

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iclusig 15 mg tabletki powlekane
Iclusig 30 mg tabletki powlekane
Iclusig 45 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg laktozy jednowodnej.

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg laktozy jednowodnej.

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 45 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 120 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 6 mm, z symbolem „A5” wytłoczonym z jednej strony.

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 8 mm, z symbolem „C7” wytłoczonym z jednej strony.

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 9 mm, z symbolem „AP4” wytłoczonym z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Iclusig jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z:

- fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.
- ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.

Patrz ocena stanu układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia w punkcie 4.2 oraz sytuacje, w których można rozważyć alternatywne leczenie w punkcie 4.4.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z białaczką. Podczas leczenia można stosować wspomaganie układu krwiotwórczego przez przetaczanie płytek krwi i hematopoetycznych czynników wzrostu, jeśli będzie to wskazane klinicznie.

Przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatynibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi 45 mg ponatynibu raz na dobę. Dostępne są tabletki powlekane 45 mg umożliwiające podawanie standardowej dawki 45 mg. Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub nieopuszczalnej toksyczności.

Pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia odpowiedzi na leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi.

Należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy (90 dni).

Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Iclusig do 15 mg u pacjentów z fazą przewlekłą (CP) CML, którzy osiągnęli większą odpowiedź cytogenetyczną, biorąc pod uwagę następujące czynniki w indywidualnej ocenie pacjenta: ryzyko ze strony układu krążenia, działania niepożądane leczenia ponatynibem, czas do wystąpienia odpowiedzi cytogenetycznej oraz poziomu transkryptów BCR-ABL (patrz punkty 4.4 i 5.1). W razie zmniejszania dawki zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi.

Postępowanie w razie działań toksycznych:

W leczeniu hematologicznej i niehematologicznej toksyczności należy rozważyć modyfikację dawki lub przerwanie podawania produktu. W razie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy wstrzymać leczenie.

U pacjentów, u których działania niepożądane ustąpiły lub zmniejszyło się ich nasilenie, można rozważyć wznowienie podawania produktu Iclusig i stopniowe zwiększenie dawki do dawki dobowej podawanej przed wystąpieniem danego działania niepożądanego, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Dostępne są tabletki powlekane 15 mg i 30 mg umożliwiające podawanie dawki 15 mg lub 30 mg.

Mielosupresja

W Tabeli 1 przedstawione są modyfikacje dawki w przypadku neutropenii ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) i małopłytkowości (liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$), które nie są związane z białaczką.

Tabela 1 Modyfikacje dawki w przypadku mielosupresji

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ albo liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$	Pierwsze wystąpienie: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie tej samej dawki po powrocie do $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczby płytek $\geq 75 \times 10^9/l$
	Ponowne wystąpienie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie dawki 30 mg po powrocie do $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczby płytek $\geq 75 \times 10^9/l$
	Ponowne wystąpienie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie dawki 15 mg po powrocie do $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczby płytek $\geq 75 \times 10^9/l$
*ANC = całkowita liczba neutrofilii	

Niedrożność tętnic i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W razie podejrzenia wystąpienia u pacjenta zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic lub żylną chorobą zakrzepowo-zatorową należy natychmiast przerwać leczenie produktem Iclusig. Decyzja o wznowieniu leczenia produktem Iclusig po ustąpieniu zdarzenia powinna być oparta na ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Nadciśnienie może zwiększać ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic. Jeżeli nadciśnienia nie da się opanować leczeniem farmakologicznym, należy tymczasowo wstrzymać leczenie produktem Iclusig.

Zapalenie trzustki

W Tabeli 2 przedstawione są zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych dotyczących trzustki.

Tabela 2 Modyfikacje dawki w przypadku zapalenia trzustki i zwiększenia aktywności lipazy/amylazy

Zapalenie trzustki stopnia 2. i (lub) bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy/amylazy	Należy kontynuować leczenie produktem Iclusig w tej samej dawce.
Tylko bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy/amylazy stopnia 3. lub 4. ($> 2,0 \times \text{IGGN}^*$)	Wystąpienie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 30 mg po powrocie do \leq stopnia 1. ($< 1,5 \times \text{IGGN}$) Wystąpienie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 15 mg po powrocie do \leq stopnia 1. ($< 1,5 \times \text{IGGN}$) Wystąpienie po dawce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Iclusig
Zapalenie trzustki stopnia 3.	Wystąpienie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 30 mg po powrocie do \leq stopnia 2. Wystąpienie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 15 mg po powrocie do \leq stopnia 2. Wystąpienie po dawce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Iclusig
Zapalenie trzustki stopnia 4.	Należy przerwać leczenie produktem Iclusig

*IGGN = górna granica normy przyjęta w danej instytucji

Hepatotoksyczność

Może być konieczne przerwanie podawania lub odstawienie produktu zgodnie z opisem podanym w Tabeli 3.

Tabela 3 Zalecane modyfikacje dawki z powodu hepatotoksyczności

Zwiększenie aktywności aminotransferazy wątrobowej $> 3 \times \text{GGN}^*$ Długotrwałe utrzymywanie się stopnia 2. (powyżej 7. dni) Stopień 3 lub wyższy	Występowanie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy przerwać podawanie produktu Iclusig i monitorować czynność wątrobyNależy wznowić podawanie produktu Iclusig w dawce 30 mg po powrocie do wartości \leq stopień 1 ($< 3 \times \text{GGN}$) lub do wartości sprzed leczenia Występowanie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy przerwać podawanie produktu Iclusig i wznowić w dawce 15 mg po powrocie do wartości \leq stopień 1 lub do wartości sprzed leczenia Występowanie po dawce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy przerwać leczenie produktem Iclusig
Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT $\geq 3 \times \text{GGN}$ z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times \text{GGN}$ i aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times \text{GGN}$	Należy przerwać leczenie produktem Iclusig

*GGN = górna granica normy dla laboratorium

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród 449 pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym produktu Iclusig, 155 (35%) miało ≥ 65 lat. W porównaniu do pacjentów w wieku < 65 lat, u starszych pacjentów większe było prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą otrzymać zalecaną dawkę początkową. Zaleca się ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Wydalanie przez nerki nie jest ważnym szlakiem eliminacji ponatynibu. Nie przeprowadzono badań produktu Iclusig u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Pacjenci z szacowanym klirensiem kreatyniny ≥ 50 ml/min powinni być w stanie bezpiecznie przyjmować produkt Iclusig bez dostosowywania dawki. Należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig pacjentom z szacowanym klirensiem kreatyniny < 50 ml/min lub w schyłkowej fazie niewydolności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Iclusig u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Iclusig jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości. Pacjenci nie powinni kruszyć ani rozpuszczać tabletek. Produkt Iclusig może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Pacjentów należy poinformować, aby nie pożykali pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Istotne działania niepożądane

Mielosupresja

Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z ciężką małopłytkowością, neutropenią i niedokrwistością (stopień 3 lub 4 wg kryteriów NCI CTCAE [wspólnych kryteriów oceny zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka]). U większości pacjentów z małopłytkowością, neutropenią lub niedokrwistością stopnia 3. lub 4. stwierdzono wystąpienie tych zdarzeń w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Częstość występowania tych zdarzeń jest większa u pacjentów z fazą akceleracji CML (AP-CML) lub fazą przełomu blastycznego CML (BP-CML)/Ph+ ALL niż z fazą przewlekłą CML (CP-CML). Pełną morfologię krwi należy oznaczać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Mielosupresja była generalnie odwracalna i zwykle ustępowała po okresowym odstawieniu produktu Iclusig lub zmniejszeniu jego dawki (patrz punkt 4.2).

Niedrożność tętnic

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały przypadki niedrożności tętniczej, w tym przypadki zawału mięśnia sercowego zakończone zgonem, udaru, niedrożności tętnic siatkówki wiążące się niekiedy z trwałym uszkodzeniem wzroku lub jego utratą, stenozy dużych naczyń tętniczych w mózgu, ciężkiej choroby tętnic obwodowych, zwężenia tętnicy nerkowej (z towarzyszącym nasilającym się, niestabilnym lub opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym) i konieczność pilnych zabiegów rewaskularyzacyjnych. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z

czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane związane z niedrożnością tętnic występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie.

Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki (patrz punkty 4.2 i 5.1).

W badaniu fazy II (z co najmniej 64-miesięcznym okresem obserwacji) działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń tętniczych wystąpiły u 25% pacjentów (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia). U części pacjentów wystąpiły zdarzenia więcej niż jednego typu. Działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 13%, 9% i 11% pacjentów leczonych produktem Iclusig.

W badaniu fazy II poważne działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń tętniczych wystąpiły u 20% pacjentów (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia). Poważne działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 10%, 7% i 9% pacjentów leczonych produktem Iclusig (patrz punkt 4.8).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z niedrożnością tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych i naczyń obwodowych wynosiła, odpowiednio, 351, 611 i 605 dni.

Nie należy stosować produktu Iclusig u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, zabiegiem rewaskularyzacji lub udarem w wywiadzie, chyba że potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym zagrożeniem (patrz punkty 4.2 i 4.8). U pacjentów takich należy także rozważyć alternatywne możliwości leczenia przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem.

Przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatynibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe.

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów niedrożności naczyń tętniczych, zaś w przypadku pogorszenia wzroku lub wystąpienia nieostrego widzenia należy wykonać badanie okulistyczne (w tym fundoskopię). W razie wystąpienia niedrożności naczyń tętniczych przerwać natychmiast leczenie produktem Iclusig. Decyzja o wznowieniu leczenia produktem Iclusig powinna być oparta na ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniu fazy II (z co najmniej 64-miesięcznym okresem obserwacji) wystąpienie działań niepożądanych w postaci żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej stwierdzono u 6% pacjentów (częstość występująca w trakcie leczenia). Ciężkie działania niepożądane w postaci żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej stwierdzono u 5% pacjentów (częstość występująca w trakcie leczenia) (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów choroby zakrzepowo-zatorowej. W razie wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej należy natychmiast przerwać leczenie produktem Iclusig. Przed wznowieniem leczenia produktem Iclusig należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów leczonych produktem Iclusig stwierdzono występowanie niedrożności naczyń żylnych siatkówki, która w niektórych przypadkach wiązała się z nieodwracalnym pogorszeniem wzroku lub utratą wzroku. W przypadku pogorszenia wzroku lub wystąpienia nieostrego widzenia należy wykonać badanie okulistyczne (w tym fundoskopię).

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie może zwiększać ryzyko zdarzeń zakrzepowych w naczyniach tętniczych, w tym ryzyko zwężenia tętnicy nerkowej. Podczas leczenia produktem Iclusig należy monitorować ciśnienie krwi pacjenta podczas każdej wizyty w przychodni; w razie nadciśnienia należy je leczyć do uzyskania wartości prawidłowych. Jeżeli nadciśnienie nie da się opanować leczeniem farmakologicznym, należy tymczasowo wstrzymać leczenie produktem Iclusig (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia istotnego, nasilającego się, niestabilnego lub opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i rozważyć przeprowadzenie badań w celu wykluczenia zwężenia tętnicy nerkowej.

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały podczas leczenia epizody nadciśnienia (w tym przełom nadciśnieniowy). Pacjenci mogą wymagać pilnej interwencji w razie nadciśnienia z towarzyszącym splątaniem, bólem głowy, bólem w klatce piersiowej lub dusznością.

Zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały przypadki dysfunkcji lewej komory serca lub poważne i prowadzące do zgonu przypadki niewydolności serca, w tym zdarzenia związane z uprzednią niedrożnością naczyń. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na niewydolność serca i wdrożyć odpowiednie leczenie w zależności od sytuacji klinicznej, w tym z przerwaniem podawania produktu Iclusig. W przypadku pacjentów, u których wystąpi poważna niewydolność serca należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zapalenie trzustki i aktywność lipazy w surowicy

Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z zapaleniem trzustki. Częstość występowania zapalenia trzustki jest większa w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Należy oznaczać aktywność lipazy w surowicy co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie okresowo. Konieczne może być przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki. Jeżeli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy w obrębie jamy brzusznej, przerwać stosowanie produktu Iclusig i ocenić pacjenta pod kątem objawów zapalenia trzustki (patrz punkt 4.2). Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z przebyłym zapaleniem trzustki lub nadużywaniem alkoholu w wywiadzie. U pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką hipertriglicydemią należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, aby zmniejszyć ryzyko zapalenia trzustki.

Hepatotoksyczność

Produkt Iclusig może spowodować zwiększenie wyników oznaczenia AlAT, AspAT, bilirubiny i fosfatazy zasadowej. U większości pacjentów, u których stwierdzono hepatotoksyczność, pierwsze zdarzenie hepatotoksyczności zaobserwowano w pierwszym roku leczenia. Stwierdzono przypadki niewydolności wątroby (w tym zakończone zgonem). Testy wątrobowe należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać je okresowo, w odstępach zgodnych ze wskazaniami klinicznymi.

Krwotok

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały ciężkie krwotoki, w tym przypadki zakończone zgonem. Częstość występowania ciężkiego krwawienia była większa u pacjentów z AP-CML, BP-CML i Ph+ ALL. Najczęściej zgłaszane epizody krwawienia stopnia 3. lub 4. obejmowały krwotok z przewodu pokarmowego i krwiak podtwardówkowy. Większość zdarzeń krwotocznych, choć nie wszystkie, wystąpiła u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3/4. W razie wystąpienia poważnego lub ciężkiego krwotoku należy przerwać leczenie produktem Iclusig i ocenić stan pacjenta.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Iclusig. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Iclusig, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów leczonych produktem Iclusig stwierdzono przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (*ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*) po wprowadzeniu produktu do obrotu.

PRES to schorzenie neurologiczne, które może się wiązać z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak: napad drgawkowy, ból głowy, zmniejszenie czujności, zmienione funkcjonowanie psychiczne, utrata widzenia oraz inne zaburzenia wzrokowe i neurologiczne.

W przypadku jego zdiagnozowania należy przerwać leczenie produktem Iclusig i ponownie rozpocząć leczenie dopiero po ustąpieniu zdarzenia i jeśli korzyść z kontynuacji leczenia przewyższa ryzyko związane z PRES.

Interakcje z produktami leczniczymi

Należy także zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Iclusig z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A oraz z umiarkowanymi i silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

U pacjentów zagrożonych występowaniem epizodów krwawienia należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania ponatynibu i leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty „Mielosupresja“ i „Krwotok“). Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających jednoczesne stosowanie ponatynibu i przeciwzakrzepowych produktów leczniczych.

Wydłużenie odstępu QT

Możliwość wydłużania odstępu QT przez produkt Iclusig oceniano u 39 pacjentów z białaczką i nie zaobserwowano znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Jednakże nie przeprowadzono wszechstronnego badania oceniającego odstęp QT, w związku z czym nie można wykluczyć klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT.

Specjalne populacje

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą otrzymać zalecaną dawkę początkową. Zaleca się ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Iclusig pacjentom z szacowanym klirensiem kreatyniny < 50 ml/min lub w schyłkowej fazie niewydolności nerek (patrz punkt 4.2).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje, które mogą zwiększyć stężenie ponatynibu w surowicy

Inhibitory CYP3A

Ponatynib jest metabolizowany przez CYP3A4.

Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 15 mg produktu Iclusig w obecności ketokonazolu (400 mg na dobę), silnego inhibitora CYP3A, spowodowało pewne zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na ponatynib, gdzie wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{maks} ponatynibu były większe o, odpowiednio, 78% i 47% w porównaniu z podawaniem samego ponatynibu.

Należy także zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie początkowej dawki produktu Iclusig do 30 mg przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, indynawir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, troleandomycyna, worykonazol oraz sok grejfrutowy.

Substancje, które mogą zmniejszyć stężenie ponatynibu w surowicy

Induktory CYP3A

Jednoczesne podanie 19 zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 45 mg produktu Iclusig w trakcie leczenia ryfampicyną (600 mg na dobę), silnym induktorem CYP3A, zmniejszyło $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dla ponatynibu odpowiednio o 62% i 42%, w porównaniu z podawaniem samego ponatynibu.

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4, takich jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutyna, ryfampicyna oraz ziele dziurawca z ponatynibem i poszukiwać preparatów alternatywnych dla induktorów CYP3A4, chyba że korzyści z ich stosowania przewyższają możliwe ryzyko zmniejszonej ekspozycji na ponatynib.

Substancje, na których stężenie w surowicy może mieć wpływ ponatynib

Substraty transporterów

Ponatynib w warunkach *in vitro* jest inhibitorem P-gp i BCRP. W związku z tym ponatynib może teoretycznie zwiększać stężenie w osoczu podawanych jednocześnie substratów P-gp (np. digoksyny, dabigatranu, kolchicyny, prawastatyny) lub BCRP (np. metotreksatu, rozuwastatyny, sulfasalazyny), nasilając w ten sposób ich działanie lecznicze i działania niepożądane. Zaleca się ścisłą obserwację kliniczną w razie podawania ponatynibu z takimi produktami leczniczymi.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do poczęcia/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom zdolnym do poczęcia leczonym produktem Iclusig należy odradzić zachodzenie w ciążę, a mężczyznom leczonym produktem Iclusig należy odradzić płodzenie dziecka w okresie leczenia. W trakcie leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Nie wiadomo czy ponatynib wpływa na skuteczność ogólnoustrojowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Należy stosować alternatywną lub dodatkową metodę antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Iclusig u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt Iclusig można stosować w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Jeżeli produkt ten jest stosowany w okresie ciąży, należy poinformować pacjentkę o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Iclusig przenika do mleka karmiącej matki. Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne nie wykluczają możliwości jego przenikania do mleka matki. Podczas leczenia produktem Iclusig należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu ponatynibu na płodność u ludzi. U szczurów leczenie ponatynibem wywierało wpływ na płodność samic, a płodność samców pozostawała niezmienną (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych wyników dla płodności człowieka jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Produkt Iclusig wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z takimi działaniami niepożądanymi, jak ospałość, zawroty głowy i nieostre widzenie. W związku z tym zaleca się ostrożność przy prowadzeniu pojazdów lub obsłudze maszyn.

4.8 Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane opisane w niniejszym punkcie zostały zidentyfikowane w międzynarodowym wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie obejmującym 449 pacjentów z CML i Ph+ ALL, którzy nie reagowali lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia TKI, w tym pacjentów z mutacją BCR-ABL T315I. Wszyscy pacjenci otrzymywali 45 mg produktu Iclusig raz na dobę. Dopuszczalne było dostosowanie dawki do 30 mg raz na dobę lub 15 mg raz na dobę w celu opanowania toksyczności. Ponadto, po około 2 latach obserwacji, u wszystkich pacjentów aktualnie przyjmujących produkt Iclusig w dobowej dawce 45 mg zalecano zmniejszenie dawki nawet wtedy, gdy nie występowały u nich żadne zdarzenia niepożądane, w odpowiedzi na ciągle występowanie zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń w badaniu klinicznym. W momencie składania raportu okres obserwacji wszystkich pacjentów uczestniczących aktualnie w badaniu wynosił co najmniej 64 miesiące. Mediana czasu leczenia produktem Iclusig wynosiła 32,2 miesiąca u pacjentów z CP-CML, 19,4 miesiąca u pacjentów z AP-CML oraz 2,9 miesiąca u pacjentów z BP-CML/Ph+ ALL. Mediana stosowanej dawki dobowej wynosiła 28 mg u pacjentów z CP-CML, co stanowi 63% oczekiwanej dawki 45 mg; mediana stosowanej dawki dobowej była większa u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby (32 mg u pacjentów z AP-CML i 44 mg u pacjentów z BP-CML/Ph+ ALL).

Najczęstsze poważne działania niepożądane >2% (częstość występowania podczas leczenia) obejmowały zapalenie płuc (7,3%); zapalenie trzustki (5,8%); ból w jamie brzusznej (4,7%); migotanie przedsionków (4,5%); gorączkę (4,5%), zawał mięśnia sercowego (4,0%), niedrożność tętniczych naczyń obwodowych (3,8%); niedokrwistość; (3,8%); dusznicę bolesną (3,3%); zmniejszenie liczby płytek krwi (3,1%); gorączkę neutropeniczną (2,9%); nadciśnienie (2,9%); chorobę tętnic wieńcowych (2,7%), zastoinową niewydolność serca (2,4%); epizod naczyniowo-mózgowy (2,4%); sepsę (2,4%), zapalenie tkanki łącznej (2,2%), ostre uszkodzenie nerek (2,0%), zakażenie dróg moczowych (2,0%) i zwiększenie aktywności lipazy (2,0%).

Poważne działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 10%, 7% i 9% pacjentów leczonych produktem Iclusig. Poważne działania obejmujące niedrożność naczyń żylnych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u 5% pacjentów.

Działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 13%, 9% i 11% pacjentów leczonych produktem Iclusig. W sumie działania niepożądane w postaci niedrożności naczyń tętniczych i żylnych wystąpiły u 25% pacjentów

leczonych produktem Iclusig w badaniu fazy II, a poważne działania niepożądane wystąpiły u 20% pacjentów. U części pacjentów wystąpiły zdarzenia więcej niż jednego typu.

Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u 6% pacjentów. Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jest większa u pacjentów z Ph+ ALL lub BP-CML niż u pacjentów z AP-CML lub CP-CML. Żadne zdarzenie związane z niedrożnością naczyń żylnych nie zakończyło się zgonem.

Po okresie obserwacji trwającym minimum 64 miesiące częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wynosiła 20% u pacjentów z CP-CML, 11% u pacjentów z AP-CML, 15% u pacjentów z BP-CML oraz 9% u pacjentów z Ph+ ALL.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone u wszystkich pacjentów z CML i Ph+ ALL przedstawione są w Tabeli 4. Zastosowane częstości występowania to: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4 Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z CML i Ph+ ALL – częstość podana dla zdarzeń występujących podczas leczenia

Grupa układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
	Często	zapalenie płuc, posocznica, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby neutrofilii
	Często	pancytopenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	odwodnienie, zatrzymanie płynów, hipokalcemia, hiperglikemia, hiperurykemia, hipofosfatemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, hiponatremia
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy, zawroty głowy
	Często	zdarzenie naczyniowo-mózgowe, udar niedokrwienny mózgu, neuropatia obwodowa, ospałość, migrena, hiperestezja, hipostezja, parestezja, przemijający napad niedokrwienny
	Niezbyt często	zwężenie tętnic mózgowych, krwotok mózgowy, krwotok śródczaszkowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii*

Grupa układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Często	nieostre widzenie, suchość oka, obrzęk okołoczołowy, obrzęk powiek, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia
	Niezbyt często	zakrzepica żył siatkówki, niedrożność żył siatkówki, niedrożność tętnic siatkówki
Zaburzenia serca	Często	niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, dusznica bolesna, wysięk osierdziowy, migotanie przedsionków, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, ostry zespół wieńcowy, trzepotanie przedsionków
	Niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dyskomfort ze strony serca, kardiomiopatia niedokrwienna, skurcz tętnic wieńcowych, dysfunkcja lewej komory serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	nadciśnienie tętnicze
	Często	choroba zarostowa tętnic obwodowych, niedokrwienie obwodowe, stenoza tętnic obwodowych, chromanie przestankowe, zakrzepica żył głębokich, uderzenia gorąca, niekiedy z zaczerwienieniem skóry
	Niezbyt często	słabe krążenie obwodowe, zawał śledziony, zatorowość żylna, zakrzepica żylna, przełom nadciśnieniowy, zwężenie tętnicy nerkowej
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	duszność, kaszel
	Często	zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, dysfonia, nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	ból jamy brzusznej, biegunka, wymioty, zaparcie, nudności, zwiększenie stężenia lipazy
	Często	zapalenie trzustki, zwiększenie stężenia amylazy we krwi, choroba refluksowa przełyku, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie jamy brzusznej, dyskomfort w jamie brzusznej, suchość ust, krwotok żołądkowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotranspeptydazy
	Niezbyt często	hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	wysypka, suchość skóry, świąd
	Często	swędząca wysypka, złuszczająca wysypka, rumień, łysienie, łuszczenie się skóry, nocne poty, nadmierna potliwość, podbiegnięcia, wybroczyny, ból skóry, złuszczające zapalenie skóry, hiperkeratoza, hiperpigmentacja skóry

Grupa układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej i kości	Bardzo często	ból kości, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból pleców, kurcze mięśni
	Często	ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi, ból klatki piersiowej
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	zaburzenia wzroku
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, ból
	Często	dreszcze, choroba grypopodobna, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, powstanie wyczuwalnego guzka, obrzęk twarzy

* Spontaniczne raporty związane z doświadczeniem po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedrożność naczyń (patrz punkty 4.2 i 4.4)

U pacjentów leczonych produktem Iclusig wystąpiły przypadki poważnej niedrożności naczyń, w tym zdarzenia sercowo-naczyniowe, naczyniowo-mózgowe i dotyczące naczyń obwodowych, jak również przypadki zakrzepicy żyłnej. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane w postaci niedrożności tętnic występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie.

Mielosupresja

Mielosupresja była często obserwowana we wszystkich populacjach pacjentów. Częstość występowania małopłytkowości, neutropenii i niedokrwistości stopnia 3. lub 4. była większa u pacjentów z AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL, niż u pacjentów z CP-CML (patrz Tabela 5). Mielosupresja była obserwowana u pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wartościami laboratoryjnymi, jak również u pacjentów z uprzednio istniejącymi nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych.

Przerwanie leczenia z powodu mielosupresji zdarzało się rzadko (4% dla małopłytkowości, po <1% dla neutropenii i niedokrwistości).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

Ciężkie reakcje skórne (takie jak zespół Stevensa-Johnsona) zgłaszano u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Należy powiadomić pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania podejrzewanych reakcji skórnych, w szczególności w przypadku występowania pęcherzy, łuszczenia się skóry, zmian błony śluzowej lub objawów ogólnoustrojowych.

Tabela 5 Częstość występowania klinicznie znaczących nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 3./4.* u $\geq 2\%$ pacjentów w poszczególnych grupach chorób w badaniu fazy II (N=449): minimalny okres obserwacji wynoszący 64 miesiące u wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu

Test laboratoryjny	Wszyscy pacjenci (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Hematologia				
Małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek)	40	35	49	46
Neutropenia (zmniejszenie ANC)	34	23	52	52
Leukopenia (zmniejszenie WBC)	25	12	37	53
Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia HGB)	20	8	31	46
Limfopenia	17	10	25	28
Biochemia				
Zwiększenie aktywności lipazy	14	14	13	14
Zmniejszenie stężenia fosforanów	10	10	13	9
Zwiększenie stężenia glukozy	7	8	13	1
Zwiększenie aktywności ALAT	6	4	8	7
Zmniejszenie stężenia sodu	5	6	6	2
Zwiększenie aktywności AspAT	4	3	5	3
Zwiększenie aktywności amylazy	4	4	4	3
Zmniejszenie stężenia potasu	2	< 1	6	2
Zwiększenie stężenia potasu	2	2	1	3
Zwiększenie fosfatazy alkalicznej	2	2	4	2
Bilirubina	1	< 1	2	1
Zmniejszenie stężenia wapnia	1	< 1	2	1
ALAT=aminotransferaza alaninowa, ANC=bezwzględna liczba neutrofilii, AspAT=aminotransferaza asparaginowa, HGB=hemoglobina, WBC=liczba białych krwinek. *Zgłoszone wg wspólnych kryteriów oceny zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI-CTCAE) wersji 4.0.				

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zgłoszono pojedyncze przypadki przypadkowego przedawkowania produktu Iclusig. Pojedyncze dawki wynoszące 165 mg oraz szacowane 540 mg u dwóch pacjentów nie spowodowały żadnych klinicznie znaczących działań niepożądanych. Wielokrotne dawki 90 mg na dobę podawane przez 12 dni spowodowały u pacjenta zapalenie płuc, ogólnoustrojową reakcję zapalną, migotanie przedsionków oraz bezobjawowy umiarkowany wysięk osierdziowy. Po przerwaniu leczenia zdarzenia te ustąpiły i wznowiono leczenie produktem Iclusig w dawce 45 mg na dobę. W razie przedawkowania produktu Iclusig należy objąć pacjenta obserwacją i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE24

Ponatinib jest silnym inhibitorem pan BCR-ABL z elementami budowy chemicznej, w tym z potrójnym wiązaniem węglowym, zapewniającymi duże powinowactwo do naturalnej BCR-ABL, jak również do zmutowanych form kinazy ABL. Ponatinib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością IC_{50} wynosząca, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM. W testach komórkowych ponatinib był w stanie pokonać oporność na imatinib, dasatinib i nilotinib zależną od mutacji domeny kinazy BCR-ABL. W nieklinicznych testach mutagenetyki stwierdzono, że stężenie ponatinibu wynoszące 40 nM jest wystarczające do zmniejszenia żywotności komórek z ekspresją wszystkich badanych mutacji BCR-ABL (w tym T315I) o > 50% i zahamowania występowania klonów mutacji. W komórkowym teście przyspieszonej mutagenetyki nie wykryto żadnej mutacji BCR-ABL, która wykazałaby oporność na ponatinib w stężeniu 40 nM. Ponatinib powodował kurczenie się guza i wydłużał przeżywalność myszy z nowotworem z ekspresją normalnej BCR-ABL lub jej mutacji T315I. Po dawkach 30 mg lub większych minimalne stężenie ponatinibu w osoczu w stanie równowagi zwykle przekraczało 21 ng/ml (40 nM). Po dawkach 15 mg lub większych u 32 z 34 pacjentów (94%) wykazano $\geq 50\%$ zmniejszenie fosforylacji CRK-like (CRKL), biologicznego wskaźnika inhibicji BCR-ABL, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Ponatinib hamuje aktywność innych klinicznie znaczących kinaz przy wartościach IC_{50} poniżej 20 nM i wykazuje aktywność komórkową wobec RET, FLT3 i KIT członków rodzin kinaz FGFR, PDGFR i VEGFR.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z CML i Ph+ ALL opornych na lub nietolerujących uprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej oceniane są w międzynarodowym wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie. Wszyscy pacjenci otrzymywali 45 mg produktu Iclusig raz na dobę z możliwością zmniejszenia dawki lub wstrzymania podawania, a następnie wznowienia podawania lub ponownego zwiększenia dawki. Pacjenci zostali przydzieleni do jednej z sześciu kohort w zależności od fazy choroby (CP-CML; AP-CML lub BP-CML/Ph+ ALL), oporności lub nietolerancji (R/I) na dasatinib lub nilotinib oraz obecności mutacji T315I. Badanie aktualnie trwa.

Oporność w CP-CML zdefiniowano jako nieosiągnięcie pełnej odpowiedzi hematologicznej (w ciągu 3 miesięcy), mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej (w ciągu 6 miesięcy) lub większej odpowiedzi cytogenetycznej (w ciągu 12 miesięcy) podczas leczenia dasatinibem lub nilotinibem. Pacjenci z CP-CML, u których doszło do utraty odpowiedzi lub mutacji domeny kinazy przy braku pełnej odpowiedzi cytogenetycznej lub progresji do AP-CML lub BP-CML w dowolnym momencie podczas leczenia dasatinibem lub nilotinibem również zostali uznani za opornych. Oporność w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL zdefiniowano jako nieosiągnięcie pełnej odpowiedzi hematologicznej (AP-CML w ciągu 3 miesięcy, BP-CML/Ph+ ALL w ciągu 1 miesiąca), utratę większej odpowiedzi hematologicznej (w dowolnym momencie) lub wystąpienie mutacji domeny kinazy przy braku większej odpowiedzi hematologicznej podczas leczenia dasatinibem lub nilotinibem.

Nietolerancję zdefiniowano jako przerwanie leczenia dasatinibem lub nilotinibem z powodu toksyczności pomimo optymalnego postępowania przy braku pełnej odpowiedzi cytogenetycznej dla pacjentów z CP-CML lub większej odpowiedzi hematologicznej u pacjentów z AP-CML, BP-CML lub Ph+ ALL.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w CP-CML była większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR), co obejmowało pełną lub częściową odpowiedź cytogenetyczną (CCyR i PCyR). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności w CP-CML były: pełna odpowiedź hematologiczna (CHR) i większa odpowiedź molekularna (MMR).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była większa odpowiedź hematologiczna (MaHR), zdefiniowana jako pełna odpowiedź hematologiczna (CHR) lub brak dowodów białaczki (NEL). Drugorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL były MCyR i MMR.

Dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności dla wszystkich pacjentów obejmowały potwierdzoną MCyR, czas do odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, okres przeżycia bez progresji choroby i ogólną przeżywalność. Przeprowadzono również analizy post hoc oceniające zależność między większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) i większą odpowiedzią molekularną (MMR) w krótkim okresie a wynikami PFS i OS w długim okresie, utrzymaniem odpowiedzi (MCyR i MMR) po zmniejszeniu dawki oraz wynikami PFS i OS według statusu zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic.

Do badania włączono 449 pacjentów, z których 444 kwalifikowało się do analizy: 267 pacjentów z CP-CML (kohorta R/I: n=203, kohorta T315I: n=64), 83 pacjentów z AP-CML (kohorta R/I: n=65, kohorta T315I: n=18), 62 pacjentów z BP-CML (kohorta R/I: n=38, kohorta T315I: n = 24) oraz 32 pacjentów z Ph+ ALL (kohorta R/I: n=10, kohorta T315I: n=22). Uprzednia MCyR lub lepsza (MCyR, MMR lub CMR) na dazatynib lub nilotynib osiągnięta została tylko u 26% pacjentów z CP-CML, a uprzednia MaHR lub lepsza (MaHR, MCyR, MMR lub CMR) osiągnięta została tylko u 21% i 24% pacjentów z, odpowiednio, AP-CML, and BP-CML/Ph+ALL. Wyjściowa charakterystyka demograficzna przedstawiona jest w Tabeli 6 poniżej.

Tabela 6 Dane demograficzne i charakterystyka choroby

Charakterystyka pacjentów włączonych do badania	Łączna populacja bezpieczeństwa N=449
Wiek	
Mediana, lata (zakres)	59 (18 - 94)
Płeć, n (%)	
Męska	238 (53%)
Rasa, n (%)	
Żółta	59 (13%)
Czarna/Afroamerykańska	25 (6%)
Biała	352 (78%)
Inna	13 (3%)
Ocena sprawności w skali ECOG, n (%)	
ECOG=0 lub 1	414 (92%)
Historia choroby	
Mediana czasu od rozpoznania do pierwszej dawki, lata (zakres)	6,09 (0,33 - 28,47)
Oporność na uprzednie leczenie TKI ^{a*} , n (%)	374 (88%)
Uprzednie leczenie TKI - liczba schematów, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutacja BCR-ABL wykryta przy włączeniu, n (%) ^b	
Brak	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
^{a*} z 427 pacjentów zgłaszających uprzednie leczenie TKI dazatynibem lub nilotynibem.	
^b wśród pacjentów, u których wykryto co najmniej jedną mutację domeny kinazy BCR-ABL w momencie włączenia, wykryto 37 indywidualnych mutacji	

W sumie 55% pacjentów miało jedną lub więcej mutacji domeny kinazy BCR-ABL przy włączeniu do badania, z których najczęstsze były: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) i E359V (4%). U 67% pacjentów z CP-CML z kohorty R/I nie wykryto żadnej mutacji przy włączeniu do badania.

Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione w Tabeli 7, 8 i 9.

Tabela 7 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z przewlekłą fazą CML opornych na lub nietolerujących poprzedniego leczenia

	Razem (N=267)	Oporni lub nietolerujący	
		R/I Kohorta (N=203)	T315I Kohorta (N=64)
Odpowiedź cytogenetyczna			
Większa (MCyR) ^a % (95% CI)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Pełna (CCyR) % (95% CI)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Większa odpowiedź molekularna^b % (95% CI)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
<p>^a Głównym punktem końcowym oceny w kohortach CP-CML była MCyR obejmująca zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną.</p> <p>^b Oznaczana we krwi obwodowej. Zdefiniowana jako stosunek transkryptów BCR-ABL do ABL ≤ 0,1% w Skali Międzynarodowej (IS) (tzn. ≤0,1% BCR-ABL^{IS}; pacjenci muszą mieć transkrypt b2a2/b3a2 (p210)) we krwi obwodowej, oznaczany przy użyciu ilościowej reakcji polimerazy łańcuchowej odwrotnej transkryptazy (qRT PCR).</p> <p>Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.</p>			

Pacjenci z CP-CML, którzy otrzymywali uprzednio mniej TKI mieli lepsze odpowiedzi cytogenetyczne, hematologiczne i molekularne. Wśród pacjentów z CP-CML leczonych uprzednio jednym, dwoma, trzema lub czterema TKI, podczas leczenia produktem Iclusig MCyR osiągnęło, odpowiednio, 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) i 58% (7/12).

Wśród pacjentów z CP-CML bez mutacji przy włączeniu do badania, 49% (66/136) osiągnęło MCyR.

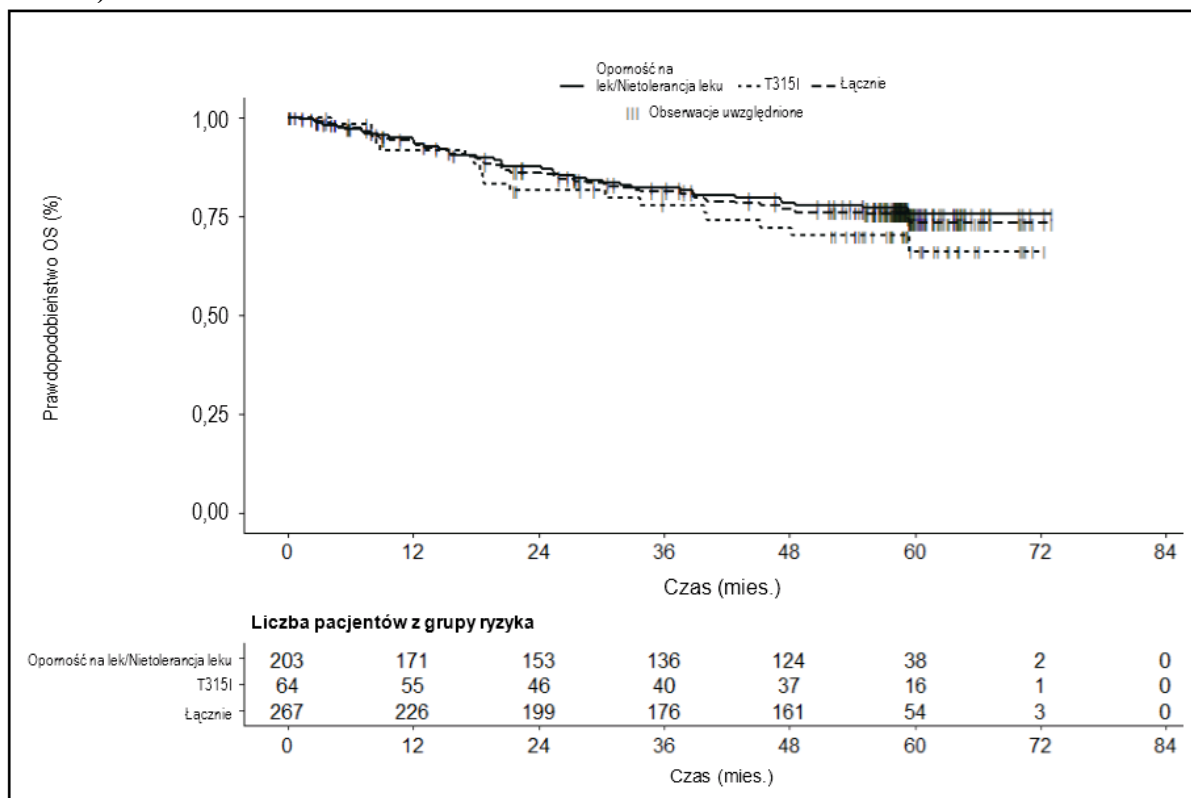
Dla każdej mutacji BCR-ABL wykrytej u więcej niż jednego pacjenta z CP-CML przy włączeniu do badania, po leczeniu produktem Iclusig osiągnęto MCyR.

U pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR, mediana czasu do MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 1,6 do 11,3 miesiąca), a u pacjentów, którzy osiągnęli MMR, mediana czasu do MMR wynosiła 5,5 miesiąca (zakres od 1,8 do 55,5 miesiąca). W momencie składania uaktualnionego raportu, przy minimalnym okresie obserwacji wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu wynoszącym 64 miesiące, nie osiągnięto jeszcze mediany czasu trwania MCyR ani MMR. Opierając się na szacunkach Kaplana-Meiera przewiduje się, że u 82% (95% CI: [74%-88%]) pacjentów z CP-CML (mediana okresu leczenia: 32,2 miesiąca), którzy osiągnęli MCyR, odpowiedź ta utrzyma się po 48 miesiącach i u 61% (95% CI: [51%-70%]) pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MMR, odpowiedź ta utrzyma się po 36 miesiącach. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi MCyR i MMR u wszystkich pacjentów z CP CML nie uległo dalszej zmianie po rozszerzeniu analizy do 5 lat.

Podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 64 miesiące u 3,4% (9/267) pacjentów z CP-CML zaobserwowano przekształcenie choroby ze stadium AP-CML do stadium BP-CML.

W przypadku pacjentów z CP-CML (N=267) łącznie oraz pacjentów z CP-CML R/I z kohorty A (N=203) i pacjentów z T315I z kohorty B (N=64), mediana ogólnej przeżywalności (OS) nie została jeszcze osiągnięta. W przypadku całej grupy pacjentów z CP-CML prawdopodobieństwo przeżycia po 2, 3, 4 i 5 latach szacuje się odpowiednio na 86,0%, 81,2%, 76,9% i 73,3% zgodnie z ryc. 1.

Rycina 1 - Oceny ogólnego przeżycia Kaplana-Meiera w populacji CP-CML (populacja leczona)



U pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli większą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) lub większą odpowiedź molekularną (MMR) w pierwszym roku leczenia, zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS) w porównaniu z pacjentami, którzy nie osiągnęli przełomowych etapów w leczeniu. Większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) po upływie przełomowego okresu 3 miesięcy wykazywała silną i statystycznie istotną korelację z czasem przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitym czasem przeżycia (OS) (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0006$). Statystyczną istotność osiągnięto w korelacji czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS) z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) po upływie przełomowego okresu 12 miesięcy (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0012$).

Tabela 8 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z zaawansowaną fazą CML opornych lub nietolerujących poprzedniego leczenia

	Zaawansowana faza CML			Faza przelomu blastycznego CML		
	Razem (N=83)	Oporni lub nietolerujący		Razem (N=62)	Oporni lub nietolerujący	
		R/I Kohorta (N=65)	T315I Kohorta (N=18)		R/I Kohorta (N=38)	T315I Kohorta (N=24)
Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej						
Większa ^a (MaHR) % (95% CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Pełna ^b (CHR) % (95% CI)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Większa odpowiedź cytogenetyczna^c % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<p>^a Głównym punktem końcowym oceny dla kohort AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była MaHR obejmująca pełną odpowiedź hematologiczną i brak dowodów białaczki.</p> <p>^b CHR: WBC ≤ ULN w danej placówce, ANC ≥ 1000/mm³, liczba płytek ≥ 100 000/mm³, brak blastów i promielocytów we krwi obwodowej, zawartość blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów i metamielocytów łącznie we krwi obwodowej, < 5% bazofilów we krwi obwodowej, bez zajęcia przez chorobę obszarów poza szpikiem kostnym (w tym brak powiększenia wątroby i śledziony).</p> <p>^c MCyR obejmuje zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną.</p> <p>Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.</p>						

Tabela 9 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z Ph+ ALL opornych lub nietolerujących poprzedniego leczenia

	Razem (N=32)	Oporni lub nietolerujący	
		R/I Kohorta (N=10)	T315I Kohorta (N=22)
Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej			
Większa ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Pełna ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Większa odpowiedź cytogenetyczna^c % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
<p>^a Głównym punktem końcowym oceny dla kohort AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była MaHR obejmująca pełną odpowiedź hematologiczną i brak dowodów białaczki.</p> <p>^b CHR: WBC ≤ GGN w danej placówce, ANC ≥ 1000/mm³, liczba płytek ≥ 100 000/mm³, brak blastów i promielocytów we krwi obwodowej, zawartość blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów i metamielocytów łącznie we krwi obwodowej, < 5% bazofilów we krwi obwodowej, bez zajęcia przez chorobę obszarów poza szpikiem kostnym (w tym brak powiększenia wątroby i śledziony).</p> <p>^c MCyR obejmuje zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną.</p> <p>Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.</p>			

Mediana czasu do MaHR u pacjentów z AP-CML, BP-CML i Ph+ ALL wynosiła, odpowiednio, 0,7 miesiąca (zakres od 0,4 do 5,8 miesiąca), 1,0 miesiąc (zakres od 0,4 do 3,7 miesiąca) i 0,7 miesiąca (zakres od 0,4 do 5,5 miesiąca). W momencie składania uaktualnionego raportu, przy minimalnym okresie obserwacji wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu wynoszącym 64 miesiące szacowana mediana czasu trwania MaHR u pacjentów z AP-CML (mediana okresu leczenia: 19,4 miesiąca), BP-CML (mediana okresu leczenia: 2,9 miesiąca) i Ph+ ALL (mediana okresu leczenia: 2,7 miesiąca), wynosiła, odpowiednio, 12,9 miesiąca (zakres od 1,2 do 68,4 miesiąca), 6,0 miesięcy (zakres od 1,8 do 59,6 miesiąca) i 3,2 miesiąca (zakres od 1,8 do 12,8 miesiąca).

Dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu fazy II zależność między wielkością dawki a parametrami bezpieczeństwa wskazuje na znaczący wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (niewydolność serca, zakrzepica tętnicza, nadciśnienie, małopłytkowość, zapalenie trzustki, neutropenia, wysypka, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności lipazy, mielosupresja, artralgia) w zakresie dawek 15 do 45 mg raz na dobę.

Analiza zależności między wielkością dawki a parametrami bezpieczeństwa w tym badaniu fazy II wskazuje, że, po skorygowaniu wobec współzmiennych, ogólna wielkość dawki jest znamienne związane ze zwiększonym ryzykiem niedrożności naczyń, przy ilorazie szans wynoszącym około 1,6 na każde zwiększenie dawki o 15 mg. Ponadto, wyniki analiz regresji logistycznej danych pochodzących od pacjentów z badania fazy I sugerują istnienie związku między ekspozycją ogólnoustrojową (AUC) a występowaniem zdarzeń zakrzepowych w naczyniach tętniczych. W związku z tym oczekuje się, że zmniejszenie dawki spowoduje zmniejszenie ryzyka przypadków niedrożności naczyń, jednakże z analizy wynika istnienie efektu „przeniesienia” większych dawek, w związku z czym może upłynąć kilka miesięcy, zanim zmniejszenie dawki przyniesie zmniejszenie ryzyka. Inne współzmiennie wykazujące statystycznie znamienne związki z występowaniem zdarzeń niedrożności naczyń to obecność niedokrwienia w wywiadzie i wiek pacjenta.

Zmniejszenie dawki u pacjentów z CP-CML

W badaniu fazy II zmniejszenie dawki zalecane było po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych; ponadto w październiku 2013 r. wprowadzono w niniejszym badaniu nowe zalecenia prospektywnego zmniejszania dawki u wszystkich pacjentów z CP-CML przy braku zdarzeń niepożądanych, w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń.

Podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy i około 2 lata po zaleceniu potencjalnego zmniejszenia dawki w badaniu uczestniczyło 110 pacjentów z CP-CML. Zgłoszono, że większość tych pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu (82/110 pacjentów; 75%) otrzymywała 15 mg w ostatniej dawce, natomiast 24/110 pacjentów (22%) otrzymywało dawkę 30 mg, zaś 4/110 (4%) pacjentów otrzymywało dawkę 45 mg. W czasie rozpoczęcia zamykania badania (po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 64 miesiące i po ponad 3 latach po zaleceniu przyszłego zmniejszenia dawki), 99 pacjentów z CP-CML kontynuowało badanie, a 77 (78%) z nich otrzymało 15 mg jako ostatnią dawkę leku w ramach badania.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu fazy II 86 pacjentów z CP-CML osiągnęło MCyR po dawce 45 mg, a 45 pacjentów z CP-CML osiągnęło MCyR po zmniejszeniu dawki do 30 mg, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia związane z niedrożnością naczyń wystąpiły u 44 z tych 131 pacjentów. Większość z tych zdarzeń wystąpiła po dawce, po której dany pacjent osiągnął MCyR; mniejszość wystąpiła po zmniejszeniu dawki.

Tabela 10 Pierwsze zdarzenie niepożądane w postaci niedrożności naczyń u pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR po dawce 45 mg lub 30 mg (dane uzyskane 7 kwietnia 2014 r.)

	Dawka przyjmowana w momencie wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego w postaci niedrożności naczyń		
	45 mg	30 mg	15 mg
Osiągnięcie MCyR po dawce 45 mg (N=86)	19	6	0
Osiągnięcie MCyR po dawce 30 mg (N=45)	1	13	5

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niedrożności naczyń wieńcowych, mózgowych lub tętnic obwodowych wynosiła odpowiednio 351, 611 i 605 dni. Po korekcie uwzględniającej ekspozycję, częstość występowania pierwszego zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic była największa w pierwszych dwóch latach obserwacji i malała wraz ze zmniejszaniem dawki dobowej (na skutek zalecenia przewidywanego zmniejszenia dawki). Na ryzyko wystąpienia niedrożności naczyń tętniczych mogą wpływać również inne czynniki niż wielkość dawki.

Skuteczność

Dostępne są dane z badania fazy II dotyczące utrzymywania się odpowiedzi (MCyR i MMR) u wszystkich pacjentów z CP-CML, u których zastosowano zmniejszenie dawki z dowolnego powodu. W Tabeli 11 przedstawione są te dane dla pacjentów, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 45 mg; dostępne są podobne dane dla pacjentów, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 30 mg. U większości pacjentów, u których zmniejszono dawki, odpowiedź (MCyR lub MMR) utrzymywała się przez aktualnie dostępny okres obserwacji. U pewnego odsetka pacjentów nie zmniejszono dawki w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Tabela 11 Utrzymywanie się odpowiedzi u pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 45 mg (dane uzyskane 6 lutego 2017 r.)

	Osiągnięcie MCyR po 45 mg (N=86)		Osiągnięcie MMR po 45 mg (N=63)	
	Liczba pacjentów	Utrzymanie MCyR	Liczba pacjentów	Utrzymanie MMR
Bez zmniejszenia dawki	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Zmniejszenie dawki tylko do 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 miesiące zmniejszenia do 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 miesiące zmniejszenia do 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Dowolne zmniejszenie do 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 miesiące zmniejszenia do 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ 24 miesiące zmniejszenia do 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

Aktywność produktu Iclusig wobec białaczki była oceniana także w zakończonym badaniu Fazy I ze zwiększaniem dawki obejmującym 65 pacjentów z CML i Ph+ ALL. Z 43 pacjentów z CP-CML, 31 pacjentów osiągnęło MCyR przy medianie okresu obserwacji 55,5 miesiąca (zakres od 1,7 do 91,4 miesiąca). W momencie składania raportu u 25 pacjentów utrzymywała się MCyR (nie osiągnięto mediany czasu trwania MCyR).

Elektrofizjologia serca

Możliwość wydłużania odstępu QT przez produkt Iclusig oceniano u 39 pacjentów z białaczką, którzy otrzymywali 30 mg, 45 mg lub 60 mg produktu Iclusig raz na dobę. W punkcie początkowym i po uzyskaniu stanu równowagi wykonano serie EKG w trzech powtórzeniach, w celu oceny wpływu ponatynibu na odstęp QT. Podczas badania nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian średniego odstępu QTc (tzn. > 20 ms) wobec wartości wyjściowych. Ponadto w modelach farmakokinetycznych-farmakodynamicznych wykazano brak związku ekspozycji z efektem działania przy szacowanej średniej zmianie QTcF wynoszącej -6,4 ms (górną granicą przedziału ufności -0,9 ms) przy C_{maks} w grupie 60 mg.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Iclusig u dzieci z CML lub Ph+ ALL w wieku od urodzenia do 1 roku. Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Iclusig u pacjentów pediatrycznych z CML lub Ph+ ALL w wieku od 1 roku do 18 lat (stosowanie u dzieci, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Maksymalne stężenie ponatynibu obserwowane jest po około 4 godzinach po podaniu doustnym. W zakresie dawek stosowanych klinicznie (15 mg do 60 mg), ponatynib wykazuje proporcjonalne do dawki zwiększenie C_{maks} i AUC. Średnia geometryczna (CV%) C_{maks} i $AUC_{(0-\tau)}$ ekspozycji osiągniętej dla ponatynibu w dawce 45 mg na dobę w stanie równowagi wynosiła, odpowiednio, 77 ng/ml (50%) i 1296 ng•godz/ml (48%). Ekspozycja na ponatynib w osoczu (C_{maks} i AUC) po wysoko- i niskotłuszczowym posiłku nie różniły się od ekspozycji na czczo. Produkt Iclusig może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Jednoczesne podawanie produktu Iclusig z produktem silnie hamującym wydzielanie kwasu solnego w żołądku powodowało niewielkie zmniejszenie C_{maks} ponatynibu bez zmniejszenia $AUC_{0-\infty}$.

Dystrybucja

Ponatynib wiąże się w wysokim stopniu (> 99%) z białkami osocza w warunkach *in vitro*. Stosunek zawartości ponatynibu we krwi/osoczu wynosi 0,96. Jednoczesne podawanie ibuprofenu, nifedypiny, propranololu, kwasu salicylowego lub warfaryny nie powoduje wypierania ponatynibu z połączeń z białkami. Po dawkach dobowych 45 mg, średnia geometryczna (CV%) pozornej objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi 1101 L (94%), co sugeruje, że ponatynib ulega silnej dystrybucji do przestrzeni pozanaczyniowej. Z badań *in vitro* wynika, że ponatynib nie jest substratem lub jest słabym substratem zarówno P-gp, jak i białka oporności raka sutka (BCRP). Ponatynib nie jest substratem ludzkich polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1, OATP1B3) ani transporterów anionów organicznych OCT-1.

Metabolizm

Ponatynib jest metabolizowany do nieaktywnego kwasu karboksylowego przez esterazy i/lub amidazy oraz jest metabolizowany przez CYP3A4 do N-demetylo metabolitu, który jest 4 razy mniej aktywny od ponatynibu. Kwas karboksylowy i N-demetylo metabolit stanowią, odpowiednio, 58% i 2% stężenia ponatynibu w krwioobiegu.

Ponatynib w terapeutycznym stężeniu w surowicy w warunkach *in vitro* nie hamuje OATP1B1 ani OATP1B3, OCT1 ani OCT2, transporterów anionów organicznych OAT1 ani OAT3, ani pompy eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP). W związku z tym wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib substratów tych transporterów jest bardzo mało prawdopodobne. Badania *in vitro* wskazują, że wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib metabolizmu substratów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A lub CYP2D6 jest bardzo mało prawdopodobne.

Badanie *in vitro* na ludzkich hepatocytach wskazuje, że wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib metabolizmu substratów CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A jest także bardzo mało prawdopodobne.

Eliminacja

Po jednorazowym i wielokrotnym podaniu produktu Iclusig w dawce 45 mg, końcowy okres półtrwania eliminacji ponatynibu wynosił 22 godziny, a warunki stanu równowagi są zwykle osiągnięte w ciągu tygodnia nieprzerwanego podawania. Przy podawaniu raz na dobę ekspozycja na ponatynib w osoczu wzrasta o około 1,5 razy od podania pierwszej dawki do osiągnięcia stanu równowagi. Ekspozycja na ponatynib w osoczu wzrasta do stężenia stanu równowagi przy ciągłym podawaniu, jednakże analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje na możliwość ograniczonego wzrostu pozornego klirensu po podaniu doustnym w ciągu pierwszych dwóch tygodni ciągłego podawania; wzrost taki nie jest uważany za istotny klinicznie. Ponatynib jest eliminowany głównie ze stolcem. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki ponatynibu znakowanego [¹⁴C] około 87% radioaktywnej dawki znajduje się w stolcu, a około 5% w moczu. Niezmieniony ponatynib stanowi 24% i < 1% podanej dawki w, odpowiednio, stolcu i moczu; pozostałą część dawki stanowią metabolity.

Zaburzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu Iclusig u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Wydalanie przez nerki nie jest główną drogą eliminacji ponatynibu, jednakże nie oceniano możliwego wpływu umiarkowanego lub ciężkiego zaburzenia czynności nerek na eliminację przez wątrobę (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Pojedynczą dawkę 30 mg ponatynibu podano pacjentom z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oraz zdrowym ochotnikom z prawidłową czynnością wątroby. C_{max} ponatynibu było porównywalne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby. W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością wątroby, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stwierdzono mniejsze wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ ponatynibu, a u pacjentów z łagodnym,

umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby czas połowicznej eliminacji ponatynibu był dłuższy, jednak różnica nie była istotna klinicznie.

Dane z badań *in vitro* nie wykazały różnicy w wiązaniu białka w osoczu w próbkach pobranych od zdrowych uczestników oraz od uczestników z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi, umiarkowanymi oraz ciężkimi). W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością wątroby, nie stwierdzono istotnych różnic w wartości PK dla ponatynibu u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne zmniejszenie początkowej dawki produktu Iclusig (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaleca się ostrożność podczas podawania produktu Iclusig pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Produkt Iclusig nie był badany w dawkach powyżej 30 mg u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (klasy A, B i C w skali Childa-Pugha).

Związane z pacjentem czynniki wpływające na farmakokinetykę ponatynibu

Nie przeprowadzono szczegółowych badań oceniających wpływ płci, wieku, rasy i masy ciała na farmakokinetykę ponatynibu. Zintegrowana analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona do ponatynibu sugeruje, że wiek może być wskaźnikiem prognostycznym zmienności pozornego klirensu ponatynibu po podaniu doustnym. Płeć, rasa i masa ciała nie są wskaźnikami prognostycznym międzypersonicznej zmienności farmakokinetyki ponatynibu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt Iclusig był oceniany w badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na reprodukcję, fototoksyczności i rakotwórczości.

Ponatynib nie wykazuje właściwości genotoksycznych w standardowych systemach testów *in vitro* i *in vivo*.

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do tego występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, są opisane poniżej.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp (makaków jawajskich) zaobserwowano zmniejszenie narządów limfatycznych. Wykazano, że działanie to jest odwracalne po odstawieniu leczenia.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów zaobserwowano zmiany hiper-/hipoplastyczne w chondrocytach chrząstek nasadowych kości.

U szczurów po wielokrotnym podaniu zaobserwowano zmiany zapalne z towarzyszącym zwiększeniem liczby neutrofilii, monocytów i eozynofili i stężenia fibrynogenu w gruczołach napletkowych i łechtaczkowych.

W badaniach toksyczności u makaków jawajskich zaobserwowano zmiany skórne w postaci strupów, nadmiernego rogowacenia i rumienia. W badaniach toksyczności u szczurów zaobserwowano suche łuszczenie się skóry.

W badaniach na szczurach, u zwierząt otrzymujących 5 i 10 mg ponatynibu na kg masy ciała, zaobserwowano rozlany obrzęk rogówki z naciekiem neutrofilii oraz zmiany hiperplastyczne nabłonka soczewki, co sugeruje łagodną reakcję fototoksyczną.

W badaniach toksyczności na makakach jawajskich, u pojedynczych zwierząt otrzymujących 5 i 45 mg/kg w badaniu toksyczności po podaniu jednorazowym oraz 1, 2,5 i 5 mg/kg w 4-tygodniowym

badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano skurczowe szmery w sercu, bez żadnych skorelowanych zmian makroskopowych ani mikroskopowych. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

W 4-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u makaków jawańskich zaobserwowano zanik pęcherzyków tarczycy, najczęściej skojarzony ze zmniejszeniem stężenia T3 i tendencją do zwiększenia stężenia TSH.

W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym na makakach jawańskich u zwierząt otrzymujących ponatynib w dawce 5 mg/kg zaobserwowano związane z ponatynibem mikroskopijne zmiany w jajnikach (nasiloną atrezią pęcherzyków) i jądrach (minimalne zwyrodnienie komórek germinalnych).

W badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego u szczurów ponatynib w dawce 3, 10 i 30 mg/kg powodował zwiększenie produkcji moczu i wydalanie elektrolitów oraz zmniejszenie opróżniania żołądka.

U szczurów, po dawkach toksycznych dla matek, zaobserwowano toksyczne działania na rozwój zarodkowo-płodowy w postaci utraty ciąży po zagnieżdżeniu, zmniejszonej masy ciała płodu oraz licznych zmian w tkankach miękkich i szkielecie. Liczne zmiany w tkankach miękkich i szkielecie zaobserwowano także przy dawkach nietoksycznych dla matek.

W badaniu płodności samców i samic szczurów płodność samic była zmniejszona przy poziomach dawki odpowiadających klinicznej ekspozycji u ludzi. Zaprezentowano dowód na obumarciu zarodków przed i po zagnieżdżeniu u szczurów, a zatem ponatynib może zaburzać płodność samic. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność samców. Znaczenie kliniczne tych wyników dla płodności człowieka jest nieznane.

U młodocianych szczurów, którym podawano 3 mg/kg/dobę zaobserwowano zgony związane ze stanem zapalnym, natomiast po dawkach 0,75, 1,5 i 3 mg/kg/dobę podawanych przed odstawieniem mleka matki i wcześniej po odstawieniu mleka matki zaobserwowano zmniejszony przyrost masy ciała. W badaniach toksyczności u młodocianych osobników ponatynib nie wpływał niekorzystnie na ważne parametry rozwojowe.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości u samców i samic szczurów doustne podawanie ponatynibu w dawkach 0,05, 0,1 i 0,2 mg/kg/dobę u samców oraz w dawce 0,2 i 0,4 mg/kg/dobę u samic nie powodowało żadnych skutków rakotwórczych. Dawka 0,8 mg/kg/dobę u samic skutkowała z reguły poziomem ekspozycji osoczowej niższym lub równym ekspozycji człowieka w zakresie dawek od 15 do 45 mg na dobę. Po tej dawce obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania raka kolczystokomórkowego skóry gruczołu łechtaczkowego. Znaczenie kliniczne tych wyników dla ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

laktoza jednowodna
celuloza mikrokrystaliczna
karboksymetyloskrobia sodowa
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

talk
makrogol 4000
alkohol poliwinylowy
tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

Butelka zawiera jeden zapieczętowany pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego. Nie usuwać pojemnika z butelki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką, zawierające 30, 60 lub 180 tabletek powlekanych oraz plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego.

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką, zawierające 30 tabletek powlekanych oraz plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego.

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką, zawierające 30 lub 90 tabletek powlekanych oraz plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Usuwanie

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 lipca 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 lutego 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Haupt Pharma - AMAREG GmbH
Donaustauer Strasse 378
93055 Regensburg
Niemcy

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

W każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny uzgodni z krajowymi władzami format i treść programu edukacyjnego, w tym nośniki komunikacyjne, metody dystrybucji i inne aspekty programu.

Celem takiego programu edukacyjnego jest rozpowszechnienie informacji ułatwiających identyfikację pacjentów kwalifikujących się do leczenia, poznanie bezpiecznego sposobu stosowania ponatynibu, zagrożeń dla pacjentów i ważnych działań niepożądanych, w związku z którymi zalecane jest monitorowanie i dostosowanie dawki.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Iclusig jest dopuszczony do obrotu, wszyscy lekarze, którzy, jak można oczekiwać, będą przepisywać Iclusig, otrzymają broszurę dla fachowego personelu medycznego.

Najważniejsze elementy broszury dla fachowego personelu medycznego:

- Znaczenie oceny zagrożeń przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem.
- Dostępne dane na temat zależności między dawką a ryzykiem zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń. Czynniki, jakie należy uwzględnić, rozważając zmniejszenie dawki u pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR przy braku zdarzeń niepożądanych. Zalecenie dokładnego monitorowania odpowiedzi w razie zastosowania zmniejszenia dawki.
- Zalecenie rozważenia przerwania leczenia ponatynibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy (90 dni).
- Informacje na temat ważnych działań niepożądanych, w związku z którymi zalecane jest monitorowanie i (lub) dostosowanie dawki, a które omówione są w ChPL: zapalenie trzustki, zwiększenie aktywności amylazy i lipazy, mielosupresja, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, krwotok, niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory, zdarzenia związane z niedrożnością naczyń i nadciśnienie.
- Instrukcja postępowania w razie zdarzeń niepożądanych w oparciu o monitorowanie i modyfikacje dawki lub odstawienie leczenia.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badanie i przedstawić wyniki badania określającego dawkę optymalną, w celu określenia optymalnej dawki początkowej produktu Iclusig i scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Iclusig po zmniejszeniu dawki w następstwie osiągnięcia MCyR u pacjentów z CP-CML.	Sierpień 2021 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTONIK ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iclusig 15 mg tabletki powlekane
Ponatinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką powlekana zawiera 15 mg ponatinibu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek
60 tabletek
180 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kartonik zewnętrzny:

Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Etykieta butelki:

EXP

Kartonik zewnętrzny:

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/839/001	60 tabletek powlekanych
EU/1/13/839/002	180 tabletek powlekanych
EU/1/13/839/005	30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Etykieta butelki:
Lot

Kartonik zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Kartonik zewnętrzny:
Iclusig 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Objemuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTONIK ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iclusig 30 mg tabletki powlekane
Ponatinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką powlekana zawiera 30 mg ponatinibu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kartonik zewnętrzny:

Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Etykieta butelki:

EXP

Kartonik zewnętrzny:

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/839/006 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Etykieta butelki:

Lot

Kartonik zewnętrzny:

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Kartonik zewnętrzny:

Iclusig 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Objemuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTONIK ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iclusig 45 mg tabletki powlekane
Ponatinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką powlekana zawiera 45 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek
90 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kartonik zewnętrzny:

Nie polykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Etykieta butelki:

EXP

Kartonik zewnętrzny:

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/839/003	30 tabletek powlekanych
EU/1/13/839/004	90 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Etykieta butelki:
Lot

Kartonik zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Kartonik zewnętrzny:
Iclusig 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Objemuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA INFORMACYJNA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Iclusig 15 mg tabletki powlekane
Iclusig 30 mg tabletki powlekane
Iclusig 45 mg tabletki powlekane
Ponatinib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Iclusig i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Iclusig
3. Jak przyjmować lek Iclusig
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Iclusig
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Iclusig i w jakim celu się go stosuje

Lek Iclusig **stosowany jest w leczeniu** dorosłych pacjentów z następującymi typami **białaczki**, u których stosowanie innych leków nie przynosi już korzyści lub którzy mają pewną różnicę genetyczną, znaną jako mutacja T315I:

- przewlekła białaczka szpikowa (CML): nowotwór krwi, wiążący się z nadmierną liczbą białych krwinek we krwi i szpiku kostnym (miejscu, w którym wytwarzana jest krew).
- ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL): typ białaczki wiążący się z nadmierną liczbą niedojrzałych białych krwinek we krwi i szpiku kostnym wytwarzającym krew. W tym typie białaczki część DNA (materiału genetycznego) może zostać przekształcona w nieprawidłowy chromosom, zwany chromosomem Filadelfia.

Iclusig należy do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy tyrozynowej. U pacjentów z CML i Ph+ ALL zmiany w obrębie DNA powodują powstanie sygnału, który powoduje, że organizm produkuje nieprawidłowe białe krwinki. Iclusig hamuje ten sygnał i tym samym zatrzymuje produkcję tych komórek.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Iclusig

Kiedy nie stosować leku Iclusig:

- **jeśli pacjent ma** uczulenie na ponatinib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Iclusig należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeżeli u pacjenta występuje:

- zaburzenie czynności wątroby lub trzustki, lub zaburzenie czynności nerek. Lekarz może zdecydować o zastosowaniu dodatkowych środków ostrożności.
- nadużywanie alkoholu stwierdzone w wywiadzie.
- zawał serca lub udar mózgu w wywiadzie.
- występowanie zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych w wywiadzie.
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych dochodzących do jednej lub obu nerek) w wywiadzie.
- problemy z sercem, w tym niewydolność serca, nieregularny rytm serca i wydłużenie odstępu QT.
- wysokie ciśnienie krwi.
- problemy z krwawieniem w wywiadzie.
- zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (trwające lub przebyte w przeszłości); wynika to stąd, że lek Iclusig może powodować ponowną aktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B, co może w niektórych przypadkach być śmiertelne; pacjenci będą poddawani dokładnej kontroli przez lekarza pod kątem objawów tego zakażenia przed rozpoczęciem leczenia.

Lekarz wykona:

- Ocenę czynności serca oraz stanu tętnic i żył.
- Badanie pełnej morfologii krwi.
Badanie to będzie powtarzane co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia. Następnie będzie przeprowadzane co miesiąc lub w terminach wskazanych przez lekarza.
- Oznaczenie lipazy (pewnego białka) w surowicy.
Oznaczenie lipazy w surowicy będzie przeprowadzane co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie okresowo. W razie zwiększenia poziomu lipazy konieczne może być przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki leku.
- Testy wątrobowe.
Testy wątrobowe będą przeprowadzane okresowo, w terminach wskazanych przez lekarza.

U pacjentów przyjmujących ponatynib stwierdzono schorzenie mózgu określane jako zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). Do jego objawów mogą należeć: nagle wystąpienie silnego bólu głowy, splątanie, napady drgawkowe i zaburzenia widzenia. Należy powiadomić lekarza od razu po wystąpieniu tych objawów w trakcie leczenia ponatynibem, ponieważ mogą być one poważne.

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak dostępnych danych dotyczących stosowania u dzieci.

Inne leki i Iclusig

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Następujące leki mogą wpływać na działanie leku Iclusig lub też lek Iclusig może wpływać na ich działanie:

- **ketokonazol, itraconazol, worykonazol:** leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- **indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir:** leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV.
- **klarytromycyna, telitromycyna, troleandomycyna:** leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- **nefazodon:** lek stosowany w leczeniu depresji.
- **ziele dziurawca:** produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji.
- **karbamazepina:** lek stosowany w leczeniu padaczki, stanów euforii/depresji oraz pewnych dolegliwości bólowych.
- **fenobarbital, fenytoina:** leki stosowane w leczeniu padaczki.

- **ryfabutyna, ryfampicyna:** leki stosowane w leczeniu gruźlicy i pewnych innych zakażeń;
- **digoksyna:** lek stosowany w leczeniu osłabienia mięśnia sercowego.
- **dabigatran:** lek zapobiegający powstawaniu zakrzepów krwi.
- **kolchicyna:** lek stosowany w leczeniu napadów dny moczanowej.
- **prawastatyna, rozuwastatyna:** leki stosowane w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu.
- **metotreksat:** lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia stawów (reumatoidalnego zapalenia stawów), raka oraz łuszczycy (choroby skóry).
- **sulfasalazyna:** lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia jelit i reumatoidalnego zapalenia stawów.

Iclusig z jedzeniem i piciem

Unikać produktów z grejpfruta, takich jak sok grejpfrutowy.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Porada dotycząca antykoncepcji dla mężczyzn i kobiet**
Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Iclusig.
Mężczyźni leczeni lekiem Iclusig nie powinni płodzić dzieci w okresie leczenia. Podczas leczenia pacjenci muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.
 Lek Iclusig można stosować podczas ciąży **tylko wtedy, gdy lekarz uzna to za bezwzględnie konieczne**, z uwagi na zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.
- **Karmienie piersią**
 Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia lekiem Iclusig. Nie wiadomo, czy Iclusig przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, ponieważ u pacjentów przyjmujących Iclusig mogą występować zaburzenia wzroku, zawroty głowy, senność i męczliwość.

Lek Iclusig zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Iclusig

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Iclusig powinien być przepisywany przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu białaczki.

Iclusig dostępny jest w postaci:

- tabletki powlekanej 45 mg, co stanowi zalecaną dawkę.
- tabletki powlekanej 15 mg i tabletki powlekanej 30 mg, które umożliwiają dostosowanie dawki.

Zalecana dawka początkowa to jedna tabletka powlekana 45 mg raz na dobę.

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku lub polecić pacjentowi tymczasowe przerwanie przyjmowanie leku Iclusig, jeżeli:

- zostanie osiągnięta właściwa odpowiedź na leczenie;
- dojdzie do zmniejszenia liczby pewnego typu białych krwinek (neutrofilii);
- dojdzie do zmniejszenia liczby płytek krwi;
- wystąpią ciężkie działania niepożądane niedotyczące krwi:

- zapalenie trzustki.
- zwiększenie poziomu pewnych białek (lipazy lub amylazy) w surowicy.
- wystąpią problemy z sercem lub naczyniami krwionośnymi.
- wystąpią zaburzenia wątroby.

Po ustąpieniu lub opanowaniu takiego zdarzenia leczenie lekiem Iclusig może być wznowione w tej samej lub zmniejszonej dawce. Lekarz może oceniać reakcję pacjenta na leczenie w regularnych odstępach czasu.

Sposób stosowania

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody. Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Nie kruszyć ani nie rozpuszczać tabletek.

Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

Czas stosowania

Należy pamiętać, aby przyjmować Iclusig codziennie tak długo, jak zalecił lekarz. Jest to leczenie długookresowe.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Iclusig

W takiej sytuacji należy zgłosić to natychmiast swojemu lekarzowi.

Pominięcie przyjęcia leku Iclusig

Nie należy stosować podwójnej dawki leku w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Przerwanie stosowania leku Iclusig

Nie należy przerywać stosowania leku Iclusig bez zgody lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wystąpienie działań niepożądanych jest bardziej prawdopodobne u pacjentów w wieku 65 i więcej lat.

Jeżeli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych należy natychmiast poszukiwać pomocy lekarskiej.

W razie uzyskania nieprawidłowych wyników testów krwi należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Poważne działania niepożądane (często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- zapalenie płuc (może powodować trudności w oddychaniu),
- zapalenie trzustki. W razie wystąpienia zapalenia trzustki należy zgłosić to natychmiast swojemu lekarzowi. Objawy to silny ból brzucha i pleców.
- gorączka, często z innymi objawami zakażenia, związana ze zmniejszeniem liczby białych krwinek,
- zawał serca (objawy obejmują: nagłe uczucie przyspieszonego bicia serca, ból w klatce piersiowej, duszność),
- zmiana następujących parametrów krwi:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (objawy obejmują: osłabienie, zawroty głowy, zmęczenie),
- zmniejszenie liczby płytek krwi (objawy obejmują: zwiększoną skłonność do krwawienia lub powstawania sińców),
- zmniejszenie liczby białych krwinek zwanych neutrofilami (objawy obejmują: zwiększoną skłonność do zakażeń),
- zwiększenie poziomu białka w surowicy zwanego lipazą,
- zaburzenia rytmu serca, nieprawidłowe tętno,
- niewydolność serca (objawy obejmują: osłabienie, zmęczenie, obrzęk nóg),
- nieprzyjemny ucisk, uczucie pełności, ściskanie lub ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa), ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem,
- nadciśnienie,
- zwężenie tętnic mózgowych,
- problemy z naczyniami krwionośnymi mięśnia sercowego,
- zakażenie krwi,
- opuchnięcie lub zaczerwienienie skóry wywołujące uczucie gorąca i tkliwości (zapalenie tkanki łącznej),
- odwodnienie,
- trudności w oddychaniu,
- płyn w obrębie klatki piersiowej (może powodować trudności w oddychaniu),
- biegunka,
- zakrzep krwi w żyłę głębokiej, nagła niedrożność żyły/żył, zakrzep krwi w naczyniu krwionośnym w płucu (objawy obejmują: uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry, zaczerwienienie twarzy, trudności w oddychaniu),
- udar mózgu (objawy obejmują: trudności w mówieniu, poruszaniu się, senność, migrenę, nieprawidłowe odczucia),
- zaburzenia krążenia krwi (objawy obejmują: ból w obrębie nóg lub rąk, oziębienie końcówek kończyn),
- zakrzep krwi w tętnicach głównych transportujących krew do głowy lub szyi (tętnica szyjna),
- zaparcie,
- zmniejszenie stężenia sodu we krwi,
- zwiększona skłonność do krwawienia lub powstawania sińców.

Inne możliwe działania niepożądane, jakie mogą wystąpić z podaną poniżej częstością:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenie górnych dróg oddechowych (może powodować trudności w oddychaniu),
- zmniejszenie łaknienia,
- bezsenność,
- ból głowy, zawroty głowy,
- kaszel,
- biegunka, wymioty, nudności,
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi, zwanych:
 - aminotransferaza alaninowa
 - aminotransferaza asparaginianowa
- wysypka, suchość skóry, swędzenie
- ból kości, stawów, mięśni, pleców, rąk lub nóg, kurcze mięśni,
- zmęczenie, nagromadzenie płynu w rękach i (lub) nogach, gorączka, ból.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- zapalenie mieszków włosowych, opuchnięcie i zaczerwienienie skóry lub warstwy podskórnej wywołujące uczucie gorąca i tkliwość,
- zmniejszenie czynności tarczycy,
- zatrzymanie płynów w organizmie,
- małe stężenie wapnia, fosforanów lub potasu we krwi,
- zwiększone stężenie cukru lub kwasu moczowego we krwi, duże stężenie tłuszczu (triglicerydów) we krwi,

- utrata masy ciała,
- mini udar,
- zaburzenia nerwów w rękach i (lub) nogach (często powodujące drętwienie i ból dłoni i stóp),
- ospałość, migrena,
- nasilenie lub osłabienie odczuwania dotyku lub czucia, nieprawidłowe odczucia, takie jak kłucie, mrowienie czy swędzenie,
- niewyraźne widzenie, suchość oczu, zakażenie oka, zaburzenia widzenia
- obrzęk tkanki powiek lub wokół oczu spowodowany przez nadmiar płynów w organizmie.
- kołatanie serca,
- ból jednej lub obu nóg podczas chodzenia lub wysiłku fizycznego ustępujący po kilku minutach odpoczynku,
- uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry,
- krwawienia z nosa, trudności w wydawaniu dźwięków, nadciśnienie w płucach,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i trzustkowych we krwi:
 - amylazy,
 - fosfatazy zasadowej,
 - gamma-glutamylotranspeptydazy.
- zgaga spowodowana zarzucaniem soku żołądkowego do przełyku (refluksem), zapalenie jamy ustnej, rozdęcie brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej lub niestrawność, suchość w ustach,
- krwawienie z żołądka (objawy obejmują: ból żołądka, wymioty krwistą treścią),
- zwiększony poziom bilirubiny - żółtego produktu metabolizmu barwnika krwi - we krwi (objawy obejmują: ciemny, bursztynowy moczu),
- ból w obrębie układu kostnego lub szyi,
- wysypka na skórze, łuszczenie się skóry, nieprawidłowe zgrubienie skóry, zaczerwienienie skóry, tworzenie się sińców, ból skóry, zmiany koloru skóry, wypadanie włosów,
- obrzęk tkanek twarzy spowodowany przez nadmiar płynów,
- pocenie się w nocy, nasiloną potliwość,
- trudności z osiągnięciem lub utrzymaniem erekcji,
- dreszcze, choroba grypopodobna.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób):

- zaburzenia metaboliczne spowodowane produktami rozpadu umierających komórek nowotworowych,
- krwawienie wewnątrzmożgowe,
- niedrożność naczyń krwionośnych oka,
- problemy z sercem, ból po lewej stronie klatki piersiowej, zaburzenia czynności lewej komory serca,
- zwężenie naczyń krwionośnych, słabe krążenie krwi, nagły wzrost ciśnienia krwi,
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych dochodzących do jednej lub obu nerek),
- problemy z krążeniem krwi w śledzionie,
- uszkodzenie wątroby, żółtaczką (objawy obejmują: zażółcenie skóry i oczu),
- ból głowy, splątanie, napady drgawek i utrata widzenia, które mogą być objawami schorzenia mózgu określanego jako zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości,
- niepokojące wysypki skórne obejmujące powstawanie pęcherzy lub łuszczenie się skóry, rozprzestrzeniające się na całym ciele i związane ze zmęczeniem. Należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłoszeniu

działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Iclusig

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

Butelka zawiera jeden zapieczętowany plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego. Nie usuwać pojemnika z butelki. Nie łykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Iclusig

- Substancją czynną leku jest ponatynib.
Każda tabletkowa powlekana 15 mg zawiera 15 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).
Każda tabletkowa powlekana 30 mg zawiera 30 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).
Każda tabletkowa powlekana 45 mg zawiera 45 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).
- Pozostałe składniki to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, glikolan sodowo-skrobiowy, krzemionka koloidalna bezwodna, stearynian magnezu, talk, makrogol 4000, alkohol poliwinylowy, dwutlenek tytanu (E171). Patrz punkt 2 „Lek Iclusig zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek Iclusig i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Iclusig są białe, okrągłe i zaokrąglone z dolnej i górnej strony.

Tabletki powlekane leku Iclusig 15 mg mają około 6 mm średnicy i oznaczone są symbolem „A5” z jednej strony.

Tabletki powlekane leku Iclusig 30 mg mają około 8 mm średnicy i oznaczone są symbolem „C7” z jednej strony.

Tabletki powlekane leku Iclusig 45 mg mają około 9 mm średnicy i oznaczone są symbolem „AP4” z jednej strony.

Lek Iclusig dostępny jest w plastikowych buteleczkach, z których każda zawiera jeden pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego. Butelki są zapakowane w tekturowe pudełko.

Butelki z lekiem Iclusig 15 mg zawierają 30, 60 lub 180 tabletek powlekanych.

Butelki z lekiem Iclusig 30 mg zawierają 30 tabletek powlekanych.

Butelki z lekiem Iclusig 45 mg zawierają 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam
Holandia

Wytwórca

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Str. 378
93055 Regensburg
Niemcy

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA
(POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących ponatinibu, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

U pacjentów leczonych ponatinibem stwierdzono przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*). W skumulowanym przeglądzie dokonanym w ramach poprzednich procedur wspólnej oceny PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/00010128/201606) zidentyfikowano 16 zdarzeń potencjalnego PRES po wprowadzeniu produktu do obrotu. Żadne z nich nie zakończyło się zgonem. Były wśród nich trzy zidentyfikowane przypadki PRES, z których jeden został potwierdzony, a w przypadku dwóch stwierdzono pozytywny skutek odstawienia leku: jednak w oparciu o podane szczegółowe informacje o tych przypadkach uznano, że dowód nie był wystarczająco przekonujący, by aktualizować Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL); PRES został wprowadzony jako potencjalne ryzyko do Planu zarządzania ryzykiem, a Podmiot odpowiedzialny zaktualizował Firmowy arkusz danych podstawowych (ang. Company Core Data Sheet, CCDS).

Nadciśnienie, w tym przełom nadciśnieniowy, jest znanym powikłaniem leczenia ponatinibem, które może się dodatkowo przyczyniać do występowania ryzyka PRES. Ponadto inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF*) były we wcześniejszym piśmiennictwie wiązane z PRES (Tlemsani i wsp. *Target Oncol.* Gru. 2011;6 (4):253-8; Tirumani i wsp. *RadioGraphics* 2015; 35:455–474). Ponatinib wykazywał aktywność przeciwko rodzinom kinaz VEGFR, co wzmacnia możliwe powiązanie między lekiem i zdarzeniem.

W trakcie bieżącego okresu raportowania zgłoszono dwa nowe przypadki PRES, które składają się na skumulowaną łączną liczbę 5 przypadków PRES. Jeden z przypadków zgłoszonych w okresie raportowania został potwierdzony przez obrazowanie rezonansem magnetycznym (RM), wykazując możliwą zależność czasową i pozytywny efekt odstawienia. W związku z tym, biorąc pod uwagę wiarygodność biologiczną, przypadki zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu i ciężkość zdarzeń PRES, komitet PRAC stwierdził, że zmiany w informacji o produkcie leczniczym zawierającym ponatinib uzasadniają odzwierciedlenie ryzyka wystąpienia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES).

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ponatinibu komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) ponatinib pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.