

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iclusig 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Iclusig 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Iclusig 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Iclusig 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg ponatinibia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg laktoosimonohydraattia.

Iclusig 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg ponatinibia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg laktoosimonohydraattia.

Iclusig 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg ponatinibia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 120 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Iclusig 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Valkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 6 mm ja jonka yhdelle puolelle on kaiverrettu ”A5”.

Iclusig 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Valkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 8 mm ja jonka yhdelle puolelle on kaiverrettu ”C7”.

Iclusig 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Valkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 9 mm ja jonka yhdelle puolelle on kaiverrettu ”AP4”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Iclusig on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on

- kroonisen vaiheen, akseleraatiovaiheen tai blastivaiheen krooninen myeloinen leukemia (KML) ja jotka ovat resistenttejä dasatinibille tai nilotinibille; tai jotka eivät siedä dasatinibia tai nilotinibia eikä tämän jälkeinen imatinibihoito ole kliinisesti asianmukaista; tai joilla on T315I-mutaatio

- Philadelphia-kromosomipositivinen akuutti lymfoblastinen leukemia (Ph+ ALL) ja jotka ovat resistenttejä dasatinibille; tai jotka eivät siedä dasatinibia eikä tämän jälkeinen imatinibihoito ole kliinisesti asianmukaista; tai joilla on T315I-mutaatio.

Kardiovaskulaarisen statuksen arviointi ennen hoidon aloitusta, ks. kohta 4.2; tilanteet, joissa voidaan harkita muuta hoitoa, ks. kohta 4.4.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaa leukemiapotilaiden diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri. Hematologista tukea, kuten verihiutaleiden siirtoa ja hematopoieettisia kasvutekijöitä, voidaan käyttää kliinisesti aiheellisissa tapauksissa hoidon aikana.

Ennen ponatinibihoidon aloitusta on arvioitava potilaan kardiovaskulaarinen status, otettava myös anamneesi ja tehtävä kliininen tutkimus, ja kardiovaskulaariset riskitekijät on hoidettava aktiivisesti. Kardiovaskulaarista statusta on seurattava ja kardiovaskulaariseen riskiin vaikuttavien sairauksien lääketieteellinen ja tukihoido on optimoitava ponatinibihoidon aikana.

Annostus

Suosittelava aloitusannos on 45 mg ponatinibia kerran vuorokaudessa. Tavanomaisia annoksia (45 mg kerran vuorokaudessa) varten on saatavilla 45 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja. Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin potilaalla ei näy merkkejä taudin etenemisestä eikä sietämätöntä toksisuutta.

Hoitovastetta on seurattava normaalien kliinisten ohjeiden mukaan.

Ponatinibin käytön keskeyttämistä on harkittava, ellei täydellistä hematologista vastetta ole saavutettu 3 kuukauden (90 vuorokauden) kuluessa.

Valtimotukostapahtumien riski on todennäköisesti annoksen suuruudesta riippuvainen. Jos potilaalla on kroonisen vaiheen (CP) KML ja saavutetaan huomattava sytogeneettinen vaste (MCyR), tulee harkita Iclusig-annoksen pienentämistä 15 mg:aan. Yksilöllisessä arvioinnissa on otettava huomioon seuraavat seikat: kardiovaskulaarinen riski, ponatinibihoidon haittavaikutukset, aika, jossa vaste saavutettiin, ja BCR-ABL-transkriptien määrä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Jos annosta pienennetään, vastetta on syytä seurata tarkasti. Jos vaste menetetään, Iclusig-annos voidaan suurentaa uudestaan aiemmin siedettyyn annostukseen (30 mg tai 45 mg suun kautta kerran vuorokaudessa).

Toksisten vaikutusten hallinta

Annoksen muuttamista tai hoidon keskeyttämistä voidaan harkita hematologisen ja ei-hematologisen toksisuuden hallitsemiseksi. Jos vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, hoito on keskeytettävä.

Jos haittavaikutus korjautuu tai lievittyy, Iclusig-hoito voidaan aloittaa uudelleen ja vuorokausiannoksen suurentamista takaisin ennen haittavaikutusta käytetylle tasolle voidaan harkita, jos se on kliinisesti asianmukaista.

Saatavilla on 15 mg:n ja 30 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja 30 mg tai 15 mg kerran vuorokaudessa -annosta varten.

Myelosuppressio

Annoksen muutokset leukemiaan liittymättömän neutropenian ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) ja trombosytopenian (verihiutaleet $< 50 \times 10^9/l$) yhteydessä esitetään yhteenvetona taulukossa 1.

Taulukko 1 Annoksen muutokset myelosuppression takia

ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /l tai verihiutaleet < 50 x 10 ⁹ /l	Ensimmäinen kerta: <ul style="list-style-type: none"> Iclusigin antaminen tauotetaan ja jatketaan saman annoksen antamista, kun ANC jälleen $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleet $\geq 75 \times 10^9/l$
	Uusiutuminen 45 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none"> Iclusigin antaminen tauotetaan ja jatketaan 30 mg:n annoksella, kun ANC jälleen $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleet $\geq 75 \times 10^9/l$
	Uusiutuminen 30 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none"> Iclusigin antaminen tauotetaan ja jatketaan 15 mg:n annoksella, kun ANC jälleen $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja verihiutaleet $\geq 75 \times 10^9/l$
*ANC = absoluuttinen neutrofiilimäärä	

Valtimotukos ja laskimotromboembolia

Jos potilaalla epäilläään valtimotukostapahtumaa tai laskimotromboemboliaa, Iclusig-hoito on heti keskeytettävä. Iclusig-hoidon aloittamisesta uudelleen tapahtuman korjaututtua on päätettävä hyödyn ja riskien arvioinnin perusteella (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Korkea verenpaine saattaa lisätä valtimotukostapahtumien riskiä. Iclusig-hoito on keskeytettävä tilapäisesti, jos hypertension hoitotasapaino on lääkehoidosta huolimatta huono.

Haimatulehdus

Haimaan liittyvien haittavaikutusten yhteydessä suositeltavat muutokset esitetään yhteenvetona taulukossa 2.

Taulukko 2 Annoksen muutokset haimatulehduksen ja lipaasi-/amylaasiarvojen kohoamisen yhteydessä

Asteen 2 haimatulehdus ja/tai lipaasi-/amylaasiarvojen oireeton nousu	Iclusig-hoitoa jatketaan samalla annoksella
Pelkkä asteen 3 tai 4 oireeton lipaasi-/amylaasiarvojen kohoaminen (> 2,0 x IULN*)	Ilmeneminen 45 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none"> Iclusigin antaminen tauotetaan ja jatketaan 30 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen ≤ 1 (< 1,5 x IULN) Ilmeneminen 30 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none"> Iclusigin antaminen tauotetaan ja jatketaan 15 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen ≤ 1 (< 1,5 x IULN) Ilmeneminen 15 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none"> Harkitaan Iclusig-hoidon lopettamista
Asteen 3 haimatulehdus	Ilmeneminen 45 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none"> Iclusigin antaminen tauotetaan ja jatketaan 30 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen < 2 Ilmeneminen 30 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none"> Iclusigin antaminen tauotetaan ja jatketaan 15 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen < 2 Ilmeneminen 15 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none"> Harkitaan Iclusig-hoidon lopettamista
Asteen 4 haimatulehdus	Iclusig-hoito lopetetaan
*IULN = laitoksen viitearvon ylärajana	

Maksatoksisuus

Hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen taulukossa 3 kuvatulla tavalla saattaa olla tarpeen.

Taulukko 3 Suositellut annosmuutokset maksatoksisuuden yhteydessä

Maksan transaminaasiarvojen kohoaminen $> 3 \times \text{ULN}^*$ Aste 2, pitkittynyt (yli 7 vrk) Aste 3 tai suurempi	Ilmeneminen 45 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Iclusig-hoito tauotetaan ja maksatoimintaa seurataan• Jatketaan 30 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen ≤ 1 ($< 3 \times \text{ULN}$) tai hoitoa edeltävälle tasolle Ilmeneminen 30 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Iclusig-hoito tauotetaan ja jatketaan 15 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen ≤ 1 tai hoitoa edeltävälle tasolle Ilmeneminen 15 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Iclusig-hoito lopetetaan
ASAT- tai ALAT-arvon kohoaminen $\geq 3 \times \text{ULN}$ ja samanaikainen bilirubiiniarvon kohoaminen $> 2 \times \text{ULN}$ ja AFOS-arvon kohoaminen $< 2 \times \text{ULN}$	Iclusig-hoito lopetetaan

*ULN = laboratorioarvon viitealueen yläraja

Iäkkäät potilaat

Iclusigin kliinisessä tutkimuksessa, johon otti osaa 449 potilasta, 155 (35 %) oli ≥ 65 -vuotiaita. Alle 65-vuotiaisiin potilaisiin verrattuna vanhemmilla potilailla on todennäköisemmin haittavaikutuksia.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille voidaan antaa suositeltu aloitusannos. Varovaisuutta suositellaan, jos Iclusigia annetaan potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Erittyminen munuaisten kautta ei ole ponatinibin tärkeä eliminoitumisreitti. Iclusigia ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Potilaat, joiden arvioitu kreatiniinin puhdistuma on ≥ 50 ml/min, pystyvät todennäköisesti käyttämään Iclusigia turvallisesti ilman annoksen säätämistä. Varovaisuutta suositellaan annettaessa Iclusigia potilaille, joilla arvioitu kreatiniinin puhdistuma on < 50 ml/min tai joilla on loppuvaiheen munuaistauti.

Pediatriset potilaat

Iclusig-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Iclusig on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Tabletit on nieltävä kokonaisina. Potilaat eivät saa murskata tai liuottaa tabletteja. Iclusig voidaan ottaa ruoan kanssa tai erikseen.

Potilaita on varoitettava nielemästä pullossa olevaa kuivausainepurkkia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tärkeät haittavaikutukset

Myelosuppressio

Iclusigiin liittyy vaikeaa (Yhdysvaltain National Cancer Institute -syöpäinstituutin Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteerien aste 3 tai 4) trombosytopeniaa, neutropeniaa ja anemiaa. Asteen 3 tai 4 trombosyyttiärvon laskun, anemian tai neutropenian kehittyminen tapahtui useimmiten ensimmäisten 3 hoitokuukauden aikana. Nämä tapahtumat ovat yleisempiä potilailla, joilla on akseleraatiovaiheen KML (AP-KML) tai blastivaiheen KML (BP-KML)/Ph+ ALL, kuin potilailla,

joilla on kroonisen vaiheen KML (CP-KML). Täydellinen verenkuva on määritettävä 2 viikon välein ensimmäisen 3 kuukauden ajan ja sitten kuukausittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Myelosuppressio oli yleensä korjautuvaa ja se voitiin yleensä hoitaa keskeyttämällä Iclusig-hoito tilapäisesti tai alentamalla annosta (ks. kohta 4.2).

Valtimotukos

Iclusig-hoitoa saaneilla potilailla on todettu valtimotukoksia, kuten kuolemaan johtanut sydäninfarkti, aivohalvaus, verkkokalvon valtimotukoksia, joihin liittyy joissain tapauksissa pysyvä näön heikkeneminen tai menetys, suurten aivovaltimoiden ahtauma, vaikea ääreisverisuonisairaus, munuaisvaltimostenosi (johon liittyy paheneva, labiili tai hoitoresistentti hypertensio) ja kiireellisen revaskularisaation tarve. Näitä tapahtumia on ilmennyt sekä potilailla, joilla oli kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, että potilailla, joilla ei ollut tällaisia riskitekijöitä. Tapahtumia esiintyi myös 50-vuotiailla ja sitä nuoremmilla. Valtimotukoshaittatapahtumat olivat yleisempiä vanhemmilla potilailla ja niillä, joilla oli anamneesissa iskemia, korkea verenpaine, diabetes tai hyperlipidemia.

Valtimotukostapahtumien riski riippuu todennäköisesti annoksen suuruudesta (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Faasin 2 PACE-tutkimuksessa ilmeni haittavaikutuksena (myös vakavana haittavaikutuksena) valtimotukoksia (ks. kohta 4.8). Joillakin potilailla oli useampia eri tyyppisiä tapahtumia.

Mediaaniaika ensimmäisen kardiovaskulaarisen valtimotukostapahtuman alkamiseen oli 351 päivää, ensimmäisen aivovaltimoiden tukostapahtuman alkamiseen 611 päivää ja ensimmäisen ääreisvaltimoiden tukostapahtuman alkamiseen 605 päivää.

Iclusig-valmistetta ei pidä käyttää, jos potilaalla on ollut sydäninfarkti, aiempi revaskularisaatio tai aivohalvaus, ellei hoidosta mahdollisesti saatava hyöty ylitä siihen liittyvää riskiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Näillä potilailla on ennen ponatinibihoidon aloittamista harkittava myös muita hoitovaihtoehtoja.

Ennen ponatinibihoidon aloitusta on arvioitava potilaan kardiovaskulaarinen status, otettava myös anamneesi ja tehtävä kliininen tutkimus, ja kardiovaskulaariset riskitekijät on hoidettava aktiivisesti. Kardiovaskulaarista statusta on seurattava ja kardiovaskulaariseen riskiin vaikuttavien sairauksien lääketieteellinen ja tukihoito on optimoitava ponatinibihoidon aikana.

Potilasta on seurattava valtimotukoksen merkkien varalta, ja jos potilaalla esiintyy näön heikkenemistä tai hämärtymistä, on tehtävä silmätutkimus (mukaan lukien silmänpohjatutkimus). Valtimotukoksen sattuessa Iclusig-hoito on heti keskeytettävä. Iclusig-hoidon aloittamisesta uudelleen on päätettävä hyödyn ja riskien arvioinnin perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Laskimotromboembolia

Faasin 2 PACE-tutkimuksessa ilmeni haittavaikutuksena (myös vakavana haittavaikutuksena) laskimotromboemboliaa (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava tromboemboolian merkkien varalta. Jos tromboembolia kehittyy, Iclusig-hoito on heti keskeytettävä. Iclusig-hoidon aloittamisesta uudelleen on päätettävä hyöty-riskiarvioinnin perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Iclusig-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt verkkokalvon laskimotukoksia, joihin on joissakin tapauksissa liittynyt pysyvä näön heikkeneminen tai näön menetys. Jos näön heikkenemistä tai sumenemista esiintyy, on tehtävä silmätutkimus (mukaan lukien silmänpohjan tutkimus).

Hypertensio

Korkea verenpaine saattaa lisätä valtimotromboositapahtumien riskiä (mukaan lukien munuaisvaltimostenosi). Verenpainetta on seurattava ja hoidettava jokaisella klinikkakäynnillä Iclusig-hoidon aikana, ja verenpaine on hoidettava normaaliksi. Iclusig-hoito on keskeytettävä tilapäisesti, jos hypertension hoitotasapaino on lääkehoidosta huolimatta huono (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla ilmenee merkittävää pahenevaa, labiilia tai hoitoresistenttiä hypertensiota, hoito keskeytetään ja harkitaan potilaan arviointia munuaisvaltimostennoosin varalta.

Iclusig-hoitoa saaneilla potilailla ilmeni hoidon aikana korkeaa verenpainetta (mukaan lukien hypertensiivistä kriisiä). Nopeat kliiniset toimenpiteet saattavat olla tarpeen, jos korkeaan verenpaineeseen liittyy sekavuutta, päänsärkyä, rintakipua tai hengenahdistusta.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen Iclusig-hoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Iclusig-hoitoa saavilla potilailla on ilmennyt kuolemaan johtavaa ja vakavaa sydämen vajaatoimintaa ja vasemman kammion toimintahäiriötä sekä aiempiin verisuonitukostapahtumiin liittyviä tapahtumia. Potilaita on seurattava sydämen vajaatoiminnan oireiden ja löydösten varalta ja hoidettava kliinisen tarpeen mukaan tarvittaessa myös keskeyttämällä Iclusig-hoito. Ponatinibin käytön keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy vakava sydämen vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Haimatulehdus ja seerumin lipaasi

Iclusigiin liittyy haimatulehdusta. Haimatulehdus on yleisempää ensimmäisten kahden käyttökuukauden aikana. Tarkista seerumin lipaasi 2 viikon välein ensimmäisen 2 kuukauden ajan ja sitten määräajoin. Annostelun keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Jos kohonneisiin lipaasiarvoihin liittyy vatsavaivoja, Iclusig-hoito tauotetaan ja potilas arvioidaan haimatulehduksen merkkien varalta (ks. kohta 4.2). Valmistetta on käytettävä varovasti potilailla, joilla on ollut haimatulehdusta tai alkoholin väärinkäyttöä. Jos potilaalla on vaikea tai hyvin vaikea hypertriglyseridemia, asianmukainen hoito on tarpeen haimatulehdusriskin minimoimiseksi.

Maksatoksisuus

Iclusigin käyttäminen voi johtaa kohonneisiin ALAT-, ASAT-, bilirubiini- ja AFOS-arvoihin. Suurimmalla osalla potilaista, joille kehittyi maksatoksisuustapahtuma, ensimmäinen tapahtuma todettiin yhden vuoden sisällä hoidon aloittamisesta. Maksan vajaatoimintaa (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) on havaittu. Maksan toimintakokeet on suoritettava ennen hoidon aloitusta ja määräajoin kliinisen tarpeen mukaisesti.

Verenvuodot

Iclusig-hoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt vaikeita verenvuotoja, joista osa on johtanut kuolemaan. Vaikeita verenvuototapahtumia oli enemmän AP-KML-, BP-KML- ja Ph+ ALL -potilailla. Yleisimmin raportoidut asteen 3/4 verenvuototapahtumat olivat maha-suolikanavan verenvuoto ja kovakalvonalainen verenpurkauma. Useimmat verenvuototapahtumat, joskaan eivät kaikki, ilmenivät potilailla, joilla oli asteen 3/4 trombosytopenia. Iclusig-hoito on keskeytettävä ja potilas arvioitava vakavan tai vaikean verenvuodon varalta.

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on tapahtunut kyseisen viruksen pysyvillä kantajilla sen jälkeen, kun potilas on saanut BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjiä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa akuuttia maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan. Potilaat on testattava hepatiitti B -viruksen varalta ennen Iclusig-hoidon aloittamista. Maksasairauksien ja hepatiitti B:n hoitoon perehtyneitä asiantuntijoita on kuultava ennen hoidon aloittamista, jos potilaan hepatiitti B -serologia on positiivinen (mukaan lukien potilaat, joilla sairaus on aktiivinen) ja jos potilas saa positiivisen hepatiitti B -testituloksen hoidon aikana. Hepatiitti B -viruksen kantajia, jotka tarvitsevat Iclusig-hoitoa, on seurattava tarkasti aktiivisen hepatiitti B-infektion oireiden varalta koko hoidon ajan ja useita kuukausia hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Iclusig-hoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu markkinoilletulon jälkeen posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES).

PRES on neurologinen häiriö, jonka oireita ja merkkejä voivat olla esim. kouristuskohtaukset, päänsärky, tarkkaavaisuuden heikentyminen, psyykkisten toimintojen muutokset, näön menetys ja muut näköhäiriöt ja neurologiset häiriöt.

Jos PRES todetaan, Iclusig-hoito on keskeytettävä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen vain, kun tapahtuma on korjautunut ja jos hoidon jatkamisesta koituva hyöty ylittää PRES-riskin.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

On oltava varovainen, jos Iclusigia ja kohtalaisen voimakkaita tai voimakkaita CYP3A:n estäjiä tai kohtalaisen voimakkaita tai voimakkaita CYP3A:n indusoijia käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Ponatinibin käytössä samanaikaisesti veren hyytymistä estävien lääkkeiden kanssa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla saattaa olla verenvuototapahtumien riski (ks. ”Myelosuppressio” ja ”Verenvuodot”). Muodollisia tutkimuksia ponatinibin käytöstä hyytymistä estävien lääkkeiden kanssa ei ole tehty.

QT-ajan pidentyminen

Iclusigin mahdollista QT-aikaa pidentävää vaikutusta tutkittiin 39 leukemiapotilaassa. Mitään kliinisesti merkittävää QT-ajan pitenemistä ei havaittu (ks. kohta 5.1). Perusteellista QT-tutkimusta ei kuitenkaan ole tehty. Näin ollen kliinisesti merkittävää vaikutusta QT-aikaan ei voida sulkea pois.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille voidaan antaa suositeltu aloitusannos. Varovaisuutta suositellaan, jos Iclusigia annetaan potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta suositellaan annettaessa Iclusigia potilaille, joilla arvioitu kreatiniinin puhdistuma on < 50 ml/min tai joilla on loppuvaiheen munuaistauti (ks. kohta 4.2).

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aineet, jotka voivat suurentaa ponatinibin pitoisuutta seerumissa

CYP3A:n estäjät

Ponatinibi metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta.

Iclusigin suun kautta annettavan 15 mg kerta-annoksen antaminen yhdessä voimakkaan CYP3A:n estäjän ketokonatsolin kanssa (400 mg vuorokaudessa) sai aikaan systeemisen ponatinibialtistuksen pienehkön lisääntymisen. Ponatinibin AUC_{0-∞}- ja C_{max}-arvot olivat 78 % ja vastaavasti 47 % korkeampia kuin annettaessa ponatinibia yksinään.

On oltava varovainen ja Iclusigin aloitusannoksen pienentämistä 30 mg:aan on harkittava, jos samanaikaisesti käytetään voimakkaita CYP3A:n estäjiä, kuten klaritromysiiniä, indinaviiria, itrakonatsolia, ketokonatsolia, nefatsodonia, nelfinaviiria, ritonaviiria, sakinaviiria, telitromysiiniä, troleandomysiiniä, vorikonatsolia ja greippimehua.

Aineet, jotka voivat pienentää ponatinibin pitoisuutta seerumissa

CYP3A:ta indusoivat aineet

Kun voimakasta CYP3A:n indusoijaa rifampisiinia (600 mg vuorokaudessa) saaville terveille vapaaehtoisille tutkittaville (19 henkilöä) annettiin samanaikaisesti yksi 45 mg:n Iclusig-annos, ponatinibin AUC_{0-∞}-arvot laskivat 62 % ja C_{max}-arvot 42 % verrattuna ponatinibin antoon yksinään.

Voimakkaiden CYP3A4:n indusoiden, kuten karbamatsepiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin, rifabutiinin, rifampisiinin ja mäkikuisman, samanaikaista antoa on vältettävä. CYP3A4:n indusoidille on etsittävä vaihtoehtoja, paitsi jos niiden tuoma hyöty on merkittävämpi kuin liian vähäisen ponatinibialtistuksen mahdollinen riski.

Aineet, joiden pitoisuus seerumissa voi muuttua ponatinibin vaikutuksesta

Kuljettajaproteiinien substraattit

In vitro ponatinibi on P-gp:n ja BCRP:n estäjä. Näin ollen ponatinibi voi mahdollisesti kohottaa samaan aikaan annettujen P-gp:n substraattien (esim. digoksiini, dabigatraani, kolkisiini, pravastatiini) tai BCRP:n substraattien (esim. metotreksaatti, rosuvastatiini, sulfasalatsiini) plasmapitoisuuksia ja korostaa niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia. Huolellista kliinistä seuranta suositellaan, kun ponatinibia annetaan näiden lääkevalmisteiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Iclusig-hoitoa saavia naisia, jotka voivat ikänsä puolesta tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskautta. Iclusig-hoitoa saavia miehiä on kehoitettava välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana. Hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää. Ei ole tiedossa, heikentääkö ponatinibi systeemisten hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehokkuutta. Valmistetta saavien potilaiden on käytettävä lisäehkäisyä tai vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää.

Raskaus

Iclusigin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa riittäviä tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Iclusigia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos sitä käytetään raskauden aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön kohdistuvasta mahdollisesta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Iclusig ihmisen rintamaitoon. Saatavilla olevat farmakodynaamiset ja toksikologiset tiedot eivät sulje pois mahdollista erittymistä ihmisen rintamaitoon. Imetys tulee keskeyttää Iclusig-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ponatinibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Rotalla ponatinibihoito vaikutti naaraiden hedelmällisyyteen mutta ei urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Löydösten kliinistä merkitystä ihmisen hedelmällisyydelle ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Iclusig-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Iclusig-valmisteeseen liittyy haittavaikutuksia, kuten letargia, huimaus ja näön sumeneminen. Näin ollen suositellaan varovaisuutta ajettaessa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Faasin 2 PACE-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) yleisimmät vakavat haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli > 2 % (hoidon aikana ilmenneet tapaukset), olivat keuhkokuume (7,3 %), haimatulehdus (5,8 %), vatsakipu (4,7 %), eteisvärinä (4,5 %), kuume (4,5 %), sydäninfarkti (4,0 %), ahtauttava ääreisvaltimotauti (3,8 %), anemia (3,8 %), angina pectoris (3,3 %), verihiutalemäärän pieneneminen (3,1 %), kuumeinen neutropenia (2,9 %), hypertensio (2,9 %), sepelvaltimotauti (2,7 %), kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (2,4 %), aivoverenkiertohäiriö (2,4 %), sepsis (2,4 %), selluliitti (2,2 %), akuutti munuaisvaurio (2,0 %), virtsatieinfektio (2,0 %) ja lipaasipitoisuuden suureneminen (2,0 %).

Haittavaikutuksina esiintyi vakavia kardiovaskulaarisia valtimotukoksia 10 prosentilla, aivovaltimoiden tukoksia 7 prosentilla ja ääreisvaltimoiden tukoksia 9 prosentilla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Vakavia laskimotukoksia (hoidon aikana ilmenneet tapaukset) oli 5 prosentilla potilaista.

Haittavaikutuksina esiintyi kardiovaskulaarisia valtimotukoksia 13 prosentilla, aivovaltimoiden tukoksia 9 prosentilla ja ääreisvaltimoiden tukoksia 11 prosentilla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Kaikkiaan valtimotukoksia ilmeni haittavaikutuksina 25 prosentilla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista faasin 2 PACE-tutkimuksessa, jossa seurannan vähimmäiskesto oli 64 kk, ja vakavia haittavaikutuksia oli 20 prosentilla potilaista. Joillakin potilailla oli enemmän kuin yhdenlaisia tapahtumia.

Laskimotromboemboliaa (hoidon aikana ilmenneet tapaukset) esiintyi 6 %:lla potilaista. Tromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi Ph+ ALL- tai BP-KML--potilailla kuin AP-KML- tai CP-KML-potilailla. Mikään laskimotukostapahtuma ei johtanut kuolemaan.

Vähintään 64 kuukauden seurannan jälkeen hoidon keskeyttämiseen johtaneiden haittatapahtumien yleisyydet olivat 20 % CP-KML:ssä, 11 % AP-KML:ssä, 15 % BP-KML:ssä ja 9 % Ph+ ALL:ssa.

Faasin 2 OPTIC-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1), kun seurannan mediaanikesto oli 31,1 kk, valtimotukoksia ilmeni haittavaikutuksina kaikkiaan 10 %:lla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (45 mg:n kohortti) ja vakavia haittavaikutuksia ilmeni 4,3 %:lla potilaista (45 mg:n kohortti). Haittavaikutuksina esiintyi kardiovaskulaarisia valtimotukoksia 4,3 %:lla, aivovaltimoiden tukoksia 2,1 %:lla ja ääreisvaltimoiden tukoksia 3,2 %:lla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (45 mg:n kohortti, hoidon aikana ilmenneet tapaukset). 45 mg:n kohortin 94 potilaasta yhdelle ilmaantui laskimotromboembolia.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat tietoihin 449:ltä KML- ja Ph+ ALL -potilaalta, jotka saivat ponatinibia faasin 2 PACE-tutkimuksessa. Ks. kohdasta 5.1 tiedot tutkimuksen tutkittavien keskeisistä ominaisuuksista. Kaikilla KML- ja Ph+ ALL -potilailla raportoidut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 4 elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Yleisyyskategoriat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4 KML- ja Ph+ ALL -potilailla havaitut haittavaikutukset – esiintymistiheys perustuu hoidon aikana ilmenneiden tapahtumien ilmaantuvuuteen

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Ylähengitysteiden infektiot
	Yleinen	Keuhkokuume, sepsis, follikuliitti, selluliitti
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia, verihiutalemäärän pieneneminen, neutrofiilimäärän pieneneminen
	Yleinen	Pansytopenia, kuumeinen neutropenia, valkosolun määrän pieneneminen, lymfosyyttimäärän pieneneminen
Umpieritys	Yleinen	Hypotyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun aleneminen
	Yleinen	Nestehukka, nesteen kertyminen, hypokalsemia, hyperglykemia, hyperurikemia, hypofosfatemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia, painon lasku, hyponatremia
	Melko harvinainen	Tuumorilyysioireyhtymä
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
	Yleinen	Aivoverenkiertohäiriö, aivoinfarkti, perifeerinen neuropatia, letargia, migreeni, hyperestesia, hypestesia, parestesia, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
	Melko harvinainen	Aivovaltimon stenoosi, aivoverenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto, posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä*
Silmät	Yleinen	Näön sumeneminen, silmän kuivuminen, turvotus silmäkuopan ympärillä, silmäluomien turvotus, sidekalvotulehdus, näön huononeminen
	Melko harvinainen	Verkkokalvon laskimotromboosi, verkkokalvon laskimotukos, verkkokalvon valtimotukos
Sydän	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimotauti, angina pectoris, perikardiaalinen effuusio, eteisvärinä, ejektiofraktion pieneneminen, sepelvaltimotautikohtaus, eteislepatus
	Melko harvinainen	Sydänlihaksen iskemia, sydänvaivat, iskeeminen kardiomyopatia, sepelvaltimospasmi, vasemman kammion toimintahäiriö
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio
	Yleinen	Ahtauttava ääreisvaltimotauti, perifeerinen iskemia, ääreisvaltimoiden ahtauma, katkokävely, syvä laskimotromboosi, kuuma aalto, punastuminen
	Melko harvinainen	Huono ääreisverenkierto, pernainfarkti, laskimoembolia, laskimotromboosi, hypertensiivinen kriisi, munuaisvaltimostennoosi
	Tuntematon	Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Hengenahdistus, yskä
	Yleinen	Keuhkoembolia, pleuraeffuusio, nenäverenvuoto, dysfonia, keuhkoverenpainetauti
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu, ripuli, oksentelu, ummetus, pahoinvointi, lipaasipitoisuuden suureneminen
	Yleinen	Haimatulehdus, veren amylaasipitoisuuden suureneminen, ruokatorven refluksitauti, suutulehdus, dyspepsia, vatsan turpoaminen, epä mukava tunne vatsassa, suun kuivuminen, mahan verenvuoto
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus
	Yleinen	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, suurentunut alkalisen fosfataasin pitoisuus veressä, suurentunut gamma-glutamyyliaminiotransferaasipitoisuus
	Melko harvinainen	Maksatoksisuus, maksan vajaatoiminta, ikterus
Iho ja ihonalainen kudosis	Hyvin yleinen	Ihottuma, kuiva iho, kutina
	Yleinen	Kutiseva ihottuma, hilseilevä ihottuma, punoitus, hiustenlähtö, ihon hilseily, yöhikoilut, liikkahikoilu, petekiat, mustelma, ihon kipu, eksfoliativinen dermatiitti, hyperkeratoosi, ihon hyperpigmentaatio
	Harvinainen	Pannikuliitti (kyhmyruusu mukaan luettuna)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Luukipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, selkäkipu, lihasspasmit
	Yleinen	Lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, niskakipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus, astenia, ääreisosien turvotus, kuume, kipu
	Yleinen	Vilunväristykset, influenssan kaltainen sairaus, sydämeen liittymätön rintakipu, kyhmy antopaikassa, kasvojen turvotus

* Markkinoilletulon jälkeiset spontaanit raportit

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verisuonitukos (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Iclusig-hoitoa saaneilla potilailla on todettu vakavia verisuonitukoksia, kuten kardiovaskulaarisia ja aivo- sekä ääreisverisuonten tapahtumia ja laskimotromboositapahtumia. Näitä tapahtumia on ilmennyt sekä potilailla, joilla oli kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, että potilailla, joilla ei ollut tällaisia riskitekijöitä. Tapahtumia esiintyi myös 50-vuotiailla ja sitä nuoremmilla. Haittatapahtumat, joihin liittyi valtimotukos, olivat yleisempiä vanhemmilla potilailla ja niillä, joilla oli anamneesissa iskemia, korkea verenpaine, diabetes tai hyperlipidemia.

Faasin 2 PACE-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1), kun seurannan vähimmäiskesto oli 64 kk, haittavaikutuksina esiintyi kardiovaskulaarisia valtimotukoksia 13 %:lla, aivovaltimoiden tukoksia

9 %:lla ja ääreisvaltimoiden tukoksia 11 %:lla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Valtimotukoksia ilmeni haittavaikutuksina kaikkiaan 25 %:lla faasin 2 PACE-tutkimuksessa Iclusig-hoitoa saaneista potilaista, ja vakavia haittavaikutuksia ilmeni 20 %:lla potilaista. Joillakin potilailla ilmeni useampia eri tyyppisiä tapahtumia. PACE-tutkimuksessa mediaaniaika ensimmäiseen kardiovaskulaariseen valtimotukostapahtumaan oli 351 vrk, ensimmäiseen aivovaltimoiden tukostapahtumaan 611 vrk ja ensimmäiseen ääreisvaltimoiden tukostapahtumaan 605 vrk. Laskimotromboembolisia haittavaikutuksia ilmeni 6 %:lla potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset).

Faasin 2 OPTIC-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1), kun seurannan mediaanikesto oli 31,1 kk, haittavaikutuksina esiintyi kardiovaskulaarisia valtimotukoksia 4,3 %:lla, aivovaltimoiden tukoksia 2,1 %:lla ja ääreisvaltimoiden tukoksia 3,2 %:lla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (45 mg:n kohortti, hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Valtimotukoksia ilmeni haittavaikutuksina kaikkiaan 10 %:lla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (45 mg:n kohortti), ja vakavia haittavaikutuksia ilmeni 4,3 %:lla potilaista (45 mg:n kohortti). OPTIC-tutkimuksessa mediaaniaika ensimmäiseen kardiovaskulaariseen valtimotukostapahtumaan oli 295 vrk, ensimmäiseen aivovaltimoiden tukostapahtumaan 379 vrk ja ensimmäiseen ääreisvaltimoiden tukostapahtumaan 23 vrk. OPTIC-tutkimuksen 94 potilaasta (45 mg:n kohortti) yhdelle ilmaantui laskimotromboembolia.

Myelosuppressio

Myelosuppressiota raportoitiin yleisesti kaikissa potilasryhmissä. Asteen 3 tai 4 trombositopenian, neutropenian ja anemian yleisyys oli suurempi potilailla, joilla oli AP-KML ja BP-KML/Ph+ ALL, kuin potilailla, joilla oli CP-KML (ks. taulukko 5). Myelosuppressiota raportoitiin sekä potilailla, joilla oli normaalit lähtötilanteen laboratorioarvot, että potilailla, joiden laboratorioarvot olivat ennestään poikkeavat.

Keskeyttäminen myelosuppression johdosta oli suhteellisen harvinaista (trombositopenia 4 %, neutropenia ja anemia < 1 % kumpikin).

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on ilmoitettu BCR-ABL-tyrosiinkininaasin estäjien käytön yhteydessä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Vaikeat ihohaittavaikutukset

Joidenkin BCR-ABL-tyrosiinkininaasin estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita (kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää). Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan välittömästi epäillyistä ihoreaktioista etenkin, jos niihin liittyy rakkalamuodostusta, kesimistä, limakalvoaffisiota tai systeemisiä oireita.

Taulukko 5 Kliinisesti relevantit, asteen 3/4* laboratorioarvojen poikkeavuudet, joita esiintyi ≥ 2 %:lla potilaista missä tahansa tautiryhmässä faasin 2 tutkimuksessa (N = 449): seurannan kesto vähintään 64 kk kaikilla edelleen hoitoa saaneilla potilailla

Laboratoriokoe	Kaikki potilaat (N = 449) (%)	CP-KML (N = 270) (%)	AP-KML (N = 85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
<i>Hematologia</i>				
Trombositopenia (alentunut verihiutalearvo)	40	35	49	46
Neutropenia (ANC alentunut)	34	23	52	52
Leukopenia (valkosolumäärä alentunut)	25	12	37	53
Anemia (hemoglobiini alentunut)	20	8	31	46
Lymfopenia	17	10	25	28

Laboratoriokoe	Kaikki potilaat (N = 449) (%)	CP-KML (N = 270) (%)	AP-KML (N = 85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
Biokemialliset arvot				
Lipaasi koholla	14	14	13	14
Fosfori alentunut	10	10	13	9
Glukoosi koholla	7	8	13	1
ALAT koholla	6	4	8	7
Natrium alentunut	5	6	6	2
ASAT koholla	4	3	5	3
Amylaasi koholla	4	4	4	3
Kalium alentunut	2	< 1	6	2
Kalium koholla	2	2	1	3
Alkalinen fosfaasi koholla	2	2	4	2
Bilirubiini	1	< 1	2	1
Kalsium alentunut	1	< 1	2	1
ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ANC = absoluuttinen neutrofilimäärä, ASAT = aspartaattiaminotransferaasi. *Raportoitu käyttämällä National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteerin versiota 4.0.				

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yksittäisiä, tahattomia Iclusig-yliannostuksia. 165 mg:n ja arviolta 540 mg:n kerta-annokset kahdessa potilaassa eivät aiheuttaneet mitään kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia. 90 mg:n vuorokausiannosten toistuva käyttö 12 vuorokauden ajan sai aikaan pneumonian, systeemisen tulehdusvasteen, eteisvärinän ja oireettoman, kohtalaisen perikardiumeffuusion. Hoito keskeytettiin, tapahtumat korjautuivat ja Iclusig aloitettiin uudelleen 45 mg kerran vuorokaudessa -annoksella. Iclusig-yliannoksen yhteydessä potilasta tulee tarkkailla ja antaa asianmukaista tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EA05

Ponatinibi on voimakas kaikkien BCR-ABL-kinaasien estäjä, jonka rakenteelliset elementit, mm. hiili–hiili-kolmoissidos, mahdollistavat natiiviin BCR-ABL:ään ja ABL-kinaasin mutanttimuotoihin sitoutumisen korkealla affiniteetilla. Ponatinibi estää ABL:n ja T315I-mutantti-ABL:n tyrosiinikinaasiaktiivisuutta IC₅₀-arvoilla 0,4 nM ja vastaavasti 2,0 nM. Solukokeissa ponatinibi kykeni voittamaan BCR-ABL-kinaasidomeenin mutaatioiden välittämän resistenssin imatinibille, dasatinibille ja nilotinibille. Prekliinisissä mutageneesitutkimuksissa todettiin, että 40 nM:n ponatinibipitoisuus riitti estämään > 50 %:lla kaikkia testattuja BCR-ABL-mutantteja (T315I mukaan lukien) ilmentävien solujen elinkelpoisuutta ja estämään mutanttikloonien ilmaantumista. Solupohjaisessa nopeutetun mutageneesin kokeessa ei havaittu mitään BCR-ABL-mutaatiota, joka voisi antaa resistenssin 40 nM:n ponatinibipitoisuuksille. Ponatinibi sai aikaan kasvaimen kutistumista ja pidensi elinaikaa hiirillä, joiden kasvaimet ilmensivät natiivia tai T315I-mutantti-BCR-ABL:ää.

30 mg:n tai tätä suuremmilla annoksilla ponatinibin vakaan tilan pienimmät pitoisuudet plasmassa ylittävät tyypillisesti arvon 21 ng/ml (40 nM). 15 mg:n tai tätä suuremmilla annoksilla 32 potilaalla 34:stä (94 %:lla) todettiin, että CRKL (CRK-like) -fosforylaatio (BCR-ABL:n estymisen biomarkkeri) väheni perifeerisen veren mononukleaarisoluuissa ≥ 50 %.

Ponatinibi estää muiden kliinisesti relevanttien kinaasien aktiivisuuden (IC₅₀-arvo alle 20 nM), ja sillä on osoitettu solutason aktiivisuutta RET:iä, FLT3:a ja KIT:iä vastaan, sekä FGFR-, PDGFR- ja VEGFR-kinaasiperheiden kinaaseja vastaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

PACE-tutkimus

Iclusigin turvallisuus ja teho KML- ja Ph+ ALL -potilailla, jotka olivat resistenttejä tai intoleranteja aikaisemmalle tyrosiinikinaasin estäjähoidolle (TKI-hoidolle), arvioitiin yksiryhmäisessä, avoimessa, kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa. Kaikille potilaille annettiin 45 mg Iclusigia kerran vuorokaudessa, ja annosta voitiin pienentää ja annostelu keskeyttää, jota seurasi annostelun aloittaminen uudelleen ja annoksen koon kasvattaminen uudelleen. Potilaat määrättiin yhteen kuudesta kohortista, perustuen taudin vaiheeseen (CP-KML; AP-KML; tai BP-KML/Ph+ ALL), resistenssiin tai intoleranssiin dasatinibille tai nilotinibille (R/I) ja T315I-mutaation läsnäoloon.

Resistenssi CP-KML:ssä määriteltiin kyvyttömyydeksi saavuttaa joko täydellinen hematologinen vaste (3 kk:n kuluessa), vähäinen sytogeneettinen vaste (6 kk:n kuluessa) tai huomattava sytogeneettinen vaste (12 kk:n kuluessa) dasatinibi- tai nilotinibihoidon aikana. CP-KML-potilaita, joilla hoitovaste katosi tai joille kehittyi kinaasidomeenimutaatio täydellisen sytogeneettisen vasteen puuttuessa tai tauti eteni AP-KML:ksi tai BP-KML:ksi missä tahansa dasatinibi- tai nilotinibihoidon vaiheessa, pidettiin myös resistentteinä. Resistenssi AP-KML:ssä ja BP-KML/Ph+ ALL:ssä määriteltiin joko kyvyttömyydeksi saavuttaa huomattava hematologinen vaste (AP-KML 3 kk:n kuluessa, BP-KML/Ph+ ALL 1 kk:n kuluessa), huomattavan hematologisen vasteen katoamiseksi (milloin tahansa) tai kinaasidomeenimutaation kehittymiseksi huomattavan hematologisen vasteen puuttuessa dasatinibi- tai nilotinibihoidon aikana.

Intoleranssi määriteltiin dasatinibi- tai nilotinibihoidon keskeytymiseksi toksisuuden vuoksi optimaalisesta hoidosta huolimatta täydellisen sytogeneettisen vasteen puuttuessa CP-KML-potilailla tai huomattavan hematologisen vasteen puuttuessa AP-KML-, BP-KML- tai Ph+ ALL -potilailla.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma CP-KML:ssä oli huomattava sytogeneettinen vaste (MCyR), joka sisälsi täydelliset ja osittaiset sytogeneettiset vasteet (CCyR ja PCyR), 12 kk:een mennessä. Toissijaiset tehon päätetapahtumat CP-KML:ssä olivat täydellinen hematologinen vaste (CHR) ja huomattava molekulaarinen vaste (MMR).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma AP-KML:ssä ja BP-KML/Ph+ ALL:ssa oli huomattava hematologinen vaste (MaHR), joka määriteltiin joko täydelliseksi hematologiseksi vasteeksi (CHR) tai leukemian merkkien puuttumiseksi (NEL). Toissijaiset tehon päätetapahtumat AP-KML:ssä ja BP-KML/Ph+ ALL:ssa olivat MCyR ja MMR.

Kaikilla potilailla toissijaisia tehon lisäpätetapahtumia olivat vahvistettu MCyR, aika vasteeseen, vasteen kesto aika, elinaika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika. Lisäksi tehtiin jälkianalyysyjä, joissa arvioitiin lyhyemmän aikavälin sytogeneettisen vasteen (MCyR) ja molekulaarisen vasteen (MMR) yhteyttä pidemmän aikavälin tuloksiin eli etenemättömyysaikaan (PFS) ja kokonaiselossaolo-aikaan (OS), vasteen (MCyR ja MMR) säilymistä annoksen pienentämisen jälkeen sekä etenemättömyysaika ja kokonaiselossaoloaika suhteessa valtimotukostapahtumastatukseen.

Tutkimukseen otettiin 449 potilasta, joista 444 kelpasi analyysiin: 267 CP-KML-potilasta (R/I-kohortti: n = 203, T315I-kohortti: n = 64), 83 AP-KML-potilasta (R/I-kohortti: n = 65, T315I-kohortti: n = 18), 62 BP-KML-potilasta (R/I-kohortti: n = 38, T315I-kohortti: n = 24) ja 32 Ph+ ALL -potilasta (R/I-kohortti: n = 10, T315I-kohortti: n = 22). Vain 26 % CP-KML-potilaista oli saavuttanut aiemmin MCyR-tasoisien tai paremman vasteen (MCyR, MMR tai CMR) dasatinibille tai nilotinibille. MaHR-tasoisien tai paremman vasteen (MaHR, MCyR, MMR tai CMR) oli saavuttanut

aiemmin vain 21 % AP-KML-potilaista ja 24 % BP-KML/Ph+ALL-potilaista. Lähtötilanteen demografiset tiedot esitetään taulukossa 6 alla.

Taulukko 6 Demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet PACE-tutkimuksessa

Potilaiden ominaisuudet tutkimukseen otettaessa	Kokonaisturvallisuuspopulaatio N = 449
Ikä	
Mediaani, vuotta (vaihteluväli)	59 (18–94)
Sukupuoli, n (%)	
Mies	238 (53 %)
Rotu, n (%)	
Aasialainen	59 (13 %)
Musta/afroamerikkalainen	25 (6 %)
Valkoinen	352 (78 %)
Muu	13 (3 %)
ECOG-suorituskyky, n (%)	
ECOG = 0 tai 1	414 (92 %)
Tautihistoria	
Mediaaniaika diagnoosista ensimmäiseen annokseen, vuotta (vaihteluväli)	6,09 (0,33–28,47)
Resistentti aikaisemmalle TKI-hoidolle ^{a*} , n (%)	374 (88 %)
Aikaisempi TKI-hoito – hoito-ohjelmien lukumäärä, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	262 (58 %)
BCR-ABL-mutaatioita havaittu tutkimukseen otettaessa, n (%) ^b	
Ei mitään	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
Samanaikaiset sairaudet	
Hypertensio	159 (35 %)
Diabetes	57 (13 %)
Hyperkolesterolemia	100 (22 %)
Anamneesissa iskeeminen sydänsairaus	67 (15 %)
^{a*} 427 potilaasta, jotka raportoivat saaneensa aikaisempaa TKI-hoitoa dasatinibilla tai nilotinibilla	
^b Potilaille, joilla havaittiin yksi tai useampi BCR-ABL-kinaasidomeenimutaatio tutkimukseen otettaessa, havaittiin 37 ainutlaatuista mutaatiota.	

Yhteensä 55 %:lla potilaista oli yksi tai useampi BCR-ABL-kinaasidomeenimutaatio tutkimukseen otettaessa, ja yleisimmät mutaatiot olivat T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) ja F359V (4 %). 67 %:lla CP-KML-potilaiden R/I-kohortista ei havaittu mitään mutaatioita tutkimukseen otettaessa.

Tehokkuustulokset esitetään yhteenvedona taulukoissa 7, 8 ja 9.

Taulukko 7 Iclusigin teho resistenteissä tai intoleranteissa kroonisen vaiheen KML-potilaissa

	Kokonaismäärä (N = 267)	Resistentti tai intolerantti	
		R/I- kohortti (N = 203)	T315I- kohortti (N = 64)
Sytogeneettinen vaste			
Huomattava (MCyR) ^a % (95 % lv)	55 % (49–62)	51 % (44–58)	70 % (58–81)
Täydellinen (CCyR) % (95 % lv)	46 % (40–52)	40 % (33–47)	66 % (53–77)
Huomattava molekulaarinen vaste ^b % (95 % lv)	40 % (35–47)	35 % (28–42)	58 % (45–70)
^a Ensisijainen päätapahtuma CP-KML-kohorteissa oli MCyR, joka yhdistää sekä täydelliset (ei havaittavissa olevia Ph+-soluja) että osittaiset (1 % – 35 % Ph+-soluja) sytogeneettiset vasteet. ^b Mitattu perifeerisestä verestä. Määritelmä: BCR-ABL-transkriptien ja ABL-transkriptien suhde ≤ 0,1 % International Scale (IS) -asteikolla (ts. ≤ 0,1 % BCR-ABL ^{IS} ; potilailla oli oltava b2a2/b3a2 (p210) -transkripti) perifeerisessä veressä, mittaustapa qRT-PCR (kvantitatiivinen käänteis-transkriptaasientsyymiä hyödyntävä polymeerasiketjureaktio). Tiedonkeruu tietokannasta päättyi 6.2.2017.			

CP-KML-potilaat, jotka olivat saaneet vähemmän aikaisempia TKI-valmisteita, saivat parempia sytogeneettisiä, hematologisia ja molekulaarisia vasteita. CP-KML-potilaista, joita oli aikaisemmin hoidettu yhdellä, kahdella, kolmella tai neljällä TKI-valmisteella, vastaavasti 75 % (12/16), 68 % (66/97), 44 % (63/142) ja 58 % (7/12) sai MCyR:n saadessaan Iclusig-hoitoa. Annosintensiteetin mediaani oli 28 mg/vrk eli 63 % odotetusta 45 mg:n annoksesta.

Niistä CP-KML-potilaista, joilla ei havaittu mutaatiota tutkimukseen otettaessa, 49 % (66/136) saavutti MCyR:n.

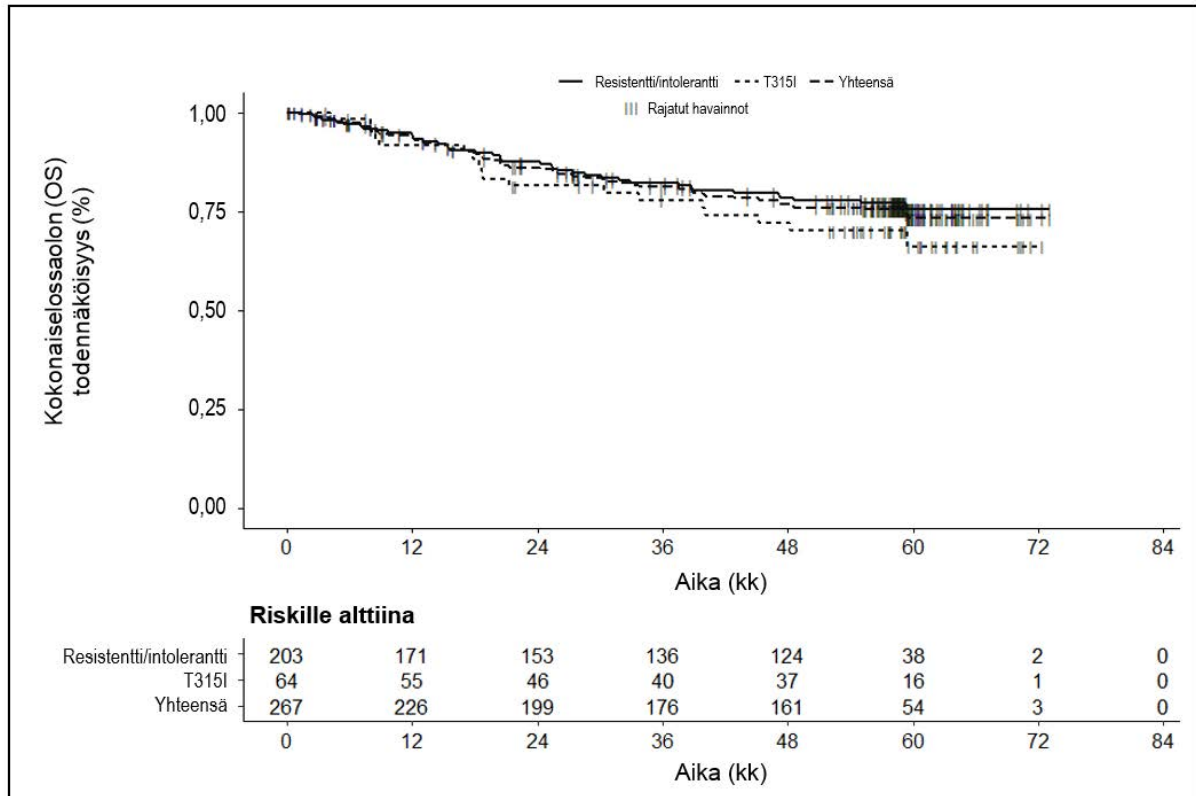
Kaikissa BCR-ABL-mutaatioissa, joita havaittiin useammassa kuin yhdessä CP-KML-potilaassa tutkimukseen otettaessa, saavutettiin MCyR-vaste Iclusig-hoidon jälkeen.

CP-KML-potilailla, jotka saavuttivat MCyR:n, mediaaniaika MCyR:iin oli 2,8 kk (vaihteluväli: 1,6–11,3 kk); potilailla, jotka saavuttivat MMR:n, mediaaniaika MMR:iin oli 5,5 kk (vaihteluväli: 1,8–55,5 kk). Raporttipäivityksen aikana, jolloin kaikkien edelleen mukana olleiden potilaiden seuranta-aika oli vähintään 64 kuukautta, MCyR:n ja MMR:n mediaanikestoajoja ei ollut vielä saavutettu. Kaplan–Meier-estimaattien perusteella ennustettiin, että 82 % (95 % lv: [74 % – 88 %]) CP-KML-potilaista (hoidon mediaanikesto 32,2 kk), jotka saavuttivat MCyR:n, säilyttää tämän vasteen 48 kuukauden kohdalla ja 61 % (95 % lv: [51 % – 70 %]) CP-KML-potilaista, jotka saavuttivat MMR:n, säilyttää tämän vasteen 36 kuukauden kohdalla. MCyR- ja MMR-vasteiden säilymistodennäköisyys kaikkien CP-KML-potilaiden kohdalla ei enää muuttunut, kun analyysi pidennettiin 5 vuoden ajalle.

Kun seurannan kesto oli vähintään 64 kk, tauti oli edennyt AP-KML- tai BP-KML-vaiheeseen 3,4 %:lla (9/267) CP-KML-potilaista.

Kokonaiselossaoloajan mediaania ei ole vielä saavutettu kaikkien CP-KML-potilaiden ryhmässä (N = 267), CP-KML-potilaiden R/I-kohortin A potilailla (N = 203) eikä T315I-kohortin B potilailla (N = 64). Koko CP-KML-ryhmässä elossaolon arvioitu todennäköisyys on 2 vuoden kohdalla 86,0 %, 3 vuoden kohdalla 81,2 %, 4 vuoden kohdalla 76,9 % ja 5 vuoden kohdalla 73,3 %, kuten kuvassa 1 esitetään.

Kuva 1 – Kokonaiselossaolon (OS) Kaplan–Meier-estimaatit CP-KML-potilailla (hoidettu populaatio)



CP-KML-potilailla, jotka saavuttivat ensimmäisen hoitovuoden aikana MCyR- tai MMR-vasteen, saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi parempi etenemättömyysaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS) kuin potilailla, joilla näitä hoitotavoitteita ei saavutettu. MCyR-vaste 3 kk kohdalla korreloi vahvasti ja tilastollisesti merkitsevästi etenemättömyysaikaan ($p < 0,0001$) ja kokonaiselossaoloaikaan ($p = 0,0006$). Etenemättömyysaika ja kokonaiselossaoloaika korreloivat tilastollisesti merkitsevästi MCyR-vasteeseen 12 kk kohdalla ($p < 0,0001$ etenemättömyysajan suhteen ja $p = 0,0012$ kokonaiselossaoloajan suhteen).

Taulukko 8 Iclusigin teho resistenteissä tai intoleranteissa KML-potilaissa, joilla oli pitkälle edennyt tauti

	Akseleraatiovaiheen KML			Blastivaiheen KML		
	Yht. (N = 83)	Resistentti tai intolerantti		Yht. (N = 62)	Resistentti tai intolerantti	
		R/I-kohortti (N = 65)	T315I-kohortti (N = 18)		R/I-kohortti (N = 38)	T315I-kohortti (N = 24)
Hematologinen vasteprosentti						
Huomattava ^a (MaHR) % (95 % lv)	57 % (45–68)	57 % (44–69)	56 % (31–79)	31 % (20–44)	32 % (18–49)	29 % (13–51)
Täydellinen ^b (CHR) % (95 % lv)	51 % (39–62)	49 % (37–62)	56 % (31–79)	21 % (12–33)	24 % (11–40)	17 % (5–37)
Huomattava sytogeneettinen vaste^c % (95 % lv)	39 % (28–50)	34 % (23–47)	56 % (31–79)	23 % (13–35)	18 % (8–34)	29 % (13–51)
^a Ensijainen päätapahtuma AP-KML- ja BP-KML-/Ph+ ALL -kohorteissa oli MaHR, joka yhdistää täydelliset hematologiset vasteet ja leukemian merkkien puuttumisen. ^b CHR: Valkosolumäärä ≤ hoitolaitoksen ULN, ANC ≥ 1 000/mm ³ , verihiutaleet ≥ 100 000/mm ³ , ei blasteja tai promyelosyyttejä perifeerisessä veressä, luuydinblastit ≤ 5 %, myelosyyttejä ja metamyelosyyttejä yhteensä < 5 % perifeerisessä veressä, basofiileja < 5 % perifeerisessä veressä, ei ekstramedullaarista affisiota (mm. ei hepatomegaliaa tai splenomegaliaa). ^c MCyR yhdistää sekä täydelliset (ei havaittavia Ph+-soluja) että osittaiset (1 % – 35 % Ph+-soluja) sytogeneettiset vasteet. Tiedonkeruu tietokannasta päättyi 6.2.2017.						

AP-KML-potilailla annosintensiteetin mediaani oli 32 mg/vrk.

Taulukko 9 Iclusigin teho resistenteissä tai intoleranteissa Ph+ ALL -potilaissa

	Yht. (N = 32)	Resistentti tai intolerantti	
		R/I- kohortti (N = 10)	T315I- kohortti (N = 22)
Hematologinen vasteprocentti			
Huomattava ^a (MaHR) % (95 % lv)	41 % (24–59)	50 % (19–81)	36 % (17–59)
Täydellinen ^b (CHR) % (95 % lv)	34 % (19–53)	40 % (12–74)	32 % (14–55)
Huomattava sytogeneettinen vaste^c % (95 % lv)	47 % (29–65)	60 % (26–88)	41 % (21–64)
^a Ensisijainen päätetapahtuma AP-KML- ja BP-KML-/Ph+ ALL -kohorteissa oli MaHR, joka yhdistää täydelliset hematologiset vasteet ja leukemian merkkien puuttumisen. ^b CHR: Valkosolumäärä ≤ hoitolaitoksen ULN, ANC ≥ 1 000/mm ³ , verihiutaleet ≥ 100 000/mm ³ , ei blasteja eikä promyelosyyttejä perifeerisessä veressä, luuydinblastit ≤ 5 %, myelosyyttejä ja metamyelosyyttejä yhteensä < 5 % perifeerisessä veressä, basofiileja < 5 % perifeerisessä veressä, ei ekstramedullaarista affisiota (mm. ei hepatomegaliaa tai splenomegaliaa). ^c MCyR yhdistää sekä täydelliset (ei havaittavia Ph+-soluja) että osittaiset (1 % – 35 % Ph+-soluja) sytogeneettiset vasteet. Tiedonkeruu tietokannasta päättyi 6.2.2017.			

BP-KML / Ph+ ALL -potilailla annosintensiteetin mediaani oli 44 mg/vrk.

AP-KML-, BP-KML- ja Ph+ ALL -potilailla, jotka saavuttivat MaHR:n, mediaaniaika MaHR:iin oli AP-KML-potilailla 0,7 kk (vaihteluväli 0,4–5,8 kk), BP-KML-potilailla 1,0 kk (vaihteluväli 0,4–3,7 kk) ja Ph+ ALL -potilailla 0,7 kk (vaihteluväli 0,4–5,5 kk). Raporttipäivityksen aikana, jolloin kaikkien edelleen mukana olleiden potilaiden seuranta-aika oli vähintään 64 kuukautta, MaHR:n mediaanikestoaika AP-KML-potilailla (hoidon mediaanikesto 19,4 kk), BP-KML-potilailla (hoidon mediaanikesto 2,9 kk) ja Ph+ ALL -potilailla (hoidon mediaanikesto 2,7 kk) oli arviolta 12,9 kk (vaihteluväli: 1,2–68,4 kk), 6,0 kk (vaihteluväli: 1,8–59,6 kk) ja 3,2 kk (vaihteluväli: 1,8–12,8 kk).

Kun tutkitaan annosintensiteetin ja turvallisuuden suhdetta kaikilla faasin 2 PACE-tutkimuksessa mukana olleilla potilailla, vähintään 3. asteen haittatapahtumat (sydämen vajaatoiminta, valtimotromboosi, korkea verenpaine, trombosytopenia, haimatulehdus, neutropenia, ihottuma, ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, lipaasiarvon nousu, myelosuppressio, nivelkipu) lisääntyivät merkittävästi annosalueella 15–45 mg kerran päivässä.

Analysoitaessa annosintensiteetin ja turvallisuuden suhdetta faasin 2 PACE-tutkimuksessa tultiin siihen tulokseen, että kun kovariaattien vaikutus otettiin huomioon, suurella annosintensiteetillä kaikkiaan on merkittävä yhteys suurentuneeseen valtimotukoksen riskiin; kerroinsuhde on noin 1,6 kutakin 15 mg:n lisäystä kohti. Lisäksi faasin 1 tutkimuksissa olleiden potilaiden tiedoista tehtyjen logististen regressioanalyysien mukaan valtimotromboositapahtumat näyttävät olevan suhteessa systeemiseen altistukseen (AUC). Annoksen vähentämisen odotetaan siksi vähentävän verisuonitukostapahtumien riskiä, mutta analyysin perusteella suurilla annoksilla saattaa olla viivästevaikutus (carry over effect), jonka vuoksi voi kestää useita kuukausia ennen kuin annoksen vähentäminen vähentää riskiä. Muut kovariaatit, joilla oli tilastollisesti merkittävä yhteys verisuonitukostapahtumiin tässä analyysissä, olivat lääketieteellinen iskemia-anamneesi ja ikä.

Annoksen pienentäminen CP-KML-potilailla

Faasin 2 PACE-tutkimuksessa annoksen pienentämistä suositeltiin, jos ilmeni haittatapahtumia. Lisäksi tutkimuksessa annettiin verisuonitukostapahtumien riskin vähentämiseksi suositus pienentää prospektiivisesti kaikkien CP-KML-potilaiden annoksia, vaikkei haittatapahtumia olisikaan. Kun seurannan kesto oli vähintään 48 kk ja prospektiivisesta annoksen pienentämissuosituksesta oli kulunut noin 2 vuotta, 110 CP-KML-potilasta sai edelleen hoitoa. Ilmoitusten mukaan valtaosa näistä edelleen hoitoa saavista potilaista (82/110; 75 % potilaista) sai viimeisenä annoksenaan 15 mg:n annosta; 24/110 (22 % potilaista) sai 30 mg:n annoksia ja 4/110 (4 %) 45 mg:n annoksia. Tutkimuksen päättyessä (seuranta-aika vähintään 64 kk, yli 3 vuoden kuluttua prospektiivisesta annoksen pienentämissuosituksesta), 99 CP-KML-potilasta oli edelleen mukana ja heistä 77 (78 %) sai tutkimuksessa viimeisenä annoksenaan 15 mg:n annosta.

Turvallisuus

Faasin 2 PACE-tutkimuksessa 86 CP-KML-potilaalla saavutettiin MCyR annoksen ollessa 45 mg, ja 45 CP-KML-potilaalla MCyR saavutettiin, kun annosta oli vähennetty 30 mg:aan, yleensä haittatapahtumien vuoksi.

Verisuonitukostapahtumia oli 44:llä näistä 131 potilaasta. Useimmat tapahtumista ilmenivät käytettäessä sitä annosta, jolla potilas saavutti MCyR:n, harvemmat annoksen vähentämisen jälkeen.

Taulukko 10 Ensimmäiset verisuonitukostapahtumat CP-KML-potilailla, joilla MCyR saavutettiin annoksen ollessa 45 mg tai 30 mg (tiedonhakupäivä 7. huhtikuuta 2014)

	Viimeisin annos ensimmäisen verisuonitukostapahtuman alkaessa		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR saavutettu annoksen ollessa 45 mg (N = 86)	19	6	0
MCyR saavutettu annoksen ollessa 30 mg (N = 45)	1	13	5

Mediaaniaika ensimmäisen kardiovaskulaarisen valtimotukostapahtuman alkamiseen oli 351 vrk, ensimmäisen aivovaltimoiden tukostapahtuman alkamiseen 611 vrk ja ensimmäisen ääreisvaltimoiden tukostapahtuman alkamiseen 605 vrk. Kun tiedot korjattiin altistuksen suhteen, ensimmäisten valtimotukostapahtumien ilmaantuvuus oli suurin ensimmäisten kahden seurantavuoden aikana ja pieneni vuorokauden annosintensiteetin pienentyessä (prospektiivisen annoksen pienentämssuosituksen jälkeen). Myös muut tekijät kuin annos voivat vaikuttaa osaltaan valtimotukosriskiin.

Teho

Faasin 2 PACE-tutkimuksesta on saatu tiedot hoitovasteen (MCyR ja MMR) säilymisestä kaikilta CP-KML-potilailta, joiden annosta vähennettiin, olipa syy vähentämiseen mikä tahansa.

Taulukossa 11 on nämä tiedot niistä potilaista, jotka saavuttivat MCyR:n ja MMR:n annoksen ollessa 45 mg. Vastaavat tiedot on saatavana myös potilaista, jotka saavuttivat MCyR:n ja MMR:n annoksen ollessa 30 mg.

Hoitovaste (MCyR ja MMR) on säilynyt tähän mennessä saatavilla olevien seurantatietojen perusteella suurimmalla osalla niistä potilaista, joiden annosta vähennettiin. Osalla potilaista annosta ei yksilöllisen hyöty- ja riskiarvion perusteella vähennetty lainkaan.

Taulukko 11 Hoitovasteen säilyminen CP-KML-potilailla, jotka saavuttivat MCyR:n tai MMR:n annoksen ollessa 45 mg (tiedonhakupäivä 6.2.2017)

	MCyR saavutettu annoksen ollessa 45 mg (N = 86)		MMR saavutettu annoksen ollessa 45 mg (N = 63)	
	Potilaiden määrä	MCyR säilynyt	Potilaiden määrä	MMR säilynyt
Ei annoksen vähennystä	19	13 (68 %)	18	11 (61 %)
Annos vähennetty vain 30 mg:aan	15	13 (87 %)	5	3 (60 %)
≥ 3 kk vähennys 30 mg:aan	12	10 (83 %)	3	2 (67 %)
≥ 6 kk vähennys 30 mg:aan	11	9 (82 %)	3	2 (67 %)
≥ 12 kk vähennys 30 mg:aan	8	7 (88 %)	3	2 (67 %)
18 kk vähennys 30 mg:aan	7	6 (86 %)	2	2 (100 %)
≥ 24 kk vähennys 30 mg:aan	6	6 (100 %)	2	2 (100 %)
≥ 36 kk vähennys 30 mg:aan	1	1 (100 %)	--	--
Mikä tahansa annoksen vähennys 15 mg:aan	52	51 (98 %)	40	36 (90 %)
≥ 3 kk vähennys 15 mg:aan	49	49 (100 %)	39	36 (92 %)
≥ 6 kk vähennys 15 mg:aan	47	47 (100 %)	37	35 (95 %)
≥ 12 kk vähennys 15 mg:aan	44	44 (100 %)	34	33 (97 %)
≥ 18 kk vähennys 15 mg:aan	38	38 (100 %)	29	29 (100 %)
≥ 24 kk vähennys 15 mg:aan	32	32 (100 %)	23	23 (100 %)
≥ 36 kk vähennys 15 mg:aan	8	8 (100 %)	4	4 (100 %)

Iclusigin antileukeeminen vaikutus arvioitiin myös faasin 1 annossuurentamistutkimuksessa, joka sisälsi 65 KML- ja Ph+ ALL -potilasta; tutkimus on päättynyt. 31 CP-KML-potilasta 43:sta saavutti MCyR:n seurannan mediaanikestoajan ollessa 55,5 kuukautta (vaihteluväli: 1,7–91,4 kuukautta). Raportointiaikana 25:llä CP-KML-potilaalla oli MCyR (MCyR:n mediaanikestoajaa ei ollut vielä saavutettu).

Faasin 2 satunnaistettu avoin OPTIC-tutkimus

Iclusigin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin faasin 2 OPTIC-annosoptimointitutkimuksessa. Tutkimukseen soveltuvilla potilailla oli kroonisen vaiheen KML (CP-KML), ja heidän tautinsa katsottiin olevan resistentti vähintään kahdelle aiemmalle kinaasin estäjälle tai heillä oli T315I-mutaatio. CP-KML:n resistenssiksi määriteltiin aiemman kinaasin estäjähoidon aikana havaittu täydellisen hematologisen vasteen (3 kk:een mennessä), vähäisen sytogeneettisen vasteen (6 kk:een mennessä) tai huomattavan sytogeneettisen vasteen (12 kk:een mennessä) saavuttamattomuus tai uuden BCR-ABL1-kinaasidomeenin mutaation tai uuden klonaalisen evoluution kehittyminen. Potilailla oli oltava tutkimukseenottohetkellä > 1 %:n BCR-ABL1^{IS}-arvo (reaaliaikaisella polymeerasiketjureaktiolla määritettynä). Potilaat saivat yhtä kolmesta aloitusannostuksesta: 45 mg suun kautta kerran vuorokaudessa, 30 mg suun kautta kerran vuorokaudessa tai 15 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Kaikilla potilailla, joiden aloitusannos oli 45 mg tai 30 mg, annosta pienennettiin 15 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun he olivat saavuttaneet BCR-ABL1^{IS}-arvon ≤ 1 %. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli molekulaarinen vaste, joka perustui ≤ 1 %:n BCR-ABL1^{IS}-arvon saavuttamiseen 12 kk:n kohdalla. Kaikki potilaat saavuttivat 12 kk:n ajankohdan (ensisijainen päätetapahtuma) ensisijaisen analyysin tiedonkeruun katkaisuun mennessä. 45 mg:n kohortin (N = 94) seurannan mediaanikesto oli 31,1 kk (95 % lv: 24,1–36,0). Alla on kuvattu vain suositellun aloitusannoksen (45 mg) tehotulokset. Iclusigia sai yhteensä 282 potilasta: 94 potilasta sai aloitusannosta 45 mg, 94 potilasta aloitusannosta 30 mg ja 94 potilasta aloitusannosta 15 mg. Aloitusannosta 45 mg saaneiden potilaiden lähtötilanteen demografiset ominaisuudet on kuvattu taulukossa 12.

Taulukko 12 Demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet OPTIC-tutkimuksessa

<u>Potilaiden ominaisuudet tutkimukseen otettaessa</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Ikä	
Mediaani, vuotta (vaihteluväli)	46 (19–81)
Sukupuoli, n (%)	
Mies	50 (53 %)
Etninen tausta, n (%)	
Valkoihoinen	73 (78 %)
Aasialainen	16 (17 %)
Muu / Ei tiedossa	4 (4 %)
Musta/afroamerikkalainen	1 (1 %)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)	
ECOG-luokka 0 tai 1	93 (99 %)
Tautihistoria	
Mediaaniaika diagnoosista ensimmäiseen annokseen, vuotta (vaihteluväli)	5,5 (1–21)
Resistentti aiemmalle kinaasin estäjälle, n (%)	92 (98 %)
Vähintään yksi BCR-ABL-kinaasidomeenin mutaatio, n (%)	41 (44 %)
Aiempien kinaasin estäjien määrä, n (%)	
1	1 (1 %)
2	43 (46 %)
≥ 3	50 (53 %)
T315I-mutaatio lähtötilanteessa	25 (27 %)
Samanaikaiset sairaudet	
Hypertensio	29 (31 %)
Diabetes	5 (5 %)
Hyperkolesterolemia	3 (3 %)
Anamneesissa iskeeminen sydänsairaus	3 (3 %)

Tehotulosten yhteenveto on esitetty taulukossa 13.

Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin potilailla, jotka saivat aloitusannosta 45 mg.

Kaikkiaan 44 %:lla potilaista oli tutkimukseenottohetkellä vähintään yksi BCR-ABL-kinaasidomeenin mutaatio, joista yleisin oli T315I (27 %). Lähtötilanteen T315I-mutaatiostatukseen perustuvassa alaryhmäanalyysissä 2 kk:n kohdalla niiden potilaiden osuus, joiden BCR-ABL^{1S}-arvo oli ≤ 1 %, oli T315I-mutaatiopositiivisilla ja T315I-mutaationegatiivisilla potilailla samaa luokkaa (ks. taulukko 13 jäljempänä). Tutkimukseenottohetkellä 54 %:lla 45 mg:n aloitusannosta saaneista potilaista ei todettu mutaatioita.

CP-KML-potilaista, joita seurattiin vähintään 2 vuotta, 10,6 %:lla tauti eteni AP-KML-vaiheeseen ja 3,2 %:lla BP-KML-vaiheeseen.

Taulukko 13 Faasin 2 OPTIC-tutkimuksessa Iclusigia 45 mg:n aloitusannoksella saaneiden CP-KML-potilaiden tehotulokset

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)^(a)
Molekulaarinen vaste 12 kk:n kohdalla^(b)	
Niiden potilaiden kokonaisosuus, joiden BCR-ABL1 ^{IS} -arvo oli ≤ 1 % % (n/N) (98,3 % lv) ^(c)	44 % (41/93) (32–57 %)
T315I-mutaatioposiitiiviset potilaat % (n/N) (95 % lv)	44 % (11/25) (24–65 %)
T315I-mutaationegatiiviset potilaat % (n/N) (95 % lv)	44 % (29/66) ^(d) (32–57 %)
Sytogeneettinen vaste 12 kk:n kohdalla	
Huomattava (MCyR) ^(e) % (n/N) (95 % lv)	48 % (44/91) ^(f) (38–59 %)
T315I-mutaatioposiitiiviset potilaat % (n/N) (95 % lv)	52 % (13/25) (31–72 %)
T315I-mutaationegatiiviset potilaat % (n/N) (95 % lv)	46 % (30/65) ^(g) (34–59 %)

^(a) ITT-populaatioksi (N = 93) määriteltiin potilaat, joilla oli BCR-ABL1-transkripti b2a2/b3a2.

^(b) Ensijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden BCR-ABL1^{IS}-arvo oli 12 kk:n kohdalla ≤ 1 %. Määritelmä: BCR-ABL-transkriptien ja ABL-transkriptien suhde ≤ 1 % International Scale (IS) -asteikolla (ts. ≤ 1 %:n BCR-ABL^{IS}; potilailla oli oltava b2a2/b3a2 (p210) -transkripti) perifeerisessä veressä, mittaustapa qRT-PCR (kvantitatiivinen käänteistranskriptaasientsyymiä hyödyntävä polymeerasiketjureaktio).

^(c) 98,3 % lv laskettiin binomiaalisen eksaktin menetelmällä (Clopper–Pearson).

^(d) Kahdelle 93 potilaasta ei tehty lähtötilanteessa mutaatioarviointia, ja heidät suljettiin pois mutaatiostatukseen perustuvasta vasteanalyysistä.

^(e) Toissijainen päätetapahtuma oli MCyR, joka yhdistää täydelliset (ei havaittavissa olevia Ph+-soluja) ja osittaiset (1–35 % Ph+-soluja vähintään 20 metafaasissa) sytogeneettiset vasteet, 12 kk:n kohdalla.

^(f) Analyysi pohjautuu sytogeneettiseen ITT-populaatioon (N = 91). Siihen määriteltiin kuuluviksi potilaat, joille tehtiin lähtötilanteessa sytogeneettinen arviointi, jossa arvioitiin vähintään 20 metafaasia. Analyysistä suljettiin pois yksi potilas, jolla oli täydellinen sytogeneettinen vaste lähtötilanteessa.

^(g) Yhdelle 91 potilaasta ei tehty lähtötilanteessa mutaatioarviointia, ja hänet suljettiin pois mutaatiostatukseen perustuvasta vasteanalyysistä.

Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat täydellinen sytogeneettinen vaste (CCyR) 12 kk:n kohdalla, huomattava molekulaarinen vaste (MMR) 12 kk:n ja 24 kk:n kohdalla, täydellinen hematologinen vaste 3 kk:n kohdalla, aika vasteeseen, vasteen kesto, vasteen säilyminen, etenemättömyysaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS). Lisäarviointina määritettiin myös ≤ 1 %:n BCR-ABL1^{IS}-arvon saavuttamiseen perustuvat molekulaarisen vasteen osuudet jokaisella potilaskäynnillä 3 kk:n välein 36 kk:n ajan.

- 12 kk:n kohdalla 34 % (31 potilasta 91:stä) saavutti CCyR:n ja 17 % (16 potilasta 93:sta) MMR:n. 24 kk:n kohdalla 24 % (18 potilasta 75:stä) saavutti MMR:n. MMR:n mediaanikesto ei ollut vielä saavutettu.
- Ponatinibihoidon mediaanikesto oli 21 kk.
- 28:lla (62 %) 45 potilaasta, joiden annosta pienennettiin ≤ 1 %:n BCR-ABL1^{IS}-arvon saavuttamisen jälkeen, vaste säilyi pienennetyllä annoksella vähintään 90 vrk:n ajan. Näistä 28 potilaasta 18:lla (64 %) vaste säilyi vähintään vuoden ajan. Vasteen mediaanikesto (MR2) ei saavutettu. MR2:n säilymisen todennäköisyys oli 12 kk:n kohdalla 79,13 % ja 24 kk:n kohdalla 73,17 %.
- Molekulaarisen vasteen osuudet (mitattuna ≤ 1 %:n BCR-ABL1^{IS}-arvon saavuttamisella) olivat 12 kk:n kohdalla pienemmät enintään kahta aiempaa TKI-hoitoa saaneilla potilailla (40 %) kuin vähintään kolme aiempaa TKI-hoitoa saaneilla potilailla (48 %).

Sydämen elektrofysiologia

Iclusigin mahdollista QT-aikaa pidentävää vaikutusta tutkittiin 39 leukemiapotilaassa, jotka saivat 30 mg, 45 mg tai 60 mg Iclusigia kerran vuorokaudessa. Kolmen EKG-tutkimuksen sarjoja otettiin lähtötilanteessa ja vakaassa tilassa, jotta voitiin arvioida ponatinibin vaikutusta QT-aikoihin. Tutkimuksessa ei havaittu mitään kliinisesti merkittäviä (ts. > 20 ms) muutoksia QT_c-ajan keskiarvossa lähtötilanteeseen verrattuna. Lisäksi farmakokineettis-farmakodynaamiset mallit eivät osoita altistus-vaikutussuhdetta, arvioidun keskimääräisen QT_{CF}-muutoksen ollessa -6,4 ms (luottamusvälin yläraja -0,9 ms) C_{max}-pitoisuuksien yhteydessä 60 mg:n ryhmässä.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Iclusig-valmisteen käytöstä KML:n ja Ph+ ALL:n hoidossa lapsilla (syntymästä 1 vuoden ikäisiin). Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Iclusig-valmisteen käytöstä KML:n ja Ph+ ALL:n hoidossa pediatriisilla potilailla (1 vuoden ikäisistä alle 18 vuoden ikäisiin) (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ponatinibin huippupitoisuudet saavutetaan noin 4 tuntia suun kautta antamisen jälkeen. Potilailla arvioidulla, kliinisesti relevantilla annosten vaihteluvälillä (15 mg – 60 mg) ponatinibin C_{max}- ja AUC-arvot suurenivat annosriippuvaisesti. Ponatinibin 45 mg:n vuorokausiannoksilla vakaassa tilassa havaitut C_{max}-arvojen ja AUC_(0-τ)-altistusten geometriset keskiarvot (CV%) olivat 77 ng/ml (50 %) ja 1296 ng•h/ml (48 %). Joko runsasrasvaisen tai vähärasvaisen aterian jälkeen plasman ponatinibi-altistukset (C_{max} ja AUC) eivät olleet erilaisia kuin paastotilassa. Iclusig voidaan antaa ruoan kanssa tai erikseen. Kun Iclusigia annettiin samanaikaisesti mahahapon erittymistä voimakkaasti estävän valmisteen kanssa, ponatinibin C_{max}-arvo laski hiukan mutta AUC_{0-∞} ei laskenut lainkaan.

Jakautuminen

Ponatinibi sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) plasmaproteiineihin *in vitro*. Ponatinibin veri/plasma-suhde on 0,96. Ibuprofeenin, nifedipiinin, propranololin, salisyylihapon tai varfariinin samanaikainen anto ei syrjäytä ponatinibia. 45 mg:n vuorokausiannoksella näennäisen vakaan tilan jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (CV%) on 1101 litraa (94 %), mikä viittaa siihen, että ponatinibi jakautuu laajalti ekstravaskulaariseen tilaan. *In vitro* -tutkimukset viittasivat siihen, että ponatinibi joko ei ole P-gp:n eikä rintasyöpäresistenssi proteiini BCRP:n substraatti tai on niiden heikko substraatti. Ponatinibi ei ole substraatti ihmisen orgaanisia anioneja kuljettaville OATP1B1- eikä OATP1B3-polyptideille eikä orgaanisia kationeja kuljettavalle OCT-1:lle.

Biotransformaatio

Ponatinibi metaboloituu inaktiiviseksi karboksyylihapoksi esteraasien ja/tai amidaasien vaikutuksesta. Se metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta N-desmetyylimetaboliitiksi, joka on 4 kertaa vähemmän aktiivinen kuin ponatinibi. Karboksyylihapo ja N-desmetyylimetaboliitti muodostavat 58 % ja 2 % ponatinibin verenkierrossa olevasta määrästä.

Kun seerumin ponatinibipitoisuudet olivat hoitoalueella, ponatinibi ei estänyt OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1- eikä OCT2-toimintaa, orgaanisten anionien kuljettajia OAT1 eikä OAT3 eikä sappisuolojen poistopumppua (BSEP) *in vitro*. Näiden kuljettajien substraattien ponatinibivälitteinen esto ei siis todennäköisesti aiheuta kliinisiä lääkeaineyhteisvaikutuksia. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP3A- tai CYP2D6-entsyymien substraattien metabolian ponatinibivälitteinen esto ei todennäköisesti aiheuta kliinisiä lääkeaineyhteisvaikutuksia.

Ihmisen maksasoluissa tehdyn *in vitro* -kokeen tulokset viittaavat siihen, että ponatinibivälitteinen CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A-substraattien metabolian induktio ei todennäköisesti aiheuta kliinisiä lääkeaineyhteisvaikutuksia.

Eliminaatio

Iclusigin 45 mg:n kerta-annosten ja toistuvien 45 mg:n annosten jälkeen ponatinibin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli 22 tuntia ja vakaa tila saavutetaan tyypillisesti 1 viikon sisällä jatkuvasti annosteltaessa. Kerran vuorokaudessa -annostuksella ponatinibin plasma-altistukset kasvavat noin 1,5-kertaisiksi ensimmäisen annoksen ja vakaan tilan välillä. Vaikka plasman ponatinibialtistus suurenee jatkuvaa annostusta käytettäessä vakaan tilan tasolle, populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan näennäinen oraalinen puhdistuma suurenee vain vähän ensimmäisten kahden viikon aikana jatkuvaa annostusta käytettäessä, eikä tätä pidetä kliinisesti relevanttina. Ponatinibi eliminoituu enimmäkseen ulosteiden kautta. Suun kautta annetun [¹⁴C]-leimatun ponatinibikerta-annoksen jälkeen noin 87 % radioaktiivisuudesta erittyy ulosteeseen ja noin 5 % virtsaan. Annetusta annoksesta 24 % erittyi muuttumattomassa muodossa ulosteeseen ja < 1 % virtsaan. Loput annoksesta erittyi metaboliitteina.

Munuaisten vajaatoiminta

Iclusigia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Munuaisteitse tapahtuva erittyminen ei kuulu ponatinibin keskeisiin eliminaatioreitteihin, mutta keskivaikean tai vaikean munuaisten vajaatoiminnan mahdollista vaikutusta maksan kautta tapahtuvaan eliminaatioon ei ole määritetty (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Yksi 30 mg:n ponatinibiannos annettiin potilaille, jolla oli lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, sekä terveille vapaaehtoisille, joilla oli normaali maksan toiminta. Ponatinibin C_{max} -arvot olivat vertailukelpoiset lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja terveillä vapaaehtoisilla, joilla oli normaali maksan toiminta. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ponatinibin C_{max} - ja $AUC_{0-\infty}$ -arvot olivat pienemmät. Ponatinibin plasmaeliminaation puoliintumisaika oli pidempi lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta ei eronnut kliinisesti merkittävällä tavalla terveistä potilaista, joilla oli normaali maksan toiminta.

In vitro -tuloksissa ei todettu eroa plasman proteiineihin sitoutumisessa terveiden henkilöiden ja maksan vajaatoimintapotilaiden (lievä, keskivaikea ja vaikea) plasmanäytteiden välillä. Ponatinibin farmakokinetiikassa ei todettu merkittävää eroa terveiden vapaaehtoisten, joilla on normaali maksan toiminta, ja eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden välillä. Iclusigin aloitusannosta ei tarvitse pienentää potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Varovaisuutta suositellaan, jos Iclusigia annetaan maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Yli 30 mg Iclusig-annoksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A, B ja C).

Ponatinibin farmakokinetiikkaan vaikuttavat potilaskohtaiset tekijät

Sukupuolen, iän, rodun ja painon vaikutusta ponatinibin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu spesifisissä tutkimuksissa. Kun ponatinibia arvioitiin jo valmistuneessa, integroidussa populaatiofarmakokinetiikan analyysissä, tulokset viittasivat siihen, että ikä saattaa ennustaa ponatinibin näennäisen peroraalisen puhdistuman (CL/F) vaihtelua. Sukupuoli, rotu ja paino eivät ennustaneet ponatinibin farmakokinetiikan potilaskohtaista vaihtelua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Iclusig on arvioitu farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, lisääntymistoksisuutta, fototoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevissa tutkimuksissa.

Ponatinibilla ei ilmennyt genotoksisuutta tavanomaisissa *in vitro*- ja *in vivo* -järjestelmissä.

Jäljempänä kuvattavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Lymfaattisten elinten depleetiota havaittiin toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa rotilla ja jaavanmakakeilla. Vaikutusten osoitettiin korjautuvan hoidon lopettamisen jälkeen.

Kasvulevyn kondrosyyttien hyper-/hypoplastisia muutoksia havaittiin toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa rotilla.

Pitkäaikaisen annostelun jälkeen rotilla havaittiin esinahka- ja klitoraalirauhasissa tulehduksellisia muutoksia, joihin liittyi neutrofiili-, monosyytti-, eosinofiili- ja fibrinogeeniarvojen nousua.

Ihomuutoksia (rupia, hyperkeratoosia tai punoitusta) havaittiin jaavanmakakeilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa. Kuivaa, hilseilevää ihoa havaittiin rotilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa.

Rotilla, joita oli hoidettu 5 ja 10 mg/kg ponatinibilla, havaittiin eräässä tutkimuksessa diffuusua sarveiskalvon turvotusta, johon liittyi neutrofiilisolujen infiltraatiota, ja hyperplastisia muutoksia mykiön epiteelissä, mikä viittasi lievään fototoksiseen reaktioon.

Jaavanmakakeilla huomattiin systolisia sydämen sivuääniä, joilla ei ollut makroskooppisia tai mikroskooppisia korrelaatioita, yksittäisillä eläimillä, joita hoidettiin annoksella 5 ja 45 mg/kg kerta-annostoksisuutta koskevassa tutkimuksessa, sekä annoksella 1, 2,5 ja 5 mg/kg 4 viikon mittaisessa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevassa tutkimuksessa. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Neljän viikon mittaisessa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevassa tutkimuksessa jaavanmakakeilla havaittiin kilpirauhasen follikulaarista atrofiaa, johon useimmiten liittyi T₃-arvojen aleneminen ja taipumus TSH-arvojen kohoamiseen.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevassa tutkimuksessa jaavanmakakeilla havaittiin ponatinibiin liittyviä mikroskooppisia munasarjamuutoksia (lisääntynyt follikkelien atresia) ja kivesmuutoksia (minimaalista itusolujen degeneroitumista) eläimillä, joita hoidettiin 5 mg/kg ponatinibilla.

Ponatinibi annoksilla 3, 10 ja 30 mg/kg sai aikaan virtsan erityksen ja elektrolyyttien erittymisen lisääntymistä ja mahan tyhjenemisen vähenemistä farmakologista turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa rotilla.

Rotilla havaittiin emolle toksisilla annoksilla embryofetaalista toksisuutta (implantaation jälkeisiä alkiokuolemia, sikiöiden painon pienenemistä ja erilaisia pehmytkudoksen ja luuston muutoksia). Erilaisia pehmytkudoksen ja luuston muutoksia havaittiin myös emolle ei-toksisilla annoksilla.

Uros- ja naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa naarasrottien hedelmällisyysparametrit huononivat ihmisen kliinistä altistusta vastaavilla annoksilla. Naarasrotilla todettiin näyttöä alkiokuolemista sekä ennen implantaatiota että implantaation jälkeen. Ponatinibi saattaa siis heikentää naaraisten hedelmällisyyttä. Urosrottien hedelmällisyysparametrit eivät muuttuneet. Löydösten kliinistä merkitystä ihmisen hedelmällisyydelle ei tunneta.

Nuorilla rotilla todettiin tulehduksellisiin vaikutuksiin liittyvää kuolevuutta hoitoannoksen ollessa 3 mg/kg/vrk ja painonnousun vähenemistä ennen vieroitusta ja pian vieroituksen jälkeen hoitoannoksen ollessa 0,75, 1,5 tai 3 mg/kg/vrk. Kun toksisuutta tutkittiin nuorilla eläimillä, ponatinibi ei vaikuttanut haitallisesti tärkeisiin kehityspareetreihin.

Kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa uros- ja naarasrotilla ponatinibin peroraalinen anto (annokset uroksilla 0,05, 0,1 ja 0,2 mg/kg/vrk ja naarailla 0,2 ja 0,4 mg/kg/vrk) ei aiheuttanut

tuumorigeenisuutta. Naarailla annos 0,8 mg/kg/vrk tuotti plasman altistuksen, joka oli yleisesti pienempi tai samankaltainen kuin ihmisen altistus annosalueella 15–45 mg/vrk. Kyseisellä annoksella todettiin häpykielirauhasen levyepiteelikarsinooman ilmaantuvuuden suurentuneen tilastollisesti merkitsevästi. Löydöksen kliinistä merkitystä ihmiselle ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Talkki
Makrogoli 4000
Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Pullon sisällä on suljettu purkki, joka sisältää molekyyliseulaa kuivausaineena. Säilytä purkki pullossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Iclusig 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset

HDPE-pullot, joissa kierresuljin ja joko 30, 60 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia sekä muovipurkki, joka sisältää molekyyliseulaa kuivausaineena.

Iclusig 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset

HDPE-pullot, joissa kierresuljin ja 30 kalvopäällysteistä tablettia sekä muovipurkki, joka sisältää molekyyliseulaa kuivausaineena.

Iclusig 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset

HDPE-pullot, joissa kierresuljin ja joko 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia sekä muovipurkki, joka sisältää molekyyliseulaa kuivausaineena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Hävittäminen

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Iclusig 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
EU/1/13/839/001
EU/1/13/839/002
EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset
EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset
EU/1/13/839/003
EU/1/13/839/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. heinäkuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8. helmikuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Iclusig-valmisteen optimaalisen aloitusannoksen määrittämiseksi ja Iclusig-valmisteen turvallisuuden ja tehon selvittämiseksi, kun CP-KML-potilaiden saamaa annosta vähennetään MCyR:n saavuttamiseen jälkeen, myyntiluvan haltijan on tehtävä eri annoksia arvioiva tutkimus ja toimitettava sen tulokset.	Joulukuu 2024

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS JA PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iclusig 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
ponatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg ponatinibia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia
60 tablettia
180 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ulkopakkaus:
Älä niele pullossa olevaa kuivausainepurkkia.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/839/001	60 tablettia, kalvopäällysteistä
EU/1/13/839/002	180 tablettia, kalvopäällysteistä
EU/1/13/839/005	30 tablettia, kalvopäällysteistä

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ulkopakkaus:
Iclusig 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS JA PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iclusig 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset
ponatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg ponatinibia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ulkopakkaus:
Älä niele pullossa olevaa kuivausainepurkkia.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/839/006 30 tablettia, kalvopäällysteistä

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus:
Iclusig 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS JA PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iclusig 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset
ponatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg ponatinibia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia
90 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ulkopakkaus:
Älä niele pullossa olevaa kuivausainepurkkia.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/839/003 30 tablettia, kalvopäällysteistä
EU/1/13/839/004 90 tablettia, kalvopäällysteistä

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus:
Iclusig 45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Iclusig 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Iclusig 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Iclusig 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset
ponatinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Iclusig on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Iclusigia
3. Miten Iclusigia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Iclusigin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Iclusig on ja mihin sitä käytetään

Iclusigia **käytetään** seuraavien **leukemiatyypin hoitoon** aikuisilla, jotka eivät enää hyödy hoidosta muilla lääkkeillä tai joilla on T315I-mutaatio eli tietty geenimuutos:

- krooninen myeloinen leukemia (KML): verisyöpä, jossa veressä ja luuytimessä (joka muodostaa verisoluja) on liikaa epänormaaleja valkosoluja.
- Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti lymfoblastinen leukemia (Ph+ ALL): tietty leukemiatyyppi, jossa veressä ja verta muodostavassa luuytimessä on liikaa epäkypsiä valkosoluja. Tällaisessa leukemiassa tiettyjen DNA:n (perimäaineksen) alueiden järjestys on muuttunut, jolloin on muodostunut poikkeava kromosomi, ns. Philadelphia-kromosomi.

Iclusig kuuluu tyrosiinikinaasin estäjien lääkeryhmään. Potilailla, joilla on KML tai Ph+ ALL, DNA:n muutokset tuottavat signaalin, joka käskää elimistöä muodostamaan epänormaaleja valkosoluja. Iclusig estää tämän signaalin, jolloin näiden solujen tuotanto pysähtyy.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Iclusigia

Älä ota Iclusigia

- jos olet **allerginen** ponatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Iclusigia

- jos sinulla on maksa- tai haimasairaus tai munuaisten vajaatoimintaa. Lääkäri haluaa kenties ryhtyä lisävarotoimiin.
- jos olet väärinkäyttänyt joskus alkoholia
- jos sinulla on ollut sydänkohtaus tai aivohalvaus
- jos sinulla on ollut veritulppia verisuonissa

- jos sinulla on ollut munuaisvaltimon ahtauma (kaventuma jompaankumpaan tai molempiin munuaisiin johtavissa verisuonissa)
- jos sinulla on sydänvaivoja, kuten sydämen vajaatoimintaa, sydämen rytmihäiriöitä tai pitkä QT-aika
- jos sinulla on korkea verenpaine
- jos sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeäminen.
- jos sinulla on ollut aiemmin verenvuoto-ongelmia
- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Iclusig voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.

Lääkäri

- arvioi sydämesi toiminnan sekä valtimoittesi ja laskimoittesi kunnon
- määrittää täydellisen verenkuvan
Tämä toistetaan 2 viikon välein ensimmäisen 3 kuukauden ajan hoidon alusta. Sitten se suoritetaan kuukausittain tai lääkärin ohjeen mukaan.
- määrittää seerumin lipaasiproteiinipitoisuuden
Seerumin lipaasiproteiini tarkistetaan 2 viikon välein ensimmäisen 2 kuukauden ajan, sitten määräajoin. Hoito on kenties keskeytettävä tai annosta pienennettävä, jos lipaasiarvo on koholla.
- suorittaa maksakokeita
Maksan toimintakokeet suoritetaan määräajoin lääkärin ohjeen mukaan.

Aivohäiriötä nimeltä posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) on ilmoitettu ponatinibia saaneilla potilailla. Oireita voivat olla mm. äkillisesti alkava vaikea päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaukset ja näön muutokset. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista ponatinibihoidon aikana, sillä tila voi olla vakava.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille, sillä lasten hoidosta ei ole tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Iclusig

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Seuraavat lääkevalmisteet voivat vaikuttaa Iclusigiin tai Iclusig voi vaikuttaa niihin:

- **ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli:** sieni-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä.
- **indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri:** HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä.
- **klaritromysiini, telitromysiini, troleandomysiini:** bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä.
- **nefatsodoni:** masennuslääke.
- **mäkikuisma:** masennuksen hoitoon käytettävä kasvirohdosvalmiste.
- **karbamatsepiini:** lääke, jota käytetään epilepsian, euforia-/masennusvaiheiden ja tiettyjen kiputilojen hoitoon.
- **fenobarbitaali, fenytoiini:** epilepsialääkkeitä.
- **rifabutiini, rifampisiini:** tuberkuloosin tai tiettyjen muiden infektioiden hoitoon käytettyjä lääkkeitä.
- **digoksiini:** sydämen vajaatoiminnan hoitamiseen käytetty lääke.
- **dabigatraani:** lääke, jolla estetään veritulppien muodostumista.

- **kolkisiini:** kihti-kohtauksien hoitamiseen käytettävä lääke.
- **pravastatiini, rosuvastatiini:** kohonneiden kolesteroliarvojen alentamiseen käytettäviä lääkkeitä.
- **metotreksaatti:** lääke, jolla hoidetaan vaikeita nivel-tulehduksia (nivelreumaa), syöpää ja psoriaasi-ihotautia.
- **sulfasalatsiini:** lääke, jolla hoidetaan vaikeita suolitulehduksia ja nivelreumaa.

Iclusig ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippituotteita kuten greippimehua.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Tietoa ehkäisystä miehille ja naisille**
Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi ja joita hoidetaan Iclusigilla, on vältettävä raskautta. **Miesten,** joita hoidetaan Iclusigilla, ei pidä siittää lasta hoidon aikana. Hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisyä.
 Käytä Iclusigia raskauden aikana **vain, jos lääkäri kertoo sinulle sen olevan täysin välttämätöntä,** koska sikiöön voi kohdistua riskejä.
- **Imetys**
 Rintaruokinta on lopettava Iclusig-hoidon ajaksi. Ei tiedetä, erittyykö Iclusig rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ole erityisen huolellinen ajamisen ja koneiden käytön aikana, koska Iclusigia käyttävillä potilailla voi olla näköhäiriöitä, huimausta, uneliaisuutta ja väsymystä.

Iclusig sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Iclusigia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Iclusig-hoidon määrää lääkäri, jolla on kokemusta leukemian hoidosta.

Iclusig on saatavilla seuraavasti:

- 45 mg kalvopäällysteinen tabletti suositeltua annosta varten.
- 15 mg kalvopäällysteinen tabletti ja 30 mg kalvopäällysteinen tabletti annoksen säätämistä varten.

Suosittelun aloitusannos on yksi 45 mg kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa.

Lääkäri voi pienentää annostasi tai määrätä sinut lopettamaan Iclusigin ottamisen tilapäisesti, jos:

- saavutat asianmukaisen hoitovasteen.
- neutrofiilivalkosolujen lukumäärä on alentunut.
- verihiutaleiden lukumäärä on alentunut.
- ilmenee muu kuin vereen liittyvä vaikea haittavaikutus
 - haimatulehdus.
 - lipaasi- tai amylaasiproteiinien määrä seerumissa suurenee.

- sinulle tulee sydän- tai verisuoniongelmia.
- sinulla on maksan häiriö.

Kun tapahtuma on korjautunut tai hallinnassa, Iclusig-hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella tai pienemmällä annoksella. Lääkäri saattaa arvioida hoitovastetta säännöllisin välein.

Käyttötapa

Tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kanssa. Tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletteja ei saa murskata tai liuottaa.

Älä niele pullossa olevaa kuivausainepurkkia.

Käytön kesto

Varmista, että otat Iclusigia joka päivä niin kauan kuin sitä on määrätty. Kyseessä on pitkäaikainen hoito.

Jos otat enemmän Iclusigia kuin sinun pitäisi

Kerro heti lääkärille, jos näin käy.

Jos unohdat ottaa Iclusigia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat Iclusigin otton

Älä lopeta Iclusigin ottamista kysymättä ensin lupaa lääkäriltä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

65-vuotiailla ja tätä vanhemmilla potilailla on todennäköisemmin haittavaikutuksia.

Käänny välittömästi lääkärin puoleen, jos sinulla on jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista.

Jos saat poikkeavia tuloksia verikokeista, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Vakavia haittavaikutuksia (yleisiä: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- keuhkoinfektio (voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia)
- haimatulehdus. Kerro heti lääkärille, jos saat haimatulehduksen. Sen oireita ovat vaikea vatsa- ja selkäkipu.
- kuume, johon liittyy usein muita infektion merkkejä ja joka johtuu veren valkosolun määrän pienenemisestä
- sydänkohtaus (oireita ovat mm. äkillinen sydämen sykkeen nopeutumisen tunne, rintakipu, hengenahdistus)

- veriarvojen muutokset:
 - pienentynyt punasolumäärä (oireita ovat mm. heikkous, huimaus, uupumus)
 - pienentynyt verihiutalemäärä (oireita ovat mm. lisääntynyt taipumus vuotaa verta tai saada mustelmia)
 - pienentynyt neutrofiilivalkosolumäärä (oireita ovat mm. lisääntynyt taipumus saada infektioita)
 - suurentunut seerumin lipaasiproteiinipitoisuus
- sydämen rytmihäiriö, epänormaali pulssi
- sydämen vajaatoiminta (oireita ovat mm. heikkous, uupumus, jalkojen turpoaminen)
- epämiellyttävä paineen, täyteen, puristuksen tai kivun tunne keskellä rintakehää (rasitusrintakipu) ja sydämeen liittymätön rintakipu
- korkea verenpaine
- aivovaltimoiden kaventuminen
- sydänlihaksen verisuonten ongelmat
- veri-infektio
- ihoalueen turvotus, punoitus, kuumotus ja aristus (ihonalaiskudoksen tulehdus)
- nestehukka
- hengitysvaikeudet
- nesteen kertyminen rintakehään (voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia)
- ripuli
- syvä laskimotukos, äkillinen laskimotukos, keuhkoverisuonen veritulppa (oireita ovat mm. kuuma aalto, punastuminen, kasvojen punoitus, hengitysvaikeudet)
- aivohalvaus (oireita ovat mm. puhumis- tai liikkumisvaikeudet, uneliaisuus, migreeni, epänormaali tuntemukset)
- verenkierto-ongelmat (oireita ovat mm. kipu jaloissa tai käsivarsissa, raajojen ääreisien kylmyys)
- verihyytymä suurissa valtimoissa, jotka kuljettavat verta päähän tai kaulaan (kaulavaltimo)
- ummetus
- veren alentunut natriumpitoisuus
- lisääntynyt taipumus vuotaa verta tai saada mustelmia

Myös seuraavat haittavaikutukset ovat mahdollisia, ja niiden esiintymistiheydet ovat seuraavat:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- ylähengitysteiden infektio (voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia)
- ruokahalun heikkeneminen
- unettomuus
- päänsärky, huimaus
- yskä
- ripuli, oksentelu, pahoinvointi
- useiden maksaentsyymien suurentunut määrä veressä, näitä entsyymejä kutsutaan nimellä:
 - alaniiniaminotransferaasi
 - aspartaattiaminotransferaasi
- ihottuma, kuiva iho, kutina
- luusto-, nivel-, lihas-, selkä-, käsivarsi- tai jalkakipu, lihasspasmit
- uupumus, nesteen kerääntyminen käsivarsiin ja/tai jalkoihin, kuume, kipu

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- karvatuppien tulehdus, ihon tai ihonalaiskudoksen turvotus, punoitus, kuumotus ja aristus
- kilpirauhasen toiminnan heikkeneminen
- nesteen kertyminen elimistöön
- matalat kalsium-, fosfaatti- tai kaliumarvot veressä
- kohonnut verensokeri- tai virtsahappomäärät veressä, korkeat veren triglyseridirasva-arvot
- laihtuminen
- ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
- käsivarsien ja/tai jalkojen hermojen häiriö (aiheuttaa usein käsien tai jalkaterien tunnottomuutta ja kipua)

- horrostila, migreeni
- lisääntynyt tai vähentynyt kosketustunto tai tuntoaisti, epänormaalit tuntemukset kuten pistely, kihelmöinti ja kutina
- näön sumentuminen, silmän kuivuminen, silmän infektio, näköhäiriö
- silmäluomien tai silmänympäryksen turvotus, joka johtuu nesteen kertymisestä kudoksiin
- sydämentykytyks
- kävellessä tai liikuntaa harrastaessa ilmenevä toisen jalan tai molempien jalkojen kipu, joka häviää, kun on levännyt muutaman minuutin
- kuuma aalto, punastuminen
- nenäverenvuoto, äänneiden tuottamiseen liittyvät ongelmat, keuhkoverenpainetauti
- maksa- ja haimaentsyymien suurentuneet määrät veressä:
 - amylaasi
 - alkalinen fosfataasi
 - gammaglutamyyli transferaasi
- mahanesteiden takaisinvirtauksen aiheuttama närästys, suutulehdus, vatsan turvotus tai epämukava tunne vatsassa tai vatsavaivat, suun kuivuminen
- mahalaukun verenvuoto (oireita ovat mm. mahakipu, verioksennukset)
- lisääntynyt bilirubiinin määrä veressä – bilirubiini on verenpunan keltainen hajoamistuote (oireita ovat mm. tummankeltainen virtsa)
- luusto- tai niskakipu
- ihottuma, ihon hilseily, ihon poikkeava paksuuntuminen, punoitus, mustelmat, ihon kipu, ihonvärin muutokset, karvojen lähtö
- kasvojen turvotus, joka johtuu nesteen kertymisestä kudoksiin
- yöhikoilu, hikoilun lisääntyminen
- erektiohäiriöt
- vilunväristykset, influenssan kaltainen sairaus

Melko harvinaisia häiritseviä vaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- kuolevien syöpäsolujen hajoamistuotteiden aiheuttama aineenvaihduntahäiriö
- aivoverenvuoto
- silmän verisuonitukos
- sydänvaivat, vasemmanpuoleinen rintakipu, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö
- verisuonten ahtautuminen, huono verenkierto, äkillinen verenpaineen kohoaminen
- munuaisvaltimon ahtaus (kaventuma jompaankumpaan tai molempiin munuaisiin johtavissa verisuonissa)
- pernan verenkiertohäiriöt
- maksavaurio, keltaisuus (oireita ovat mm. ihon ja silmien kellastuminen)
- päänsärky, sekavuus, kouristuskohotukset ja näön menetys, jotka saattavat olla posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) -nimisen aivohäiriön oireita.

Harvinaisia häiritseviä vaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- aristavat ja punoittavat paikat, ihon aristus, ihon punoitus (ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus).

Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus)
- huolestuttava koko keholle leviävä ihottuma, johon liittyy rakkulamuodostusta tai ihon kesimistä sekä väsymystä. Kerro heti lääkärille, jos sinulla on näitä oireita.
- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeäminen (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot).

Häiritsevä vaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset häiritseviä vaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia häiritseviä vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa häiritsevästä vaikutuksesta myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Iclusigin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Pullon sisällä on suljettu muovipurkki, joka sisältää molekyyliseulaa kuivausaineena. Säilytä purkki pullossa. Älä niele kuivausainepurkkia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Iclusig sisältää

- Vaikuttava aine on ponatinibi.
Yksi 15 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg ponatinibia (ponatinibihydrokloridina).
Yksi 30 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg ponatinibia (ponatinibihydrokloridina).
Yksi 45 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg ponatinibia (ponatinibihydrokloridina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti, talkki, makrogoli 4000, polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171). Ks. kohta 2, ”Iclusig sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset Iclusig-tabletit ovat valkoisia, pyöreitä ja pyöristettyjä ylä- ja alapuolelta.

Iclusig 15 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat halkaisijaltaan noin 6 mm ja yhdelle puolelle on merkitty ”A5”.

Iclusig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat halkaisijaltaan noin 8 mm ja yhdelle puolelle on merkitty ”C7”.

Iclusig 45 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat halkaisijaltaan noin 9 mm ja yhdelle puolelle on merkitty ”AP4”.

Iclusig on saatavilla muovipulloissa, joista jokaisessa on purkillinen molekyyliseulaa kuivausaineena. Pullot on pakattu pahvirasiaan.

Iclusig 15 mg -pullot sisältävät joko 30, 60 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Iclusig 30 mg -pullot sisältävät 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Iclusig 45 mg -pullot sisältävät joko 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Alankomaat

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.