е получил венозна тромбоемболична реакция.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Честотата на нежеланите реакции е изчислена на базата на 449 пациенти с ХМЛ и Rh+ОЛЛ, с експозиция на понатиниб в изпитването фаза 2 RACE. Вижте точка 5.1 за информация относно основните характеристики на участниците в изпитването. Нежеланите реакции, съобщени при всички пациенти с ХМЛ и Rh+ ОЛЛ, са изброени по системно-органи класове и по честота в Таблица 4. Категориите по честота са много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4 Нежелани реакции, наблюдавани при пациентите с ХМЛ и Rh+ ОЛЛ – по честота на настъпващи по време на лечението събития

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	инфекция на горните дихателни пътища
	Чести	пневмония, сепсис, фоликулит, целулит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	анемия, намален брой на тромбоцитите, намален брой на неутрофилите
	Чести	панцитопения, фебрилна неутропения, намален брой на левкоцитите, намален брой на лимфоцитите
Нарушения на ендокринната система	Чести	хипотиреозидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	понижен апетит
	Чести	дехидратация, задържане на течности, хипокалциемия, хипергликемия, хиперурикемия, хипофосфатемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия, намаляване на телното, хипонатриемия
	Нечести	тумор-лизис синдром

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Психични нарушения	Много чести	инсомния
Нарушения на нервната система	Много чести	главоболие, замаяност
	Чести	мозъчносъдов инцидент, мозъчен инфаркт, периферна невропатия, летаргия, мигрена, хиперестезия, хипестезия, парестезии, преходна исхемична атака
	Нечести	стеноза на мозъчни артерии, мозъчен кръвоизлив, вътречерепен кръвоизлив, синдром на постериорна обратима енцефалопатия *
Нарушения на очите	Чести	замъглено зрение, сухота в очите, периорбитален едем, едем на клепача, конюнктивит, нарушение на зрението
	Нечести	ретинална венозна тромбоза, ретинална венозна оклузия, оклузия на артерия на ретината
Сърдечни нарушения	Чести	сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, застойна сърдечна недостатъчност, коронарна артериална болест, стенокардия, перикарден излив, предсърдно мъждене, намалена фракция на изтласкване, остър коронарен синдром, предсърдно трептене
	Нечести	миокардна исхемия, сърдечен дискомфорт, исхемична кардиомиопатия, спазъм на коронарни артерии, дисфункция на лявата камера
Съдови нарушения	Много чести	хипертония
	Чести	периферна артериална оклузивна болест, периферна исхемия, стеноза на периферни артерии, интермитентна клаудикация, дълбока венозна тромбоза, топли вълни, зачервяване
	Нечести	слаба периферна циркулация, инфаркт на слезката, венозна емболия, венозна тромбоза, хипертонична криза, стеноза на бъбречната артерия
	Неизвестна	аневризми и артериални дисекации
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	диспнея, кашлица
	Чести	белодробна емболия, плеврален излив, епистаксис, дисфония, белодробна хипертония

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	Много често	болка в корема, диария, повръщане, констипация, гадене, повишена липаза
	Често	панкреатит, повишена амилаза в кръвта, гастроезофагеална рефлуксна болест, стоматит, диспепсия, раздуване на корема, дискомфорт в корема, сухота в устата, стомашен кръвоизлив
Хепатобилиарни нарушения	Много често	повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза
	Често	повишен билирубин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза
	Нечесто	хепатотоксичност, чернодробна недостатъчност, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много често	обрив, суха кожа, сърбеж
	Често	сърбящ обрив, екسفолитивен обрив, еритем, алоpecia, лющение на кожата, нощни изпотявания, хиперхидроза, петехии, екхимоза, болка по кожата, екسفолитивен дерматит, хиперкератоза, свръхпигментация на кожата
	Редки	паникулит (включително еритема нодозум)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много често	болка в костите, артралгия, миалгия, болка в крайник, болка в гърба, мускулни спазми
	Често	мускулно-скелетна болка, болка във врата, мускулно-скелетна болка в гръдния кош
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Често	еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много често	умора, астения, периферни отоци, пирексия, болка
	Често	втрисане, грипоподобно заболяване, болка в гръдния кош от несърдечен произход, инфилтрат, лицев едем

* Спонтанни съобщения от постмаркетинговия опит

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Съдова оклузия (вж. точки 4.2 и 4.4)

При пациенти, лекувани с Iclusig, е възниквала сериозна съдова оклузия, включително сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, събития, свързани с периферните съдове и венозни тромботични събития. Тези събития са се получавали при пациенти със или без сърдечносъдови рискови фактори, включително пациенти на възраст 50 години или по-малко. Нежеланите събития, свързани с артериална оклузия, са били по-често с увеличаването на възрастта и при пациенти с анамнеза за исхемия, хипертония, диабет или хиперлипидемия.

В изпитването фаза 2 PACE (вж. точка 5.1) с минимално проследяване 64 месеца артериални оклузивни нежелани реакции по отношение на съдовете на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове (честоти, свързани с възникване в хода на лечението) са наблюдавани съответно при 13%, 9% и 11% от пациентите, лекувани с Iclusig. Като цяло, артериални оклузивни нежелани реакции са наблюдавани при 25% от пациентите, лекувани с Iclusig в

изпитването фаза 2 RACE, като сериозни нежелани реакции са наблюдавани при 20% от пациентите. Някои пациенти са имали повече от един вид събитие. Медианата на времето до появата на първите сърдечн-съдови, мозъчно-съдови и периферно-съдови артериални оклузивни събития са съответно 351, 611 и 605 дни в изпитването RACE. При 6% от пациентите са наблюдавани венозни тромбоемболични реакции (честоти, свързани с възникване в хода на лечението).

В изпитването фаза 2 OPTIC (вж. точка 5.1) с медиана на продължителността на проследяване 31,1 месеца артериални оклузивни нежелани реакции по отношение на съдовете на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове (честоти, свързани с възникване в хода на лечението) са наблюдавани съответно при 4,3%, 2,1% и 3,2% от пациентите, лекувани с Iclusig (коhorta на 45 mg). Като цяло, артериални оклузивни нежелани реакции са наблюдавани при 10% от пациентите, лекувани с Iclusig (коhorta на 45 mg), като сериозни нежелани реакции са наблюдавани при 4,3% от пациентите (коhorta на 45 mg). Медианата на времето до първа поява на сърдечно-съдови, мозъчно-съдови и периферно-съдови артериални оклузивни събития е съответно 295, 379 и 23 дни в изпитването OPTIC. От 94 пациенти в OPTIC (коhorta на 45 mg), 1 пациент е получил венозна тромбоемболична реакция.

Миелосупресия

Имало е чести съобщения за миелосупресия във всички популации пациенти. Честотата на тромбоцитопения, неутропения и анемия степен 3 или 4 е била по-висока при пациенти с ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Rh+ ОЛЛ, отколкото при пациенти с ХФ-ХМЛ (вж. Таблица 5). Съобщения за миелосупресия е имало при пациенти с нормални изходни лабораторни стойности, както и при пациенти с предварително съществуващи лабораторни отклонения.

Прекъсването поради миелосупресия е нечесто (тромбоцитопения 4 %, неутропения < 1% и анемия < 1%).

Реактивация на хепатит В

Съобщена е реактивация на хепатит В във връзка с BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (TKI). В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или летален изход (вж. точка 4.4).

Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР)

Тежки кожни реакции (като синдром на Stevens-Johnson) са съобщени при някои BCR-ABL тирозин киназни инхибитори. Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават незабавно подозирани кожни реакции, особено ако са свързани с образуване на мехури, лющене на кожата, засягане на лигавиците или системни симптоми.

Таблица 5 Честота на клинично значими лабораторни отклонения степен 3/4* при $\geq 2\%$ от пациентите във всяка група по заболяване от изпитването фаза 2 (N = 449): минимален период на проследяване 64 месеца за всички лекувани в момента пациенти

Лабораторно изследване	Всички пациенти (N = 449) (%)	ХФ-ХМЛ (N = 270) (%)	ФА-ХМЛ (N = 85) (%)	БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ (N = 94) (%)
Хематология				
Тромбоцитопения (понижен брой тромбоцити)	40	35	49	46
Неутропения (понижен брой ANC)	34	23	52	52
Левкопения (понижен брой WBC)	25	12	37	53
Анемия (понижен Hgb)	20	8	31	46
Лимфопения	17	10	25	28
Биохимия				
Повишена липаза	14	14	13	14
Понижен фосфор	10	10	13	9
Повишена глюкоза	7	8	13	1
Повишена АЛАТ	6	4	8	7
Понижен натрий	5	6	6	2
Повишена АСАТ	4	3	5	3
Повишена амилаза	4	4	4	3
Понижен калий	2	< 1	6	2
Повишен калий	2	2	1	3
Повишена алкална фосфатаза	2	2	4	2
Билирубин	1	< 1	2	1
Понижен калций	1	< 1	2	1
АЛАТ = аланин аминотрансфераза, ANC = абсолютен брой неутрофили, АСАТ = аспартат аминотрансфераза, Hgb = хемоглобин, WBC = брой на бели кръвни клетки. *Съобщавани с използване на общите терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции на Националния институт по ракови заболявания, версия 4.0.				

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В клиничните изпитвания е имало изолирани съобщения за непреднамерено предозиране на Iclusig. Единични дози от 165 mg и изчислени 540 mg при двама пациенти не са довели до никакви клинично значими нежелани реакции. Многократно прилагани дози от 90 mg дневно за 12 дни при един пациент са довели до пневмония, системен възпалителен отговор, предсърдно мъждене и асимптоматичен умерен перикарден излив. Лечението е било прекъснато, събитията са отшумели и приложението на Iclusig е било възобновено с доза 45 mg веднъж дневно. В случай на предозиране на Iclusig пациентът трябва да се наблюдава и да се прилага подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеин киназни инхибитори, АТС код: L01EA05

Понатиниб е мощен широкоспектърен инхибитор на BCR-ABL със структурни елементи, включително тройна връзка въглерод-въглерод, които позволяват свързване с висок афинитет към нативни BCR-ABL и мутантни форми на ABL киназата. Понатиниб инхибира тирозин киназната активност на ABL и T315I мутантни ABL със стойности на IC_{50} съответно 0,4 и 2,0 nM. В клетъчни тестове понатиниб показва преодоляване на резистентността към иматиниб, дазатиниб и нилотиниб, медирана от мутации на домейна на BCR-ABL киназа. В предклинични проучвания за мутагенеза 40 nM е концентрацията на понатиниб, определена като достатъчна за инхибиране на жизнеността на клетки, експресиращи всички тествани BCR-ABL мутантни форми с > 50% (включително T315I) и за потискане на възникването на мутантни клонове. В клетъчно базиран ускорен тест за мутагенеза не е открита мутация на BCR-ABL, която би могла да допринесе за резистентност към 40 nM понатиниб.

Понатиниб е довел до свиване на тумора и по-продължителна преживяемост при мишки, носители на тумори, експресиращи нативни или T315I мутантни BCR-ABL.

При дози, равни на или по-високи от 30 mg, плазмените стационарни най-ниски концентрации на понатиниб обичайно надвишават 21 ng/ml (40 nM). При дози, равни на или по-високи от 15 mg, 32 от 34 пациенти (94%) са демонстрирали $\geq 50\%$ редукция на CRK- подобно (CRKL) фосфорилиране, биомаркер за инхибиране на BCR-ABL, в моноклеарните клетки от периферната кръв.

Понатиниб инхибира активността на други клинично значими кинази със стойности на IC_{50} под 20 nM и е демонстрирал клетъчна активност срещу RET, FLT3 и KIT и членове на фамилията кинази FGFR, PDGFR и VEGFR.

Клинична ефикасност и безопасност

Изпитване PACE

Безопасността и ефикасността на Iclusig при пациенти с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, които са показали резистентност или непоносимост към предходеща терапия с тирозинкиназен инхибитор (TKI), са оценени в открито, международно, многоцентрово изпитване с едно рамо. При всички пациенти е прилаган 45 mg Iclusig веднъж дневно с възможност за намаляване на дозата и прекъсване на приложението, последвано от възобновяване и ново повишаване на дозата. Пациентите са причислявани към една от шест кохорти въз основа на фазата на заболяването (ХФ-ХМЛ; ФА-ХМЛ или БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ), резистентността или непоносимостта (R/I) към дазатиниб или нилотиниб, и наличието на мутацията T315I.

Резистентността при ХФ-ХМЛ е дефинирана като неуспех да се постигне или пълен хематологичен отговор (към 3-ия месец), малък цитогенетичен отговор (към 6-ия месец) или голям цитогенетичен отговор (към 12-ия месец) на лечение с дазатиниб или нилотиниб. Пациенти с ХФ-ХМЛ, при които е имало загуба на отговор или възникване на мутация в киназния домейн при липса на пълен цитогенетичен отговор или прогресия до ФА-ХМЛ или БФ-ХМЛ, в който и да било момент на лечението с дазатиниб или нилотиниб, също са считани за резистентни. Резистентността при ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ е дефинирана като неуспех да се постигне голям хематологичен отговор (ФА-ХМЛ към 3-ия месец, БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ към 1-ия месец), загуба на голям хематологичен отговор (към всеки момент), или възникване на мутация в киназния домейн при липса на голям хематологичен отговор на лечение с дазатиниб или нилотиниб.

Непоносимостта е дефинирана като прекратяване на приложението на дазатиниб или нилотиниб поради токсичност, въпреки оптималното лечение при липса на пълен цитогенетичен отговор за пациентите с ХФ-ХМЛ или голям хематологичен отговор за пациентите с ФА-ХМЛ, БФ-ХМЛ или Ph+ ОЛЛ.

Първичната крайна точка за ефикасност при ХФ-ХМЛ е голям цитогенетичен отговор (MCyR), което включва пълен и частичен цитогенетичен отговор (CCyR и PCyR) до 12 месеца. Вторичните крайни точки за ефикасност при ХФ-ХМЛ са пълен хематологичен отговор (CHR) и голям молекулярен отговор (MMR).

Първичната крайна точка за ефикасност при ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ е голям хематологичен отговор (MaHR), дефиниран като пълен хематологичен отговор (CHR) или липса на данни за левкемия (NEL). Вторичните крайни точки за ефикасност при ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ са MCyR и MMR.

За всички пациенти допълнителните вторични крайни точки за ефикасност включват: потвърден MCyR, време до отговор, продължителност на отговор, преживяемост без прогресия и обща преживяемост. Освен това са проведени *post-hoc* анализи за оценка на връзката на краткосрочните резултати за цитогенетичния (MCyR) и молекулярния (MMR) отговор с дългосрочните резултати за PFS и OS, поддържането на отговора (MCyR и MMR) след намаляване на дозата, както и за PFS и OS според статуса на артериалното оклузивно събитие.

Изпитването включва 449 пациенти, от които 444 са били подходящи за анализ: 267 пациенти с ХФ-ХМЛ (R/I кохорта: n = 203, T315I кохорта: n = 64), 83 пациенти с AP-CML (R/I кохорта: n = 65, T315I кохорта: n = 18), 62 пациенти с БФ-ХМЛ (R/I кохорта: n = 38, T315I кохорта: n = 24) и 32 с Ph+ ОЛЛ (R/I кохорта: n = 10, T315I кохорта: n = 22). Предхождащ MCyR или по-добър (MCyR, MMR или CMR) към дазатиниб или нилотиниб е постигнат само при 26% от пациентите с ХФ-ХМЛ и предхождащ MaHR или по-добър (MaHR, MCyR, MMR или CMR) е постигнат само при съответно 21% от пациентите с ФА-ХМЛ и 24% от пациентите с БФ-ХМЛ/Ph+ОЛЛ. Изходните демографски характеристики са описани в Таблица 6 по-долу.

Таблица 6 Демографски данни и характеристики на заболяването за изпитване РАСЕ

Характеристики на пациента при включване	Обща популация за безопасност N = 449
Възраст	
Медиана, години (диапазон)	59 (18 - 94)
Пол, n (%)	
Мъже	238 (53%)
Раса, n (%)	
Азиатци	59 (13%)
Чернокожи/афро-американци	25 (6%)
Бели	352 (78%)
Други	13 (3%)
Функционален статус по ECOG, n (%)	
ECOG = 0 или 1	414 (92%)
История на заболяването	
Медиана на времето от диагнозата до първата доза, години (диапазон)	6,09 (0,33 - 28,47)
Резистентност към предходна ТКІ терапия ^{a*} , n (%)	374 (88%)
Предходна ТКІ терапия – брой схеми, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
BCR-ABL мутация, открита при включване, n (%) ^b	
Няма	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)

Характеристики на пациента при включване	Обща популация за безопасност N = 449
Съпътстващи заболявания	
Хипертония	159 (35%)
Диабет	57 (13%)
Хиперхолестеролемия	100 (22%)
Анамнеза за исхемична болест на сърцето	67 (15%)
^a * от 427 пациенти, съобщаващи за предходна ТКІ терапия с дазатиниб или нилотиниб ^б От пациентите с една или повече мутации в BCR-ABL киназния домейн, открити при включването; открити са 37 уникални мутации.	

Като цяло 55% от пациентите са имали една или повече мутации в BCR-ABL киназния домейн при включване, с най-често срещани: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) и F359V (4%). При 67% от пациентите с ХФ-ХМЛ в R/I кохортата не са открити мутации при включване в проучването.

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 7, Таблица 8 и Таблица 9.

Таблица 7 Ефикасност на Iclusig при пациенти с ХМЛ в хронична фаза, при които е налице резистентност или непоносимост

	Общо (N = 267)	Резистентност или непоносимост	
		R/I кохорта (N = 203)	T315I кохорта (N = 64)
Цитогенетичен отговор			
Голям(МСуR) ^a % (95% ДИ)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Пълен (ССуR) % (95% ДИ)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Голям молекулярен отговор ^б % (95% ДИ)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
^a Първична крайна точка за кохортите с ХФ-ХМЛ е МСуR, който комбинира пълен (без откриваеми Ph+ клетки) и частичен (1% до 35% Ph+ клетки) цитогенетичен отговор. ^б Измерени в периферна кръв. Дефинира се като съотношение $\leq 0,1\%$ на BCR-ABL към ABL транскрипти по международната скала (International Scale, IS) (т.е. $\leq 0,1\%$ BCR-ABL ^{IS} ; пациентите трябва да имат транскрипт b2a2/b3a2 (p210)), в периферна кръв, измерени чрез количествена полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (qRT PCR). Дата на заключение на базата данни 06 февруари 2017 г.			

Пациенти с ХФ-ХМЛ, които са получили по-малко предходни ТКІ терапии, са постигнали по-високи цитогенетични, хематологични и молекулярни отговори. От пациентите с ХФ-ХМЛ, лекувани преди това с една, две, три или четири предходни ТКІ, съответно 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) и 58% (7/12) са постигнали МСуR при лечение с Iclusig. Медианата на интензитета на дозата е 28 mg/ден или 63% от очакваната доза 45 mg.

От пациентите с ХФ-ХМЛ, които не са имали открита мутация при включването, 49% (66/136) са постигнали МСуR.

За всяка мутация на BCR-ABL, открита при повече от един пациент с ХФ-ХМЛ при включването, след лечение с Iclusig е постигнат МСуR.

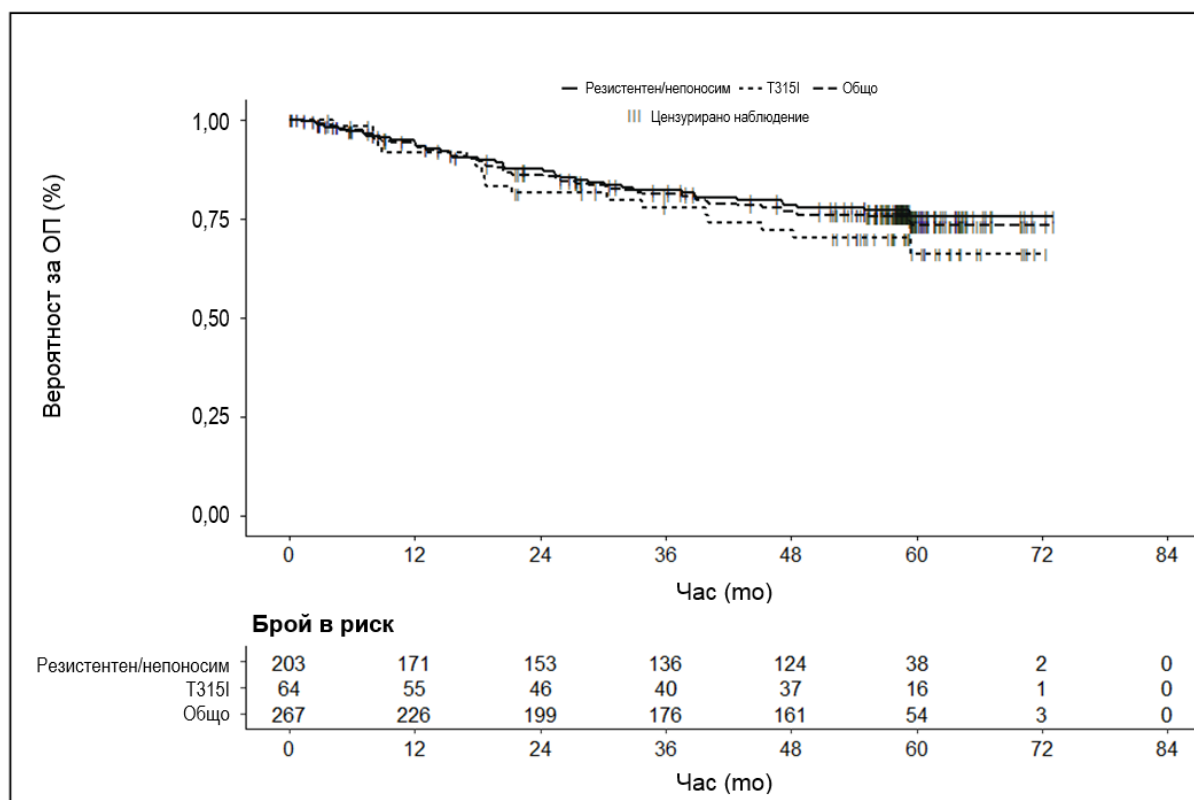
При пациенти с ХФ-ХМЛ, които са постигнали МСуR, медианата на времето до МСуR е 2,8 месеца (диапазон: 1,6 до 11,3 месеца), а при пациентите, постигнали MMR, медианата на

времето до MMR е 5,5 месеца (диапазон: 1,8 до 55,5 месеца). Към момента на актуализирано съобщаване с минимален период на проследяване 64 месеца за всички лекувани в момента пациенти, медианите на продължителност на МСyR и MMR все още не са били достигнати. Въз основа на изчисления по метода на Kaplan-Meier, 82% (95% ДИ: [74%–88%]) от пациентите с ХФ-ХМЛ (медиана на продължителност на лечението: 32,2 месеца), които са постигнали МСyR, се очаква да запазят този отговор към 48-ия месец, и 61% (95% ДИ: [51%–70%]) от пациентите с ХФ-ХМЛ, които са постигнали MMR, се очаква да запазят този отговор към 36-ия месец. Вероятността за всички пациенти с ХФ-ХМЛ, поддържащи МСyR и MMR, не се е променила допълнително, когато анализът е удължен до 5 години.

При минимален период на проследяване 64 месеца при 3,4% (9/267) от пациентите с ХФ-ХМЛ заболяването се трансформира във ФА-ХМЛ или БФ-ХМЛ.

Като цяло при пациенти с ХФ-ХМЛ (N = 267), както и при пациенти с ХФ-ХМЛ R/I кохорта А (N = 203) и Т315I кохорта В (N = 64), медианата на общата преживяемост все още не е достигната. За цялата група със заболяване ХФ-ХМЛ вероятността за оцеляване при 2, 3, 4 и 5 години се оценява съответно като 86,0%, 81,2%, 76,9% и 73,3%, както е показано на Фигура 1.

Фигура 1 – Оценка на Kaplan-Meier за общата преживяемост при популация с ХФ-ХМЛ (лекувана популация)



Пациентите с ХФ-ХМЛ, постигнали МСyR или MMR отговор в рамките на първата година от лечението имат статистически значимо подобрение на преживяемостта без прогресия (PFS) и общата преживяемост (OS) в сравнение с пациентите, които не са достигнали съответните етапи на лечението. МСyR на 3-месечния етап корелира силно и статистически значимо с PFS и OS (съответно $p < 0,0001$ и $p = 0,0006$). Статистическа значимост е постигната в корелацията на PFS и OS с МСyR на 12-месечния етап (съответно $p = 0,0001$ и $p = 0,0012$).

Таблица 8 Ефикасност на Iclusig при пациенти с ХМЛ в напреднала фаза, при които е налице резистентност или непоносимост

	ХМЛ във фаза на акселерация			ХМЛ в бластна фаза		
	Общо (N = 83)	Резистентност или непоносимост		Общо (N = 62)	Резистентност или непоносимост	
		R/I коhort а (N = 65)	T315I коhort (N = 18)		R/I коhort а (N = 38)	T315I коhort а (N = 24)
Степен на хематологичен отговор						
Голям ^a (MaHR) % (95% ДИ)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Пълен ^b (CHR) % (95% ДИ)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Голям цитогенетичен отговор^b % (95% ДИ)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a Първична крайна точка за коhortите с ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ е MaHR, който комбинира пълни хематологични отговори и липса на данни за левкемия. ^b CHR: WBC ≤ ULN на здравното заведение, ANC ≥ 1 000/mm ³ , тромбоцити ≥ 100 000/mm ³ , липса на бласти или промиелоцити в периферната кръв, бласти в костния мозък ≤ 5%, < 5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, базофили < 5% в периферната кръв, без екстрамедуларно засягане (включително липса на хепатомегалия или спленомегалия). ^c МСуR комбинира пълен (без откриваеми Ph+ клетки) и частичен (1% до 35% Ph+ клетки) цитогенетичен отговор. Дата на заключение на базата данни 06 февруари 2017 г.						

Медианата на интензитета на дозата е 32 mg/ден при пациенти в ускорената фаза на ХМЛ.

Таблица 9 Ефикасност на Iclusig при пациенти с Ph+ ОЛЛ, които са резистентни или проявяват непоносимост

	Общо (N = 32)	Резистентни или с непоносимост	
		R/I кохорта (N = 10)	T315I кохорта (N = 22)
Степен на хематологичен отговор			
Голям ^a (MaHR) % (95% ДИ)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Пълен ^b (CHR) % (95% ДИ)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Голям цитогенетичен отговор^b % (95% ДИ)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a Първична крайна точка за кохортите с ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ е MaHR, който комбинира пълни хематологични отговори и липса на данни за левкемия. ^b CHR: WBC ≤ ULN на здравното заведение, ANC ≥ 1 000/mm ³ , тромбоцити ≥ 100 000/mm ³ , липса на бласти или промиелоцити в периферната кръв, бласти в костния мозък ≤ 5%, < 5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, базофили < 5% в периферната кръв, без екстрамедуларно засягане (включително липса на хепатомегалия или спленомегалия). ^b МСyR комбинира пълен (без откриваеми Ph+ клетки) и частичен (1 % до 35 % Ph+ клетки) цитогенетичен отговор. Дата на заключение на базата данни 06 февруари 2017 г.			

Медианата на интензитета на дозата е 44 mg/ден при пациенти в бластната фаза на ХМЛ/Ph+ ОЛЛ.

Медианата на времето до MaHR при пациенти с ФА-ХМЛ, БФ-ХМЛ и Ph+ ОЛЛ е съответно 0,7 месеца (диапазон: 0,4 до 5,8 месеца), 1,0 месеца (диапазон: 0,4 до 3,7 месеца) и 0,7 месеца (диапазон: 0,4 до 5,5 месеца). Към момента на актуализираното съобщаване с минимален период на проследяване 64 месеца за всички лекувани в момента пациенти, медианата на продължителност на MaHR при пациентите с ФА-ХМЛ (медиана на продължителност на лечението: 19,4 месеца), БФ-ХМЛ (медиана на продължителност на лечението: 2,9 месеца) и Ph+ ОЛЛ (медиана на продължителност на лечението: 2,7 месеца) е изчислена съответно на 12,9 месеца (диапазон: 1,2 до 68,4 месеца), 6,0 месеца (диапазон: 1,8 до 59,6 месеца) и 3,2 месеца (диапазон: 1,8 до 12,8 месеца).

За всички пациенти в изпитването фаза 2 РАСЕ, връзката интензитет на дозата-безопасност показва, че има значително увеличаване на нежеланите събития степен ≥ 3 (сърдечна недостатъчност, артериална тромбоза, хипертония, тромбоцитопения, панкреатит, неутропения, обрив, повишение на АЛАТ, повишение на АСАТ, повишение на липазата, миелосупресия, артралгия) в дозовия диапазон от 15 до 45 mg веднъж дневно.

Заклучението от анализа на връзката интензитет на дозата-безопасност в изпитването РАСЕ фаза 2 е, че след корекция за ковариатите, общият интензитет на дозата е в значителна степен свързан с повишен риск от артериална оклузия, с коефициент на вероятност приблизително 1,6 за всеки 15 mg повишение. В допълнение, резултатите от логистичните регресионни анализи на данните от пациентите в изпитването фаза 1, предполагат връзка между системната експозиция (AUC) и възникването на артериални тромботични събития. Затова се очаква намалението на дозата да намали риска от артериални оклузивни събития, въпреки това, анализът предполага, че може да има ефект на „пренасяне“ на високите дози, които да доведе до това да трябва да минат до няколко месеца преди намалението на дозата да се прояви в намаление на риска. Други ковариати, които показват статистически значима връзка с възникването на артериални оклузивни събития в този анализ са анамнезата за исхемия и възрастта.

Намаляване на дозата при пациенти с ХФ-ХМЛ

В изпитването фаза 2 PACE е препоръчано намаляване на дозата след нежелани събития. В това изпитване са въведени допълнителни препоръки за проспективно намаляване на дозата при всички пациенти с ХФ-ХМЛ при липса на нежелани събития, с цел намаляване на риска от артериални оклузивни събития.

При минимален период на проследяване 48 месеца и приблизително 2 години след препоръката за проспективно намаляване на дозата е имало 110 лекувани пациенти с ХФ-ХМЛ. Съобщено е, че по-голямата част от тези лекувани пациенти (82/110 пациенти; 75%) са получили 15 mg при последното прилагане, докато 24/110 пациенти (22%) са получили 30 mg, а 4/110 (4%) са получили 45 mg. В края на проучването (минимален период на проследяване от 64 месеца и повече от 3 години след препоръката за проспективно намаляване на дозата) е имало 99 лекувани пациенти с ХФ-ХМЛ и 77 (78%) от тези пациенти са получили 15 mg като последна доза от проучването.

Безопасност

В изпитването фаза 2 PACE, 86 пациенти с ХФ-ХМЛ са постигнали МСyR при доза 45 mg, 45 пациенти с ХФ-ХМЛ са постигнали МСyR след намаляване на дозата до 30 mg, най-вече поради нежелани събития.

Артериални оклузивни събития са възникнали при 44 от тези 131 пациенти. Повечето от тези събития са възникнали при дозата, при която пациентът е постигнал МСyR; по-малко събития са възникнали след намаляване на дозата.

Таблица 10 Артериални оклузивни първи нежелани събития при пациенти с ХФ-ХМЛ, които са постигнали МСyR при доза 45 mg или 30 mg (екстракция на данни от 7 април 2014 г.)

	Най-скорошна доза при възникване на първо съдово оклузивно събитие		
	45 mg	30 mg	15 mg
Постигнали МСyR при 45 mg (N = 86)	19	6	0
Постигнали МСyR при 30 mg (N = 45)	1	13	5

Медианата на времето до настъпване на първите оклузивни събития по отношение на артериалните съдове на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове е съответно 351, 611 и 605 дни. Когато е направена корекция за експозиция, честотата на първите оклузивни събития по отношение на артериалните съдове е била най-висока в първите две години от проследяването и спада с намаляването на интензитета на дневната доза (след препоръката за проспективно намаляване на дозата). Фактори, различни от дозата, също могат да допринасят за този риск от артериална оклузия.

Ефикасност

Налични са данни от изпитването фаза 2 PACE за поддържането на отговор (МСyR и MMR) при всички пациенти с ХФ-ХМЛ, при които има намаляване на дозата по каквато и да било причина. В таблица 10 са показани тези данни за пациенти, които са постигнали МСyR и MMR при 45 mg; подобни данни са налични за пациенти, които са постигнали МСyR и MMR при 30 mg.

Повечето пациенти, при които има намаляване на дозата, са поддържали отговор (МСyR и MMR) за цялата продължителност на наличното към момента проследяване. Определен процент от пациентите не са имали никакво намаляване на дозата въз основа на индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

Таблица 11 Поддържане на отговор при пациенти с ХФ-ХМЛ, които са постигнали МСyR или MMR при доза 45 mg (данни, извлечени на 6 февруари 2017 г.)

	Постигнали МСyR при 45 mg (N = 86)		Постигнали MMR при 45 mg (N = 63)	
	Брой пациенти	Поддържан МСyR	Брой пациенти	Поддържан MMR
Без намаляване на дозата	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Намаляване на дозата само до 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 месеца намаление на 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 месеца намаление на 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 месеца намаление на 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18 месеца намаление на 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 месеца намаление на 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 месеца намаление на 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Каквото и да било намаляване на дозата до 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 месеца намаление на 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 месеца намаление на 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12 месеца намаление на 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18 месеца намаление на 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ 24 месеца намаление на 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 месеца намаление на 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

Антилевкемичната активност на Iclusig е оценена и в проучване фаза 1 с повишаване на дозата, което включва 65 пациенти с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ; проучването е завършено. От 43 пациенти с ХФ-ХМЛ, 31 пациенти с ХФ-ХМЛ са постигнали МСyR с медиана на продължителност на проследяване 55,5 месеца (диапазон: 1,7 до 91,4 месеца). Към момента на съобщаване 25 пациенти с ХФ-ХМЛ са били с МСyR (не е достигната медианата на продължителност на МСyR).

Отворено, рандомизирано изпитване фаза 2 OPTIC

Безопасността и ефикасността на Iclusig са оценени в изпитването фаза 2 OPTIC – изпитване за оптимизиране на дозата. Подходящите пациенти са в хронична фаза на ХМЛ, като заболяването им се е считало за резистентно към предходни лечения най-малко с 2 киназни инхибитора или са имали T315I мутация. Резистентността в хроничната фаза на ХМЛ по време на предходно лечение с киназен инхибитор се дефинира като неуспех в постигането на пълен хематологичен отговор (до 3 месеца), незначителен цитогенетичен отговор (до 6 месеца) или голям цитогенетичен отговор (до 12 месеца), или развитие на нова мутация в BCR-ABL1 киназния домейн или нова еволюция на клона. Пациентите е трябвало да имат > 1% BCR-ABL1^{IS} (чрез полимеразна верижна реакция в реално време) при включване в изпитването. Пациентите са получили една от трите начални дози: 45 mg перорално веднъж дневно, 30 mg перорално веднъж дневно или 15 mg перорално веднъж дневно. Пациентите, които са получили начална доза 45 mg или 30 mg, са имали задължително намаляване на дозата до 15 mg веднъж дневно при постигане на ≤ 1% BCR-ABL1^{IS}. Първичната крайна точка за ефикасност е молекулярен отговор, на базата на постигането на ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} след 12 месеца. Всички пациенти достигат 12-месечната времева точка (първична крайна точка) до крайната дата на първичния анализ. Медианата на продължителността на проследяването за кохортата на 45 mg (n = 94) е 31,1 месеца (95% CI: 24,1; 36,0). По-долу са описани само резултатите за ефикасност при препоръчителната начална доза 45 mg. Общо 282 пациента са получили Iclusig: 94 са получили начална доза 45 mg, 94 са получили начална доза 30 mg, а 94 са получили начална доза 15 mg. Изходните демографски характеристики са описани в Таблица 12 за пациенти, които са получили начална доза 45 mg.

Таблица 12 Демографски характеристики и характеристики на заболяването за изпитването OPTIC

<u>Характеристики на пациента при включването</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (n = 94)
Възраст	
Медиана, години (диапазон)	46 (19 до 81)
Пол, n (%)	
Мъж	50 (53%)
Раса, n (%)	
Бял	73 (78%)
От азиатски произход	16 (17%)
Друга/неизвестна	4 (4%)
Чернокож или афроамериканец	1 (1%)
Статус на състоянието по ECOG, Брой (%)	
ECOG 0 или 1	93 (99%)
Анамнеза на заболяването	
Медиана на времето от диагнозата до първата доза, години (диапазон)	5,5 (1 до 21)
Резистентен на предишна терапия с киназен инхибитор, n (%)	92 (98%)
Наличие на една или повече мутации на BCR-ABL киназен домейн, n (%)	41 (44%)
Брой предишни киназени инхибитори, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
T315I мутация на изходно ниво	25 (27%)
Съпътстващи заболявания	
Хипертония	29 (31%)
Диабет	5 (5%)
Хиперхолестеролемия	3 (3%)
Анамнеза на исхемична болест на сърцето	3 (3%)

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 13.

Първичната крайна точка е достигната при пациенти, получили начална доза 45 mg.

Като цяло, 44% от пациентите са имали една или повече мутации на BCR-ABL киназен домейн при включване в проучването, като най-честата е T315I (27%). Анализът по подгрупи на база на изходния статус на мутацията T315I, показва сходни нива от ≤ 1% BCR-ABL^{IS} на 2-ия месец при пациенти със и без T315I T315I (вж. Таблица 13 по-долу). Не са открити мутации при включване в проучването на 54% от пациентите, които са получили началната доза 45 mg.

При минимално време на проследяване две години на пациентите в хронична фаза на ХМЛ, процентът на пациентите, претърпели трансформация на заболяването си към ускорена фаза на ХМЛ или бластна фаза на ХМЛ, е съответно 10,6% и 3,2%.

Таблица 13 Резултати за ефикасност при пациенти в хронична фаза на ХМЛ, които са получили Iclusig при начална доза 45 mg в изпитването фаза 2 OPTIC

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)^(a)
Молекулярен отговор на 12-ия месец^(b)	
Общ процент $\leq 1\%$ BCR-ABL1 ^{IS} % (n/N) (98,3% CI) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Пациенти с T315I мутация % (n/N) (95% CI)	44% (11/25) (24%, 65%)
Пациенти без T315I мутация % (n/N) (95% CI)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Цитогенетичен отговор на 12-ия месец	
Голям цитогенетичен отговор (MCyR) ^(e) % (n/N) (95% CI)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
Пациенти с T315I мутация % (n/N) (95% CI)	52% (13/25) (31%, 72%)
Пациенти без T315I мутация % (n/N) (95% CI)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) ITT популация (N = 93), дефинирана като пациенти, които имат b2a2/b3a2 BCR ABL1 транскрипти.

^(b) Първичната крайна точка е $\leq 1\%$ честота на BCR-ABL1^{IS} след 12 месеца. Определя се като $\leq 1\%$ съотношение на BCR ABL към ABL транскрипти по международната скала (IS) (т.е. $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}; пациентите трябва да имат транскрипт b2a2/b3a2 (p210) в периферна кръв, измерено чрез количествена полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (qRT PCR).

^(c) 98,3% CI се изчислява с помощта на точен биномен метод (Clopper-Pearson).

^(d) От 93 пациенти, двама пациенти не са имали изходна оценка на мутацията и са изключени от отчитане на отговора чрез анализ на мутацията.

^(e) Вторичната крайна точка е голям цитогенетичен отговор (MCyR) след 12 месеца, който комбинира както пълен (без откриваеми Ph⁺ клетки), така и частичен (1% до 35% Ph⁺ клетки в най-малко 20 метафази) цитогенетични отговор.

^(f) Анализът се основава на ITT цитогенетична популация (N = 91), дефинирана като пациенти, които са имали цитогенетична оценка на изходно ниво с най-малко 20 изследвани метафази. Един пациент, който е имал пълен цитогенетичен отговор на изходно ниво, е изключен от анализа.

^(g) От 91 пациенти, един пациент не е имал оценка на мутацията на изходното ниво и е изключен от отчитане на отговора чрез анализ на мутацията.

Вторичните крайни точки за ефикасност включват пълен цитогенетичен отговор (CCyR) след 12 месеца, голям молекулярен отговор (MMR) след 12 и 24 месеца, пълен хематологичен отговор след 3 месеца, време до отговор, продължителност на отговора, поддържане на отговора, преживяемост без прогресия (ПБП) и обща преживяемост (ОП). В допълнение, допълнителната оценка включва степента на молекулярен отговор при всяко посещение на пациент на интервали от 3 месеца в продължение на 36 месеца въз основа на постигането на $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}.

- На 12-ия месец 34% (31/91) и 17% (16/93) от пациентите са постигнали съответно CCyR и MMR. На 24-ия месец 24% (18/75) от пациентите са постигнали MMR. Медианата на продължителността на MMR все още не е достигната.
- Медианата на продължителността на лечението с понатиниб е 21 месеца.
- От 45 пациенти, които са имали намаляване на дозата след постигане на $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}, 28 пациента (62%) са поддържали отговора си при намалената доза в продължение на минимум 90 дни. От 28 пациенти, 18 пациенти (64%) са поддържали отговора в продължение на минимум една година. Медианата на продължителността на отговора (MR2) не е достигната. Вероятността за поддържане на MR2 след 12 месеца и след 24 месеца е съответно 79,13% и 73,17%.

- Степента на молекулярен отговор (измерена чрез постигане на $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}) след 12 месеца е по-ниска сред пациентите, които са получавали предходно лечение с ≤ 2 инхибитори на тирозин киназата (TKI) в сравнение с пациенти, които са получавали предходно лечение с ≥ 3 TKI (40% спрямо 48%, съответно).

Сърдечна електрофизиология

Потенциалът на Iclusig да причинява удължаване на QT-интервала е оценен при 39 пациенти с левкемия, които са получили по 30 mg, 45 mg или 60 mg Iclusig веднъж дневно. Серийни трикратни ЕКГ са регистрирани на изходно ниво и при стационарно състояние с цел оценяване на ефекта на понатиниб върху QT-интервала. В проучването не са открити клинично значими промени в средния QTc-интервал (т.е. > 20 ms) от изходното ниво. Освен това фармакокинетичните-фармакодинамични модели не показват връзка експозиция-ефект, с изчислена средна промяна на QTcF 6,4 ms (горен доверителен интервал $-0,9$ ms) при $C_{\max}$ за групата на 60 mg.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Iclusig при деца от раждането до 1 година с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ. Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Iclusig при педиатрични пациенти от 1 година до 18 години с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пикови концентрации на понатиниб се наблюдават приблизително 4 часа след перорално приложение. В рамките на диапазона от клинично значими дози, оценявани при пациенти (15 mg до 60 mg), понатиниб показва дозово пропорционални повишения на $C_{\max}$ и AUC. Средно геометричните (CV %) $C_{\max}$ и AUC_(0- τ) стойности за експозицията, постигнати за понатиниб 45 mg дневно при стационарно състояние, са съответно 77 ng/ml (50%) и 1 296 ng•час/ml (48%). След прием на храна с високо и ниско съдържание на мазнини, плазмените експозиции на понатиниб ($C_{\max}$ и AUC) не са различни от тази при прием на гладно. Iclusig може да се приема със или без храна. Едновременното приложение на Iclusig с мощен инхибитор на секрецията на стомашна киселина води до малко намаление на $C_{\max}$ без намаление на AUC_{0- ∞} на понатиниб.

Разпределение

Понатиниб се свързва във висока степен ($> 99\%$) с плазмените протеини *in vitro*. Съотношението кръв/плазма за понатиниб е 0,96. Понатиниб не се измества при съпътстващо приложение на ибупрофен, нифедипин, пропранолол, салицилова киселина или варфарин. При дневни дози 45 mg, средно геометричният (CV %) привиден обем на разпределение в стационарно състояние е 1 101 l (94%), което предполага, че понатиниб се разпределя екстензивно в екстраваскуларното пространство. *In vitro* проучванията показват, че понатиниб или не е субстрат, или е слаб субстрат както на P-гр, така и на протеина на резистентност към рак на гърдата BCRP. Понатиниб не е субстрат на полипептидите OATP1B1, OATP1B3, транспортиращи човешки органични аниони и транспортера на органични катиони OCT-1.

Биотрансформация

Понатиниб се метаболизира до неактивна карбоксилна киселина чрез естерази и/или амидази и се метаболизира чрез CYP3A4 до N-десметил метаболит, който е 4 пъти по-слабо активен от понатиниб. Карбоксилната киселина и N-десметил метаболитът представляват съответно 58% и 2% от циркулиращия понатиниб.

В терапевтични серумни концентрации понатиниб не инхибира OATP1B1 или OATP1B3, OCT1 или OCT2, транспортерите на органични аниони OAT1 или OAT3 или експортната помпа за жлъчни соли (BSEP) *in vitro*. Поради това е малко вероятно да се получат клинични лекарствени взаимодействия в резултат на понатиниб-медирано инхибиране на субстратите на

тези транспортери. *In vitro* проучвания показват, че клинични лекарствени взаимодействия е малко вероятно да се получат в резултат на понатиниб-медирано инхибиране на метаболизма на субстрати на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A или CYP2D6.

Едно *in vitro* проучване с човешки хепатоцити показва, че клинични лекарствени взаимодействия е малко вероятно да се получат в резултат на понатиниб-медирана индукция на метаболизма на субстрати на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A.

Елиминиране

След единична и многократно приложена доза 45 mg Iclusig, терминалният елиминационен полуживот на понатиниб е 22 часа, а стационарно състояние обикновено се постига в рамките на 1 седмица непрекъснато приложение. При прием на доза веднъж дневно плазмената експозиция на понатиниб се повишава приблизително 1,5-кратно между първата доза и стационарното състояние. Въпреки че плазмената експозиция на понатиниб се повишава до нива на стационарно състояние при непрекъснато приложение на дози, популационният фармакокинетичен анализ предвижда ограничено повишаване на привидния клирънс след перорално приложение в рамките на първите две седмици на непрекъснато приложение на дози, което не се счита за клинично значимо. Понатиниб се елиминира основно чрез фекалиите. След единична перорална доза [¹⁴C]-маркиран понатиниб, приблизително 87% от радиоактивната доза се възстановява във фекалиите и приблизително 5% - в урината. Непромененият понатиниб представлява съответно 24% и < 1% от приложената доза във фекалиите и урината, а остатъкът от дозата са неговите метаболити.

Бъбречно увреждане

Iclusig не е проучен при пациенти с бъбречно увреждане. Бъбречната екскреция не е основен път на елиминиране на понатиниб, но възможността умерено или тежко бъбречно увреждане да повлияе на чернодробното елиминиране не е установена (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Единична доза 30 mg понатиниб е приложена на пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане и на здрави доброволци с нормална чернодробна функция. C_{max} на понатиниб е сравнима при пациенти с леко чернодробно увреждане и при здравите доброволци с нормална чернодробна функция. При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ на понатиниб са по-ниски, а плазменият елиминационен полуживот на понатиниб е по-дълъг при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане, но не клинично значимо различен от този при здрави доброволци с нормална чернодробна функция.

In vitro данните не показват разлика в свързването с плазмените протеини в проби от плазма на здрави индивиди и индивиди с чернодробно увреждане (леко, умерено и тежко). В сравнение със здрави доброволци с нормална чернодробна функция не са наблюдавани големи разлики във ФК на понатиниб при пациенти с различна степен на чернодробно увреждане. Не се налага намаляване на началната доза на Iclusig при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Iclusig на пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Iclusig не е проучван при дози над 30 mg при пациенти с чернодробно увреждане (класове A, B и C по скалата на Childs-Pugh).

Присъщи фактори, влияещи върху фармакокинетиката на понатиниб

Не са провеждани специални проучвания за оценка на ефектите на пола, възрастта, расата и телесното тегло върху фармакокинетиката на понатиниб. Интегриран популационен фармакокинетичен анализ, направен за понатиниб, предполага, че въз основа на възрастта може да се прогнозира вариабилността на привидния перорален клирънс на понатиниб (CL/F). Полът, расата и телесното тегло не са прогностични за обясняване на интериндивидуалната вариабилност на фармакокинетиката на понатиниб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Iclusig е оценен във фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност, фототоксичност и канцерогенност.

Понатиниб не показва генотоксични свойства при оценяване в стандартните *in vitro* и *in vivo* системи.

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и е възможно да имат значение за клиничната употреба са, както следва.

Изчерпване на лимфоидните органи е наблюдавано в проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и дългоопашати макаци. Ефектите са били обратими след прекратяване на лечението.

Хипер-/хипопластични промени на хондроцитите във физата са забелязани в проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове.

При плъховете са открити възпалителни промени и увеличени нива на неутрофили, моноцити, еозинофили и фибриноген в жлезите на препуциума и клитора след продължително прилагане.

В проучвания за токсичност при дългоопашати макаци са наблюдавани кожни промени под формата на крусти, хиперкератоза или еритем. В проучвания за токсичност при плъхове е наблюдавана суха лющеща се кожа.

В проучване при плъхове е наблюдаван дифузен оток на роговицата с неутрофилна клетъчна инфилтрация и хиперпластични промени в лентикуларния епител, показващи лека фототоксична реакция при животни, третирани с 5 и 10 mg/kg понатиниб.

При дългоопашати макаци са забелязани систолни сърдечни шумове без макроскопска или микроскопска корелация при отделни животни, третирани с 5 и 45 mg/kg в проучване за токсичност с единична доза и с дози 1, 2,5 и 5 mg/kg в 4-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане. Клиничното значение на тази находка не е известно.

При дългоопашати макаци са наблюдавани фоликуларна атрофия на щитовидната жлеза, най-често свързана с намаляване на нивата на Т3 и тенденция за повишени нива на TSH, в 4-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане при дългоопашати макаци.

В проучването за токсичност при многократно прилагане при дългоопашати макаци са забелязани свързани с понатиниб микроскопски находки в яйчиците (повишена фоликуларна атрезия) и тестисите (минимална дегенерация на герминативните клетки) при животни, лекувани с 5 mg/kg понатиниб.

Понатиниб при дози 3, 10 и 30 mg/kg е довел до повишаване на отделянето на урина и екскрецията на електролити и е причинил намалено изпразване на стомаха във фармакологични проучвания за безопасност при плъхове.

При плъхове е наблюдавана ембриофетална токсичност под формата на постимплантационна загуба, намалено телесно тегло на плода и множествени мекотъканни и скелетни промени при токсични за майката дози. При нетоксични за майката дози са наблюдавани и множествени мекотъканни и скелетни промени в плода.

В проучване на фертилитета при мъжки и женски плъхове, параметрите на фертилитета при женските са редуцирани при дози, съответстващи на клиничните експозиции при хора. Съобщени са данни за пре- и постимплантационна загуба при женски плъхове следователно

понатиниб може да увреди фертилитета на женските. Ефекти върху параметрите на фертилитета при мъжките плъхове не е имало. Клиничното значение на тези находки за фертилитета при хора е неизвестно.

При млади плъхове е наблюдавана смъртност, свързана с възпалителни ефекти, при животните, третиран с 3 mg/kg/ден, а при дози 0,75, 1,5 и 3 mg/kg/ден е наблюдавано намаление на наддаването на телесно тегло по време на третиране във фазата преди отбиване и ранната фаза след отбиване. Понатиниб не е повлиял неблагоприятно върху важните показатели на развитието в проучването за токсичност при ювенилни животни.

В двегодишно проучване за канцерогенност при мъжки и женски плъхове, пероралното приложение на понатиниб при дози 0,05, 0,1 и 0,2 mg/kg/ден при мъжките и при 0,2 и 0,4 mg/kg/ден при женските не е довело до никакви туморогенни ефекти. Дозата от 0,8 mg/kg/ден при женските плъхове е довела до ниво на плазмена експозиция, което обикновено е по-ниско или еквивалентно на експозицията при хора в дозовия диапазон от 15 mg до 45 mg дневно. При тази доза е наблюдавана статистически значимо повишена честота на сквамозноклетъчен карцином на главичката на клитора. Клиничното значение на тази находка при хора не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Талк

Макрогол 4000

Поли(винилов алкохол)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Бутилката съдържа един запечатан контейнер, в който е поставен сушител молекулно сито. Съхранявайте контейнера в бутилката

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Iclusig 15 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с капачки на винт, съдържащи 30, 60 или 180 филмирани таблетки, заедно с един пластмасов контейнер, в който е поставен сушител молекулно сито.

Iclusig 30 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с капачки на винт, съдържащи 30, заедно с един пластмасов контейнер, в който е поставен сушител молекулно сито.

Iclusig 45 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с капачки на винт, съдържащи 30 или 90 филмирани таблетки, заедно с един пластмасов контейнер, в който е поставен сушител молекулно сито.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Iclusig 15 mg филмирани таблетки

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg филмирани таблетки

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg филмирани таблетки

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 1 юли 2013 г.

Дата на последно подновяване: 8 февруари 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРЕНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРЕНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорени за освобождаване на партидите

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се определи оптималната начална доза Iclusig и да се характеризират безопасността и ефикасността на Iclusig след намаляване на дозата след постигане на МСуR при пациенти с ХФ-ХМЛ, ПРУ трябва да проведе проучване за определяне на дозата и да представи резултатите от него.	март 2025 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iclusig 15 mg филмирани таблетки
понатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg понатиниб (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
60 таблетки
180 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Картонена опаковка:
Не поглъщайте контейнера със сушител, който се намира в бутилката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/839/001	60 филмирани таблетки
EU/1/13/839/002	180 филмирани таблетки
EU/1/13/839/005	30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Картонена опаковка:
Iclusig 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iclusig 30 mg филмирани таблетки
понатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg понатиниб (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Картонена опаковка:

Не поглъщайте контейнера със сушител, който се намира в бутилката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/839/006 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Картонена опаковка:
Iclusig 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iclusig 45 mg филмирани таблетки
понатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg понатиниб (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
90 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Картонена опаковка:
Не поглъщайте контейнера със сушител, който се намира в бутилката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/839/003	30 филмирани таблетки
EU/1/13/839/004	90 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Картонена опаковка:
Iclusig 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Iclusig 15 mg филмирани таблетки
Iclusig 30 mg филмирани таблетки
Iclusig 45 mg филмирани таблетки
понатиниб (ponatinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Iclusig и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Iclusig
3. Как да приемате Iclusig
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Iclusig
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Iclusig и за какво се използва

Iclusig се **използва за лечение** на възрастни пациенти със следните видове **левкемия**, при които вече няма полза от лечение с други лекарства или имат определено генетично различие, известно като T315I мутация:

- хронична миелоидна левкемия (ХМЛ): рак на кръвта, свързан с твърде много абнормни бели кръвни клетки в кръвта и костния мозък (където се образуват кръвните клетки).
- остра лимфобластна левкемия, положителна за Филадельфийска хромозома (Ph+ ОЛЛ): вид левкемия, свързана с прекалено много незрели бели кръвни клетки в кръвта и кръвотворния костен мозък. При този вид левкемия, част от ДНК (генетичният материал) е пренареден и образува променена хромозома – филадельфийската хромозома.

Iclusig принадлежи към група лекарства, наречени тирозинкиназни инхибитори. При пациенти с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, промени в ДНК създават сигнал, който нарежда на организма да произвежда абнормни бели кръвни клетки. Iclusig блокира този сигнал като по този начин спира производството на тези клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Iclusig

Не приемайте Iclusig

- ако сте **алергични** към понатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Iclusig, ако имате:

- чернодробно или панкреатично заболяване или нарушена бъбречна функция. Вашият лекар може да иска да вземе допълнителни предпазни мерки.
- данни за злоупотреба с алкохол
- предходен сърдечен инфаркт или инсулт
- образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове в миналото
- стеноза на бъбречната артерия (стесняване на кръвоносните съдове на единия или на двата бъбрека) в миналото
- сърдечни проблеми, включително сърдечна недостатъчност, неравномерен сърдечен ритъм и удължен QT-интервал
- високо кръвно налягане
- или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд
- проблеми, свързани с кървене в миналото
- или някога сте имали инфекция с хепатит В. Това е така, защото Iclusig може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде със смъртен изход в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.

Вашият лекар ще направи:

- оценки на работата на сърцето Ви и състоянието на Вашите артерии и вени
- пълна кръвна картина
Това ще се повтаря на всеки 2 седмици в първите 3 месеца след започване на терапията. След това ще се прави ежемесечно или по преценка на лекаря.
- изследване на серумен белтък, наречен липаза
Серумен белтък, наречен липаза, ще се проверява на всеки 2 седмици за първите 2 месеца и периодично след това. При повишаване на липазата може да се наложи прекъсване на лечението или намаляване на дозата.
- чернодробни изследвания
Чернодробни функционални тестове ще се правят периодично, по преценка на Вашия лекар.

Съобщава се за заболяване на мозъка, наречено синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) при пациенти, лекувани с понатиниб. Симптомите могат да включват внезапно настъпване на тежко главоболие, объркване, припадъци и промени в зрението. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми по време на лечението Ви с понатиниб, тъй като това може да бъде сериозно.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 18 години, защото няма налични данни при деца.

Други лекарства и Iclusig

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Следните лекарства могат да повлияят върху или да бъдат повлияни от Iclusig:

- **кетоназол, итраконазол, вориконазол:** лекарства за гъбични инфекции;
- **индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир:** лекарства за ХИВ инфекция.
- **кларитромицин, телитромицин, тролеандомицин:** лекарства за бактериални инфекции.
- **нефазодон:** лекарство за депресия.
- **жълт кантарион:** билков продукт, използван за лечение на депресия.
- **карбамазепин:** лекарство за епилепсия, еуфорични/депресивни състояния и определени болкови състояния.

- **фенобарбитал, фенитоин:** лекарства за епилепсия.
- **рифабутин, рифампицин:** лекарства за туберкулоза или определени други инфекции.
- **дигоксин:** лекарство за сърдечна слабост.
- **дабигатран:** лекарство за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци.
- **колхицин:** лекарство за подагрозни пристъпи.
- **правастатин, розувастатин:** лекарства за намаляване на повишени нива на холестерол.
- **метотрексат:** лекарство за тежки ставни възпаления (ревматоиден артрит), рак и кожното заболяване псориазис.
- **сулфасалазин:** лекарство за тежки чревни и ревматични ставни възпаления.

Iclusig с храна и напитки

Избягвайте продукти от грейпфрут, като сок от грейпфрут.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- **Съвети за контрацепция при мъже и жени**
Жени в детеродна възраст, които се лекуват с Iclusig, не трябва да забременяват. **Мъже**, лекувани с Iclusig, не трябва да зачеват дете по време на лечение. По време на лечение трябва да се използва ефективна контрацепция.
 Използвайте Iclusig по време на бременност **само ако Вашият лекар Ви каже, че е абсолютно наложително**, тъй като съществуват потенциални рискове за плода.
- **Кърмене**
 Спрете кърменето по време на лечение с Iclusig. Не е известно дали Iclusig преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Трябва да сте особено внимателни при шофиране и работа с машини, тъй като пациентите, приемащи Iclusig може да получат зрителни нарушения, замаяност, сънливост и умора.

Iclusig съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Iclusig

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението с Iclusig трябва да бъде предписано от лекар с опит в лечението на левкемията.

Iclusig е наличен под формата на:

- 45 mg филмирани таблетки за препоръчителната доза.
- 15 mg филмирани таблетки и 30 mg филмирани таблетки, които позволяват корекции на дозата.

Препоръчителната начална доза е една филмирана таблетка от 45 mg веднъж дневно.

Вашият лекар може да намали дозата Ви или да Ви каже временно да спрете да приемате Iclusig, ако:

- е постигнато достатъчно повлияване от лечението.

- броят на белите кръвни клетки, наречени неутрофили, намалее.
- броят на тромбоцитите в кръвта намалее.
- възникне тежка нежелана реакция, която не засяга кръвта
 - възпаление на панкреаса.
 - повишени нива на серумните белтъци липаза или амилаза.
- развие проблеми със сърцето или кръвоносните съдове.
- имате чернодробно нарушение.

Употребата на Iclusig може да се възобнови със същата доза или с намалена доза след отшумяване или постигане на контрол над събитието. Вашият лекар ще оценява редовно как се повлияват от лечението.

Начин на приложение

Поглъщайте таблетките цели, с чаша вода. Таблетките могат да се приемат със или без храна. Не разчупвайте и не разтваряйте таблетките.

Не поглъщайте контейнера със сушител, който се намира в бутилката.

Продължителност на употреба

Непременно приемайте Iclusig ежедневно за периода, за който Ви е предписано. Това е дългосрочно лечение.

Ако сте приели повече от необходимата доза Iclusig

Говорете веднага с Вашия лекар, ако това се случи.

Ако сте пропуснали да приемете Iclusig

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Вземете следващата си доза в редовното време.

Ако сте спрели приема на Iclusig

Не спирайте да приемате Iclusig без разрешението на Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При пациентите на възраст 65 и повече години е по-вероятно да възникнат нежелани реакции.

Потърсете медицинска помощ веднага, ако получите някоя от **следните сериозни** нежелани реакции.

Ако се получат резултати от кръвните изследвания с отклонения от нормата, трябва незабавно да се свържете с лекар.

Сериозни нежелани реакции (чести: могат да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция на белите дробове (може да причини затруднения в дишането)

- възпаление на панкреаса. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако развиете възпаление на панкреаса. Симптомите са силна болка в стомаха и гърба.
- повишена температура, често с други симптоми на инфекция, вследствие на намален брой бели кръвни клетки
- сърдечен инфаркт (симптомите включват: внезапно усещане за ускорен сърдечен ритъм, болка в гърдите, задух)
- промени в кръвните нива:
 - намален брой червени кръвни клетки (симптомите включват: слабост, замаяност, умора)
 - намален брой тромбоцити в кръвта (симптомите включват: повишена тенденция за кървене или образуване на синини)
 - намален брой бели кръвни клетки, наречени неутрофили (симптомите включват: повишена тенденция за инфекции)
 - повишено ниво на серумен белтък, известен като липаза
- нарушение на сърдечния ритъм, неравномерен пулс
- сърдечна недостатъчност (симптомите включват: слабост, умора, подуване на краката)
- неприятно усещане за натиск, тежест, стягане или болка в центъра на гръдния кош (стенокардия) и болка в гръдния кош, която не е свързана със сърцето
- високо кръвно налягане
- стесняване на артериалните съдове в мозъка
- проблеми с кръвоносните съдове в сърдечния мускул
- инфекция на кръвта
- подута или зачервена област от кожата, която се усеща като гореща и болезнена (целулит)
- дехидратация
- затруднения в дишането
- течност в гръдния кош (може да причини затруднения в дишането)
- диария
- кръвен съсирек в дълбока вена, внезапно запушване на вена, кръвен съсирек в кръвоносен съд в белия дроб (симптомите включват: топли вълни, зачервяване, зачервяване на лицето, затруднения в дишането)
- инсулт (симптомите включват: затруднен говор или движение, сънливост, мигрена, абнормни усещания)
- проблеми с кръвообръщението (симптомите включват: болка в краката или ръцете, студенина в крайниците)
- кръвен съсирек в главните артерии, пренасящи кръв към главата или шията (сънната артерия)
- запек
- намаляване на натрия в кръвта
- повишена тенденция за кървене или образуване на синини

Други възможни нежелани реакции, които могат да възникнат със следните честоти, са:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекция на горните дихателни пътища (може да причини затруднения в дишането)
- намален апетит
- безсъние
- главоболие, замаяност
- кашлица
- диария, повръщане, гадене
- повишени нива в кръвта на някои чернодробни ензими, наречени:
 - аланин аминотрансфераза
 - аспартат аминотрансфераза
- обрив, суха кожа, сърбеж
- болка в костите, ставите, болка в мускулите, ръцете или краката, мускулни спазми
- умора, натрупване на течност в ръцете и/или краката, повишена температура, болка

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- възпаление на космените фоликули, подута зачервена област от кожата или под кожата, която се усеща гореща и болезнена
- намалена активност на щитовидната жлеза
- задръжка на течности
- ниски нива на калций, фосфати или калий в кръвта
- повишена кръвна захар или повишени нива на пикочна киселина в кръвта, високи стойности на масти и триглицериди в кръвта
- загуба на тегло
- микроинсулт
- неврологично нарушение в ръцете и/или краката (често причинява изтръпване и болка в ръцете и ходилата)
- летаргия, мигрена
- засилено или отслабено усещане за допир, необичайно усещане, подобно на боцкане, мравучкане и сърбеж
- замъглено зрение, сухота в очите, инфекция в окото, нарушение на зрението
- подуване на тъкани в клепачите или около очите, причинено от голямо количество течност
- сърцебиене
- болка в единия или двата крака, когато ходите или правите упражнения, която изчезва след няколко минути покой
- топли вълни, почервявяване
- кървене от носа, затруднено произнасяне на звуци, белодробна хипертония
- повишени нива в кръвта на чернодробни и панкреатични ензими:
 - амилаза
 - алкална фосфатаза
 - гама-глутамилтрансфераза
- парене зад гръдната кост, причинено от връщане на стомашни сокове, възпаление в устата, раздуване на корема или дискомфорт, или затруднено храносмилане, сухота в устата
- стомашно кървене (симптомите включват: болка в стомаха, повръщане на кръв)
- повишено ниво на билирубин в кръвта - жълтото вещество, получаващо се от разпада на кръвния пигмент (симптомите включват: тъмна, кехлибареножълта урина)
- болка в скелетната система или шията
- кожен обрив, лющене на кожата, анормално задебеляване на кожата, зачервяване, болка в кожата, промени в цвета на кожата, косопад
- подуване на лицето, причинено от прекомерно количество течност
- нощни изпотявания, повишено потене
- невъзможност за постигане или поддържане на ерекция
- втрисане, грипоподобно заболяване

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- метаболитни нарушения, причинени от разпадните продукти на умиращите ракови клетки
- кървене в мозъка
- запушване на кръвоносните съдове в окото
- проблеми със сърцето, болка в лявата страна на гръдния кош, нарушена функция на лявата сърдечна камера
- стесняване на кръвоносните съдове, слаба циркулация на кръвта, внезапно повишаване на кръвното налягане
- стеноза на бъбречна артерия (стесняване на кръвоносните съдове на единия или на двата бъбрека)
- нарушение на кръвообръщението в далака
- увреждане на черния дроб, жълтеница (симптомите включват: пожълтяване на кожата и очите)

- главоболие, объркване, припадъци и загуба на зрение, които могат да бъдат симптоми на заболяване на мозъка, известно като синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES).

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- болезнени червени бучки, болка в кожата, зачервяване на кожата (възпаление на подкожната мастна тъкан)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- рецидив (повторно активиране) на инфекция с хепатит В, когато сте имали хепатит В в миналото (инфекция на черния дроб).
- тревожни кожни обриви, включващи образуване на мехури или лющене на кожата и разпространението им по цялото тяло, включително и умора. Съобщете незабавно на Вашия лекар, ако получите тези симптоми.
- разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Iclusig

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и на картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Бутилката съдържа един запечатан пластмасов контейнер, в който е поставен сушител молекулно сито. Съхранявайте контейнера в бутилката. Не поглъщайте контейнера със сушителя.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Iclusig

- Активно вещество: понатиниб.
Всяка филмирана таблетка от 15 mg съдържа 15 mg понатиниб (като понатиниб хидрохлорид).
Всяка филмирана таблетка от 30 mg съдържа 30 mg понатиниб (като понатиниб хидрохлорид).
Всяка филмирана таблетка от 45 mg съдържа 45 mg понатиниб (като понатиниб хидрохлорид).
- Други съставки: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат, силициев диоксид (колоиден безводен), магнезиев стеарат, талк, макрогол 4000, поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171). Вижте точка 2 „Iclusig съдържа лактоза“.

Как изглежда Iclusig и какво съдържа опаковката

Iclusig филмирани таблетки са бели, кръгли и заоблени от горната и долната страна.
Iclusig 15 mg филмирани таблетки са с диаметър приблизително 6 mm с "A5" от едната страна.
Iclusig 30 mg филмирани таблетки са с диаметър приблизително 8 mm с "C7" от едната страна.
Iclusig 45 mg филмирани таблетки са с диаметър приблизително 9 mm с "AP4" от едната страна.

Iclusig се предлага в пластмасови бутилки, всяка, съдържаща един контейнер със сушител молекулно сито. Бутилките са опаковани в картонена кутия.

Бутилките с Iclusig 15 mg съдържат 30, 60 или 180 филмирани таблетки.

Бутилките с Iclusig 30 mg съдържат 30 филмирани таблетки.

Бутилките с Iclusig 45 mg съдържат 30 или 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

Производител

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.