

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iclusig 15 mg comprimidos revestidos por película
Iclusig 30 mg comprimidos revestidos por película
Iclusig 45 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Iclusig 15 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de ponatinib (sob a forma de cloridrato).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de lactose monohidratada.

Iclusig 30 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de ponatinib (sob a forma de cloridrato).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de lactose monohidratada.

Iclusig 45 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 45 mg de ponatinib (sob a forma de cloridrato).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Iclusig 15 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, branco, redondo e biconvexo, com cerca de 6 mm de diâmetro e com "A5" gravado num dos lados.

Iclusig 30 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, branco, redondo e biconvexo, com cerca de 8 mm de diâmetro e com "C7" gravado num dos lados.

Iclusig 45 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, branco, redondo e biconvexo, com cerca de 9 mm de diâmetro e com "AP4" gravado num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Iclusig é indicado em adultos com

- leucemia mieloide crónica (LMC) de fase crónica, de fase acelerada ou de fase blástica que são resistentes ao dasatinib ou nilotinib; que são intolerantes ao dasatinib ou nilotinib e para os quais o tratamento subsequente com imatinib não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I

- leucemia linfoblástica aguda de cromossoma Filadélfia positivo (LLA Ph+) que são resistentes ao dasatinib; que são intolerantes ao dasatinib e para os quais o tratamento subsequente com imatinib não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I.

Ver secções 4.2 para a avaliação do estado cardiovascular antes do início da terapêutica e 4.4 para situações em que se pode considerar um tratamento alternativo.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no diagnóstico e tratamento de doentes com leucemia. Suporte hematológico tal como transfusão de plaquetas e fatores de crescimento hematopoiéticos podem ser usados durante o tratamento se for clinicamente indicado.

Antes de iniciar o tratamento com ponatinib, o estado cardiovascular do doente deve ser avaliado, incluindo história clínica e exame físico, e os fatores de risco cardiovascular devem ser ativamente geridos. O estado cardiovascular deve continuar a ser monitorizado e a terapêutica médica e de suporte para as condições que contribuem para o risco cardiovascular devem ser otimizadas durante o tratamento com ponatinib.

Posologia

A dose inicial recomendada é de 45 mg de ponatinib uma vez por dia. Para a dose padrão de 45 mg uma vez por dia, está disponível um comprimido revestido por película de 45 mg. O tratamento deve ser continuado enquanto o doente não mostrar indícios de progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os doentes devem ser monitorizados quanto à resposta de acordo com as normas de orientação clínica.

A descontinuação de ponatinib deverá ser considerada se não tiver ocorrido resposta hematológica completa até 3 meses (90 dias).

É provável que o risco de acontecimentos oclusivos arteriais esteja relacionado com a dose. A redução da dose de Iclusig para 15 mg deve ser considerada em doentes com LMC-FC que tenham obtido uma resposta citogenética maior, tendo em consideração os seguintes fatores na avaliação individual do doente: risco cardiovascular, efeitos secundários da terapêutica com ponatinib, tempo para a resposta e níveis de transcrição de BCR-ABL (ver secções 4.4 e 5.1). Se for efetuada redução da dose, recomenda-se a monitorização rigorosa da resposta. Em doentes com perda de resposta, a dose de Iclusig pode ser aumentada para uma dose anteriormente tolerada de 30 mg ou 45 mg por via oral uma vez por dia.

Gestão de toxicidades

Modificações da dose ou interrupção da administração devem ser consideradas para a gestão de toxicidades hematológicas e não-hematológicas. No caso de reações adversas graves, o tratamento deve ser suspenso.

Relativamente aos doentes cujas reações adversas foram resolvidas ou a sua gravidade atenuada, Iclusig pode ser reiniciado e considerar-se o aumento gradual da dose para a dose diária usada antes da reação adversa, se clinicamente apropriado.

Para uma dose de 30 mg ou 15 mg uma vez por dia, estão disponíveis comprimidos revestidos por película de 15 mg e 30 mg.

Mielosupressão

Modificações da dose para neutropenia (CAN* < 1,0 x 10⁹/L) e trombocitopenia (plaquetas < 50 x 10⁹/L) que não estão relacionadas com a leucemia estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 Modificações da dose no caso de mielosupressão

CAN* < 1,0 x 10 ⁹ /L ou plaquetas < 50 x 10 ⁹ /L	Primeira ocorrência: <ul style="list-style-type: none">Iclusig deve ser suspenso e retomado na mesma dose depois da recuperação para CAN ≥ 1,5 x 10⁹/L e plaquetas ≥ 75 x 10⁹/L
	Recorrência a 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Iclusig deve ser suspenso e retomado a 30 mg depois da recuperação para CAN ≥ 1,5 x 10⁹/L e plaquetas ≥ 75 x 10⁹/L
	Recorrência a 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Iclusig deve ser suspenso e retomado a 15 mg depois da recuperação para CAN ≥ 1,5 x 10⁹/L e plaquetas ≥ 75 x 10⁹/L
*CAN = contagem absoluta de neutrófilos	

Oclusão vascular e tromboembolismo venoso

Num doente com suspeita de desenvolvimento de acontecimento oclusivo arterial ou um tromboembolismo venoso, Iclusig deve ser imediatamente interrompido. Após a resolução do acontecimento, deve ser considerada uma avaliação do benefício – risco para orientar a decisão de reiniciar o tratamento com Iclusig (ver secções 4.4 e 4.8).

A hipertensão poderá contribuir para o risco de acontecimentos oclusivos arteriais. O tratamento com Iclusig deve ser temporariamente interrompido se a hipertensão não estiver clinicamente controlada.

Pancreatite

As modificações recomendadas para reações pancreáticas adversas estão sumarizadas no Quadro 2.

Quadro 2 Modificações da dose no caso de pancreatite e elevação da lipase/amilase

Pancreatite de Grau 2 e/ou elevação assintomática da lipase/amilase	Iclusig deve ser continuado na mesma dose
Elevação assintomática da lipase/amilase de Grau 3 ou 4 (> 2,0 x LSNC*)	Ocorrência a 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Iclusig deve ser suspenso e retomado a 30 mg após recuperação para ≤ Grau 1 (< 1,5 x LSNC) Ocorrência a 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Iclusig deve ser suspenso e retomado a 15 mg após recuperação para ≤ Grau 1 (< 1,5 x LSNC) Ocorrência a 15 mg: <ul style="list-style-type: none">A descontinuação do Iclusig deve ser considerada
Pancreatite de Grau 3	Ocorrência a 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Iclusig deve ser suspenso e retomado a 30 mg após recuperação para < Grau 2 Ocorrência a 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Iclusig deve ser suspenso e retomado a 15 mg após recuperação para < Grau 2 Ocorrência a 15 mg: <ul style="list-style-type: none">A descontinuação do Iclusig deve ser considerada
Pancreatite de Grau 4	Iclusig deve ser descontinuado
*LSNC = Limite Superior da Normalidade do centro	

Toxicidade hepática

Pode ser necessária a interrupção ou descontinuação da dose conforme descrito no Quadro 3.

Quadro 3 Modificações da dose recomendadas para toxicidade hepática

Elevação da transaminase hepática > 3x LSN*	Ocorrência a 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Iclusig deve ser interrompido e a função hepática monitorizada• Iclusig deve ser retomado a 30 mg após recuperação para ≤ Grau 1 (< 3 x LSN) ou recuperação para o grau pré-tratamento
Grau 2 persistente (mais de 7 dias)	Ocorrência a 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Iclusig deve ser interrompido e retomado a 15 mg após recuperação para ≤ Grau 1 ou recuperação para o grau pré-tratamento
Grau 3 ou superior	Ocorrência a 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Iclusig deve ser descontinuado
Elevação de AST ou ALT ≥ 3 x LSN concomitante com uma elevação de bilirrubina > 2x LSN e fosfatase alcalina < 2 x LSN	Iclusig deve ser descontinuado

*LSN = Limite Superior da Normalidade para o laboratório

Doentes idosos

Dos 449 doentes do ensaio clínico de Iclusig, 155 (35%) tinham ≥ 65 anos de idade.

Comparativamente com os doentes < 65 anos, os doentes mais idosos têm mais probabilidade de sentir reações adversas.

Afeção hepática

Os doentes com afeção hepática podem receber a dose inicial recomendada. Recomenda-se cuidado na administração de Iclusig em doentes com afeção hepática (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

A excreção renal não é uma via principal de eliminação do ponatinib. O Iclusig não foi estudado em doentes com compromisso renal. Os doentes com *clearance* da creatinina estimada de ≥ 50 mL/min deverão conseguir tomar Iclusig com segurança sem ajuste da dose. Recomenda-se cuidado na administração de Iclusig em doentes com *clearance* da creatinina estimada de < 50 mL/min ou doença renal em fase terminal.

População pediátrica

Não foi estabelecida a segurança e eficácia do Iclusig em doentes com menos de 18 anos de idade. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O Iclusig destina-se a administração por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

Os doentes não devem esmagar nem dissolver os comprimidos. Iclusig pode ser tomado com ou sem alimentos.

Os doentes devem ser alertados para não engolir a embalagem pequena com excipiente que se encontra no frasco.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações adversas importantes

Mielosupressão

Iclusig está associado a trombocitopenia grave (Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro, Grau 3 ou 4), neutropenia e anemia. A maioria dos doentes com diminuição na contagem de plaquetas de grau 3 ou 4, anemia ou neutropenia, desenvolveu-a nos primeiros 3 meses de tratamento. A frequência destes acontecimentos é maior em doentes com LMC (LMC-FA) de fase acelerada ou LMC (LMC-FB)/LLA Ph+ de fase blástica do que em LMC (LMC-FC) de fase crónica. Deve ser efetuado um hemograma completo cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses e depois mensalmente ou conforme clinicamente indicado. A mielosupressão foi geralmente reversível e normalmente gerida suspendendo o Iclusig temporariamente ou reduzindo a dose (ver secção 4.2).

Oclusão arterial

Em doentes tratados com Iclusig ocorreram oclusões arteriais, incluindo enfarte do miocárdio fatal, acidente vascular cerebral, oclusões arteriais da retina associadas, em alguns casos, a insuficiência visual permanente ou perda de visão, estenose de grandes vasos arteriais do cérebro, doença vascular periférica grave, estenose da artéria renal (associada a agravamento da hipertensão, hipertensão lábil ou resistente ao tratamento) e necessidade de procedimentos de revascularização urgentes. Doentes com e sem fatores de risco cardiovascular, incluindo doentes com idade igual ou inferior a 50 anos, tiveram estas reações. As reações adversas de oclusão arterial foram mais frequentes com o aumento da idade e em doentes com história de isquemia, hipertensão, diabetes ou hiperlipidemia.

É provável que o risco de acontecimentos oclusivos arteriais esteja relacionado com a dose (ver secções 4.2 e 5.1).

Ocorreram reações adversas oclusivas arteriais, incluindo reações graves, no ensaio de Fase 2 PACE (ver secção 4.8). Alguns doentes sofreram mais de um tipo de acontecimento.

A mediana do tempo até ao início dos primeiros acontecimentos cardiovasculares, cerebrovasculares e de oclusão arterial vascular periférica foi de 351, 611 e 605 dias, respetivamente.

Iclusig não deve ser utilizado em doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio, revascularização anterior ou acidente vascular cerebral, a menos que o potencial benefício do tratamento supere o risco potencial (ver secções 4.2 e 4.8). Nestes doentes, devem também ser consideradas opções de tratamento alternativas antes de iniciar o tratamento com ponatinib.

Antes de iniciar o tratamento com ponatinib, o estado cardiovascular do doente deve ser avaliado, incluindo história clínica e exame físico, e os fatores de risco cardiovascular devem ser ativamente geridos. O estado cardiovascular deve continuar a ser monitorizado e a terapêutica médica e de suporte para as condições que contribuem para o risco cardiovascular devem ser otimizadas durante o tratamento com ponatinib.

Deve efetuar-se a monitorização de indícios de oclusão arterial e, caso ocorra diminuição de visão ou visão turva, deverá ser realizado um exame oftalmológico (incluindo fundoscopia). Iclusig deve ser imediatamente interrompido em caso de oclusão arterial. Uma avaliação do benefício- risco deve ser considerada para orientar a decisão de reiniciar a terapêutica com Iclusig (ver secções 4.2 e 4.8).

Tromboembolismo venoso

Ocorreram reações adversas tromboembólicas venosas, incluindo reações graves, no ensaio de Fase 2 PACE (ver secção 4.8).

Deve efetuar-se a monitorização de indícios de tromboembolismo. Iclusig deve ser imediatamente interrompido em caso de tromboembolismo. Uma avaliação do benefício- risco deve ser considerada para orientar a decisão de reiniciar a terapêutica com Iclusig (ver secções 4.2 e 4.8).

Ocorreram oclusões venosas da retina associadas em alguns casos com deficiência visual permanente ou perda de visão em doentes tratados com Iclusig. Caso ocorra diminuição de visão ou visão turva, deverá ser realizado um exame oftalmológico (incluindo fundoscopia).

Hipertensão

A hipertensão poderá contribuir para o risco de acontecimentos trombóticos arteriais, incluindo estenose da artéria renal. Durante o tratamento com Iclusig, a tensão arterial deve ser monitorizada e gerida em cada visita ao hospital e a hipertensão deve ser tratada até estar normal. O tratamento com Iclusig deve ser temporariamente interrompido se a hipertensão não estiver clinicamente controlada (ver secção 4.2).

Em caso de agravamento significativo da hipertensão, hipertensão lábil ou resistente ao tratamento, o tratamento deve ser interrompido e a avaliação de estenose da artéria renal deve ser considerada.

Ocorreu hipertensão decorrente do tratamento (incluindo crise hipertensiva) em doentes tratados com Iclusig. Os doentes podem necessitar de intervenção clínica urgente para hipertensão associada a confusão, cefaleia, dor torácica ou dificuldades em respirar.

Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar a terapêutica com Iclusig.

Insuficiência cardíaca congestiva

Insuficiência cardíaca grave e fatal ou disfunção ventricular esquerda ocorreram em doentes tratados com Iclusig, incluindo acontecimentos relacionados com acontecimentos oclusivos vasculares anteriores. Os doentes devem ser monitorizados para sinais ou sintomas consistentes com insuficiência cardíaca e devem ser tratados conforme clinicamente indicado, incluindo a interrupção de Iclusig. A descontinuação de ponatinib deve ser considerada em doentes que desenvolvam insuficiência cardíaca grave (ver secções 4.2 e 4.8).

Pancreatite e lipase sérica

Iclusig está associado à pancreatite. A frequência da pancreatite é maior nos primeiros 2 meses de utilização. Verifique a lipase sérica cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses e depois periodicamente a partir daí. Poderá ser necessário interromper ou reduzir a dose. Se as elevações de lipase forem acompanhadas por sintomas abdominais, o Iclusig deve ser suspenso e os doentes avaliados para ver se há indícios de pancreatite (ver secção 4.2). Recomenda-se cuidado em doentes com antecedentes de pancreatite ou abuso de álcool. Os doentes com hipertrigliceridemia grave ou muito grave devem ser geridos de forma apropriada para reduzir o risco de pancreatite.

Hepatotoxicidade

Iclusig pode resultar no aumento da ALT, AST, bilirrubina e fosfatase alcalina. A maioria dos doentes que teve um acontecimento de hepatotoxicidade teve o primeiro acontecimento durante o primeiro ano de tratamento. Foi observada falência hepática (incluindo com resultado fatal). Testes de função hepática podem ser executados antes do início do tratamento e monitorizados periodicamente, conforme clinicamente indicado.

Hemorragia

Hemorragia grave, incluindo fatalidades, ocorreu em doentes tratados com Iclusig. A incidência de acontecimentos de sangramento graves foi superior em doentes com LMC-FA, LMC-FB e LLA Ph+. A hemorragia gastrointestinal e hematoma subdural foram os acontecimentos de sangramento de grau 3/4 mais frequentemente reportados. A maioria dos acontecimentos hemorrágicos, mas não todos, ocorreu em doentes com trombocitopenia de grau 3/4. O Iclusig deve ser interrompido e os doentes avaliados para casos de hemorragia grave.

Reativação da Hepatite B

A reativação da Hepatite B ocorreu em doentes portadores crônicos do vírus depois de estes terem recebido tratamento com inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte. Antes de iniciarem o tratamento com Iclusig os doentes devem realizar testes para a presença de infecção por VHB. Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da Hepatite B antes de se iniciar o tratamento em doentes com serologia positiva para Hepatite B (incluindo os doentes com a doença ativa) e em doentes que obtenham um teste positivo de infecção por VHB durante o tratamento. Os portadores de VHB que necessitem de tratamento com Iclusig devem ser cuidadosamente monitorizados para detecção de sinais e sintomas de infecção ativa por VHB ao longo de toda a terapêutica e durante vários meses após o fim da mesma (ver secção 4.8).

Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível

Foram notificados casos pós-comercialização de Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome – PRES*) em doentes tratados com Iclusig. A PRES é um distúrbio neurológico que pode apresentar sinais e sintomas como convulsão, cefaleia, diminuição do estado de alerta, alterações da função mental, perda de visão e outros distúrbios visuais e neurológicos. Se diagnosticado, interrompa o tratamento com Iclusig e retome o tratamento apenas quando a síndrome for resolvida e se o benefício do tratamento continuado superar o risco de PRES.

Interações medicamentosas

Deverá ter-se cuidado com a utilização simultânea de Iclusig e inibidores de CYP3A moderados e fortes e indutores de CYP3A moderados e fortes (ver secção 4.5).

O uso concomitante de ponatinib com qualquer agente anticoagulante deve ser abordado com precaução em doentes que possam estar em risco de acontecimentos hemorrágicos (ver “Mielosupressão” e “Hemorragia”). Não foram realizados estudos formais de ponatinib com medicamentos anticoagulantes.

Prolongamento do intervalo QT

O potencial de prolongamento do intervalo QT de Iclusig foi avaliado em 39 doentes com leucemia e não foi observado prolongamento do intervalo QT clinicamente significativo (ver secção 5.1). Contudo, não foi efetuado um estudo do intervalo QT completo; por isso, não se pode excluir um efeito clinicamente significativo no intervalo QT.

Populações especiais

Afeção hepática

Os doentes com afeção hepática podem receber a dose inicial recomendada. Recomenda-se cuidado na administração de Iclusig em doentes com afeção hepática (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

Recomenda-se cuidado na administração de Iclusig em doentes com *clearance* da creatinina estimado de < 50 mL/min ou doença renal em fase terminal (ver secção 4.2).

Lactose

Este medicamento contém lactose monohidratada. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Substâncias que poderão aumentar as concentrações séricas de ponatinib

Inibidores de CYP3A

Ponatinib é metabolizado por CYP3A4.

A administração conjunta de uma dose oral única de 15 mg de Iclusig na presença de cetoconazol (400 mg diários), um inibidor potente do CYP3A, resultou em aumentos moderados da exposição sistêmica do ponatinib, com valores $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} de ponatinib que foram 78% e 47% superiores, respetivamente, do que os verificados quando o ponatinib foi administrado isoladamente.

Deve ter-se cuidado e deve considerar-se uma redução da dose inicial de Iclusig para 30 mg com a utilização simultânea de inibidores potentes do CYP3A tais como claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol, e sumo de toranja.

Substâncias que poderão diminuir as concentrações séricas de ponatinib

Indutores de CYP3A

A administração concomitante de uma dose única de 45 mg de Iclusig na presença de rifampicina (600 mg por dia), um indutor potente do CYP3A, a 19 voluntários saudáveis, diminuiu a $AUC_{0-\infty}$ e a C_{max} de ponatinib em 62% e 42%, respetivamente, quando comparada com a administração de ponatinib isolado.

Deve evitar-se a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A4, tais como a carbamazepina, o fenobarbital, a fenitoína, a rifabutina, a rifampicina e a Erva de S. João, com ponatinib, devendo procurar-se alternativas ao indutor de CYP3A4, a menos que o benefício supere o eventual risco de subexposição do ponatinib.

Substâncias que poderão ter as suas concentrações séricas alteradas pelo ponatinib

Substratos de transporte

In vitro, o ponatinib é um inibidor de P-gp e BCRP. Por esse motivo, o ponatinib poderá ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos coadministrados da P-gp (por exemplo, digoxina, dabigatran, colquicina, pravastatina) ou da BCRP (por exemplo, metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina) e poderá aumentar o seu efeito terapêutico e reações adversas. Recomenda-se uma vigilância clínica apertada quando o ponatinib é administrado com estes medicamentos.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar e a fazer tratamento com Iclusig deverão ser aconselhadas a não engravidar e os homens a fazer tratamento com Iclusig deverão ser aconselhados a não ter filhos durante o tratamento. Deve ser utilizado um método contraceptivo eficaz durante o tratamento. Desconhece-se se ponatinib afeta a efetividade de contraceptivos hormonais sistémicos. Deve utilizar-se um método de contraceção alternativo ou adicional.

Gravidez

Não há dados adequados relativos à utilização de Iclusig em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Iclusig só deverá ser utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Se for utilizado durante a gravidez, a doente deve ser informada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o Iclusig é excretado no leite materno. Os dados farmacodinâmicos e toxicológicos disponíveis não conseguem excluir a potencial excreção no leite humano. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Iclusig.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados humanos sobre o efeito de ponatinib na fertilidade. Em ratos, o tratamento com ponatinib revelou efeitos na fertilidade feminina e a fertilidade masculina não foi afetada (ver secção 5.3). A relevância clínica destes resultados para a fertilidade humana é desconhecida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Iclusig sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Reações adversas tais como letargia, tonturas e visão turva foram associadas ao Iclusig. Recomenda-se, portanto, precaução ao conduzir ou ao utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No ensaio de Fase 2 PACE (ver secção 5.1), as reações adversas graves mais frequentes > 2% (frequências decorrentes do tratamento) foram pneumonia (7,3%), pancreatite (5,8%), dor abdominal (4,7%), fibrilhação auricular (4,5%), pirexia (4,5%), enfarte do miocárdio (4,0%), doença arterial periférica oclusiva (3,8%), anemia (3,8%), angina de peito (3,3%), número de plaquetas diminuído (3,1%), neutropenia febril (2,9%), hipertensão (2,9%), doença arterial coronária (2,7%), insuficiência cardíaca congestiva (2,4%), acidente vascular cerebral (2,4%), septicemia (2,4%), celulite (2,2%), lesão renal aguda (2,0%), infeção do trato urinário (2,0%) e lipase aumentada (2,0%).

Em 10%, 7% e 9% dos doentes tratados com Iclusig ocorreram, respetivamente, reações adversas oclusivas arteriais cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricas graves (frequências decorrentes do tratamento). Em 5% dos doentes ocorreram reações oclusivas venosas graves (frequências decorrentes do tratamento).

Em 13%, 9% e 11% dos doentes tratados com Iclusig ocorreram, respetivamente, reações adversas oclusivas arteriais cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricas (frequências decorrentes do tratamento). No geral, ocorreram reações adversas oclusivas arteriais em 25% dos doentes tratados com Iclusig no ensaio de fase 2 PACE, com um seguimento mínimo de 64 meses, tendo ocorrido reações adversas graves em 20% dos doentes. Alguns doentes sofreram mais de um tipo de acontecimento.

As reações tromboembólicas venosas (frequências resultantes do tratamento) ocorreram em 6% dos doentes. A incidência de acontecimentos tromboembólicos é superior em doentes com LLA Ph+ ou LMC- FB do que em doentes com LMC-FA ou LMC-FC. Nenhum dos acontecimentos oclusivos venosos foi fatal.

Após um seguimento mínimo de 64 meses, as taxas de reações adversas que resultaram na descontinuação foram 20% na LMC-FC, 11% em LMC-FA, 15% em LMC-FB e 9% em LLA Ph+.

No ensaio de Fase 2 OPTIC (ver secção 5.1), com uma duração mediana de seguimento de 31,1 meses, no geral, as reações adversas oclusivas arteriais ocorreram em 10% dos doentes tratados com Iclusig (coorte de 45 mg) e as reações adversas graves ocorreram em 4,3% dos doentes (coorte de 45 mg). As reações adversas arteriais cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricas oclusivas (frequências emergentes do tratamento) ocorreram em 4,3%, 2,1% e 3,2% de doentes tratados com Iclusig (coorte 45 mg), respetivamente. Dos 94 doentes na coorte de 45 mg, 1 doente teve uma reação tromboembólica venosa.

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas baseiam-se em 449 doentes com LMC e LLA Ph+ expostos a ponatinib no ensaio de Fase 2 PACE. Ver secção 5.1 para informação sobre as principais características dos participantes no ensaio. As reações adversas notificadas em todos os doentes com LMC e LLA Ph+ estão apresentadas por classe de órgãos de sistemas e por frequência no Quadro 4. As categorias de frequência são muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e pouco

frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 4 Reações adversas observadas em doentes com LMC e LLA Ph+ - frequência notificada por incidência dos acontecimentos decorrentes do tratamento

Classe de órgãos de sistema	Frequência	Efeitos indesejáveis
Infecções e infestações	Muito frequentes	infecção das vias respiratórias superiores
	Frequentes	pneumonia, sepsis, foliculite, celulite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	anemia, número de plaquetas diminuído, número de neutrófilos diminuído
	Frequentes	pancitopenia, neutropenia febril, número de leucócitos diminuído, número de linfócitos diminuído
Doenças endócrinas	Frequentes	hipotireoidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	apetite diminuído
	Frequentes	desidratação, retenção de líquidos, hipocalcemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia, hipocaliemia, peso diminuído, hiponatremia
	Pouco frequentes	síndrome de lise tumoral
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	dores de cabeça, tonturas
	Frequentes	acidente vascular cerebral, enfarte cerebral, neuropatia periférica, letargia, enxaqueca, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, acidente isquémico transitório
	Pouco frequentes	estenose da artéria cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia intracraniana, síndrome de encefalopatia posterior reversível *
Afeções oculares	Frequentes	visão desfocada, olho seco, edema periorbitário, edema palpebral, conjuntivite, insuficiência visual
	Pouco frequentes	trombose das veias retinianas, oclusão de veia da retina, oclusão de artéria da retina
Cardiopatias	Frequentes	insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença da artéria coronária, angina de peito, derrame pericárdico, fibrilhação auricular, fração de ejeção diminuída, síndrome coronária aguda, flutter auricular
	Pouco frequentes	isquemia do miocárdio, mal-estar cardíaco, miocardiopatia isquémica, arterioespaço coronário, disfunção ventricular esquerda

Classe de órgãos de sistema	Frequência	Efeitos indesejáveis
Vasculopatias	Muito frequentes	hipertensão
	Frequentes	doença oclusiva arterial periférica, isquemia periférica, estenose arterial periférica, claudicação intermitente, trombose venosa profunda, afrontamentos, rubores
	Pouco frequentes	circulação periférica deficiente, enfarte esplênico, embolia venosa, flebotrombose, crise hipertensiva, estenose da artéria renal
	Desconhecida	aneurismas e dissecções das artérias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	dispneia, tosse
	Frequentes	embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxe, difonia, hipertensão pulmonar
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	dor abdominal, diarreia, vômito, obstipação, náuseas, lipase aumentada
	Frequentes	pancreatite, amilase aumentada, afeção de refluxo gastroesofágico, estomatite, dispepsia, distensão abdominal, desconforto abdominal, boca seca, hemorragia gástrica
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada
	Frequentes	bilirrubinemia aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, gama-glutamilttransferase aumentada
	Pouco frequentes	hepatotoxicidade, falência hepática, icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	erupção cutânea, pele seca, prurido
	Frequentes	erupção pruriginosa, erupção exfoliativa, eritema, alopecia, exfoliação cutânea, suores noturnos, hiperhidrose, petéquias, equimose, dor da pele, dermatite exfoliativa, hiperkeratose, hiperpigmentação cutânea
	Raros	paniculite (incluindo eritema nodoso)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	dor óssea, artralgia, mialgia, dores nas extremidades, dorsalgia, espasmos musculares
	Frequentes	dor musculoesquelética, dor cervical, dor torácica musculoesquelética
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	disfunção erétil
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	fadiga, astenia, edema periférico, pirexia, dor
	Frequentes	arrepios, estado gripal, dor torácica não cardíaca, nódulo palpável, edema facial

* Notificações espontâneas de experiência de pós-comercialização.

Descrição das reações adversas selecionadas

Oclusão vascular (ver secções 4.2 e 4.4).

Ocorreram casos de oclusão vascular grave em doentes tratados com Iclusig, incluindo acontecimentos cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricos, e acontecimentos trombóticos venosos. Doentes com e sem fatores de risco cardiovascular, incluindo doentes com idade igual ou inferior a 50 anos, tiveram estas reações. As reações adversas de oclusão arterial foram mais

frequentes com o aumento da idade e em doentes com história de isquemia, hipertensão, diabetes ou hiperlipidemia.

No ensaio de fase 2 PACE (ver secção 5.1) com um seguimento mínimo de 64 meses, ocorreram reações cardiovasculares arteriais, cerebrovasculares e vasculares periféricas oclusivas (frequências emergentes do tratamento) em 13%, 9% e 11% dos doentes tratados com Iclusig, respetivamente. De um modo geral, as reações adversas de oclusão arterial ocorreram em 25% dos doentes tratados com Iclusig do ensaio de fase 2 PACE, com as reações adversas graves a ocorrerem em 20% dos doentes. Alguns doentes tiveram mais do que um tipo de acontecimento. O tempo médio até ao início dos primeiros acontecimentos cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricos arteriais oclusivos foi de 351, 611 e 605 dias, respetivamente, no ensaio PACE. As reações tromboembólicas venosas (frequências emergentes do tratamento) ocorreram em 6% dos doentes.

No ensaio de fase 2 OPTIC (ver secção 5.1) com uma mediana de seguimento de 31,1 meses, ocorreram reações cardiovasculares arteriais, cerebrovasculares e vasculares periféricas oclusivas (frequências emergentes do tratamento) em 4,3%, 2,1% e 3,2% dos doentes tratados com Iclusig (coorte de 45 mg), respetivamente. De um modo geral, as reações adversas de oclusão arterial ocorreram em 10% dos doentes tratados com Iclusig (coorte de 45 mg) com as reações adversas graves a ocorrerem em 4,3% dos doentes (coorte de 45 mg). A mediana de tempo até ao início dos primeiros acontecimentos cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricos arteriais oclusivos foi de 295, 379 e 23 dias, respetivamente, no ensaio OPTIC. Dos 94 doentes no OPTIC (coorte de 45 mg), 1 doente teve uma reação tromboembólica venosa.

Mielosupressão

Mielosupressão foi frequentemente notificada em todas as populações de doentes. A frequência de trombocitopenia, neutropenia e anemia de Grau 3 ou 4 foi maior em doentes com LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ do que em doentes com LMC-FC (ver Quadro 5). Foi notificada mielosupressão em doentes com valores laboratoriais de *baseline* normais bem como em doentes com anomalias laboratoriais pré-existentes.

A descontinuação devida a mielosupressão foi pouco frequente (trombocitopenia 4%, neutropenia e anemia < 1% cada).

Reativação da Hepatite B

Foi notificada a reativação da Hepatite B associada a ITC BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte (ver secção 4.4).

Reações adversas cutâneas graves (RACG)

Foram notificadas reações cutâneas graves (como a síndrome Stevens-Johnson) com alguns inibidores da tirosina cinase BCR-abl. Os doentes deverão ser alertados para notificarem imediatamente reações cutâneas suspeitas, especialmente se associadas a formação de bolhas, descamação, envolvimento das mucosas ou sintomas sistémicos.

Quadro 5 Incidência de anomalias laboratoriais clinicamente relevantes de Grau 3/4* em $\geq 2\%$ dos doentes em qualquer grupo de doença do Ensaio de Fase 2 (N = 449): seguimento mínimo de 64 meses para todos os doentes em curso

Análise laboratorial	Todos os doentes (N = 449) (%)	LMC-FC (N = 270) (%)	LMC-FA (N = 85) (%)	LMC-FB/LLA Ph+ (N = 94) (%)
Hematologia				
Trombocitopenia (contagem de plaquetas diminuída)	40	35	49	46
Neutropenia (CAN diminuída)	34	23	52	52
Leucopenia (CL diminuída)	25	12	37	53
Anemia (Hgb diminuída)	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28
Bioquímica				
Lipase aumentada	14	14	13	14
Fósforo diminuído	10	10	13	9
Glucose aumentada	7	8	13	1
ALT aumentada	6	4	8	7
Sódio diminuído	5	6	6	2
AST aumentada	4	3	5	3
Amilase aumentada	4	4	4	3
Potássio diminuído	2	< 1	6	2
Potássio aumentado	2	2	1	3
Fosfatase alcalina aumentada	2	2	4	2
Bilirrubina	1	< 1	2	1
Cálcio diminuído	1	< 1	2	1
ALT = alanina aminotransferase, CAN = contagem absoluta de neutrófilos, AST = aspartato aminotransferase, Hgb = hemoglobina, CL = número de leucócitos. *Registado utilizando os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro, versão 4.0.				

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos isolados de sobredosagem não intencional com Iclusig em ensaios clínicos. Doses únicas de 165 mg e uma estimativa de 540 mg em dois doentes não tiveram como resultado quaisquer reações adversas clinicamente significativas. Doses múltiplas de 90 mg por dia durante 12 dias num doente resultaram em pneumonia, resposta inflamatória sistémica, fibrilhação auricular e derrame pericárdico moderado assintomático. O tratamento foi interrompido, os acontecimentos resolvidos e o Iclusig foi retomado a 45 mg uma vez por dia. No caso de sobredosagem de Iclusig, o doente deverá ser observado e deverá ser-lhe dado tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores de proteína quinase, código ATC: L01EA05

O ponatinib é um potente inibidor pan BCR-ABL com elementos estruturais, incluindo uma ligação tripla carbono-carbono, que permitem a ligação de elevada afinidade ao BCR-ABL nativo e formas mutantes de ABL quinase. O ponatinib inibe a atividade tirosina quinase do ABL e do mutante T315I de ABL com valores IC_{50} de 0,4 e 2,0 nM, respetivamente. Em ensaios celulares, o ponatinib superou a resistência do imatinib, dasatinib e nilotinib mediada por mutações no domínio da quinase BCR-ABL. Em estudos de mutagénese pré-clínicos, 40 nM foi determinada como a concentração do ponatinib suficiente para inibir a viabilidade das células que expressam todos os mutantes BCR-ABL testados em > 50% (incluindo T315I) e suprimir a emergência de clones mutantes. Num ensaio celular de mutagénese acelerada, não foi detetada nenhuma mutação em BCR-ABL que pudesse conferir resistência a 40 nM de ponatinib.

O ponatinib favoreceu a redução do tumor e prolongou a sobrevivência em ratinhos com tumores que expressam BCR-ABL nativo ou T315I mutante.

Em doses de 30 mg ou superiores, o estado estacionário do plasma através de concentrações de ponatinib excedeu tipicamente 21 ng/mL (40 nM). Em doses de 15 mg ou superiores, 32 de 34 doentes (94%) demonstraram uma redução $\geq 50\%$ na fosforilação da CRK-like (CRKL), um biomarcador da inibição BCR-ABL nas células mononucleares do sangue periférico.

O ponatinib inibe a atividade de outras quinases clinicamente relevantes com valores IC_{50} abaixo de 20 nM e demonstrou atividade celular contra a RET, FLT3, e KIT e membros das famílias FGFR, PDGFR e VEGFR de quinases.

Eficácia e segurança clínicas

Ensaio PACE

A eficácia e segurança do Iclusig em doentes com LMC e LLA Ph+ que foram resistentes ou intolerantes ao anterior tratamento com inibidor da tirosina quinase (ITQ) foram avaliadas num ensaio multicêntrico de um único braço, aberto, internacional. Todos os doentes receberam 45 mg de Iclusig uma vez por dia com a possibilidade de diminuições da dose e interrupções da dose seguidas pela retoma e aumento da dose. Os doentes foram atribuídos a um de seis grupos com base na fase da doença (LMC-FC; LMC-FA; ou LMC-FB/LLA Ph+), na resistência ou intolerância (R/I) ao dasatinib ou nilotinib, e na presença da mutação T315I.

A resistência em LMC-FC foi definida como falha em se obter quer uma resposta hematológica completa (em 3 meses), uma resposta citogenética menor (em 6 meses), ou uma resposta citogenética maior (em 12 meses) durante o tratamento com dasatinib ou nilotinib. Doentes com LMC-FC que experimentaram uma perda de resposta ou desenvolvimento de uma mutação no domínio da quinase na ausência de uma resposta citogenética completa ou progressão para LMC-FA ou LMC-FB a qualquer altura no tratamento com dasatinib ou nilotinib foram também considerados resistentes. A resistência em LMC-FA e LMC-FA/LLA Ph+ foi definida como uma falha em obter quer uma resposta hematológica maior (LMC-FA em 3 meses, LMC-FB/LLA Ph+ em 1 mês), perda de resposta hematológica maior (a qualquer altura), ou desenvolvimento de mutação de domínio de quinase na ausência de uma resposta hematológica maior durante o tratamento com dasatinib ou nilotinib.

A intolerância foi definida como a descontinuação do dasatinib ou nilotinib devido a toxicidades apesar da gestão ótima na ausência de uma resposta citogenética completa para doentes com LMC-FC ou resposta hematológica maior para doentes com LMC-FA, LMC-FB, ou LLA Ph+.

O *endpoint* primário de eficácia em LMC-FC foi a resposta citogenética maior (RCyM), que incluiu respostas citogenéticas completas e parciais (RCyC e PCyR) aos 12 meses. Os *endpoints* secundários de eficácia em LMC-FC foram a resposta hematológica completa (RHC) e a resposta molecular maior (RMM).

O *endpoint* primário em LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ foi a resposta hematológica maior (RHM), definida quer como uma resposta hematológica completa (RHC) ou sem evidência de leucemia (SEL).

Os parâmetros de avaliação final secundários em LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ foram RCyM e RMM.

Para todos os doentes, os parâmetros de avaliação final secundários incluíram: RCyM confirmada, tempo até resposta, duração da resposta, sobrevivência isenta de progressão e sobrevivência geral. Também foram realizadas análises post-hoc para avaliar a relação de resultados de resposta citogenética (RCyM) e molecular (RMM) de curto prazo com os resultados de SLP e SG de longo prazo, manutenção da resposta (RCyM e RMM) após reduções da dose e SLP e SG por estado de Acontecimento de Oclusão Arterial.

No ensaio estiveram inscritos 449 doentes dos quais 444 foram elegíveis para análise: 267 doentes com LMC-FC (Grupo R/I: n = 203, Grupo T315I: n = 64), 83 doentes com LMC-FA (Grupo R/I: n = 65, Grupo T315I: n = 18), 62 doentes com LMC-FB (Grupo R/I: n = 38, Grupo T315I: n = 24) e 32 doentes com LLA Ph+ (Grupo R/I: n = 10, Grupo T315I: n = 22). Uma RCyM anterior ou melhor (RCyM, RMM ou RMC) ao dasatinib ou nilotinib apenas foi obtida em 26% dos doentes com LMC-FC e uma anterior RHM ou melhor (RHM, RCyM, RMM ou RMC) apenas foi obtida em 21%, e 24% dos doentes com LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+, respetivamente. As características demográficas de *baseline* estão descritas no Quadro 6 em baixo.

Quadro 6 Características demográficas e da doença para o ensaio PACE

Características do doente à entrada	População de segurança total N = 449
Idade	
Mediana, anos (intervalo)	59 (18 - 94)
Género, n (%)	
Masculino	238 (53%)
Raça, n (%)	
Asiática	59 (13%)
Negra/Afro-americana	25 (6%)
Branca	352 (78%)
Outros	13 (3%)
Índice de desempenho ECOG, n (%)	
ECOG = 0 ou 1	414 (92%)
Histórico da doença	
Mediana do tempo desde o diagnóstico até à primeira dose, anos (intervalo)	6,09 (0,33 – 28,47)
Resistente a anterior tratamento ITQ ^{a*} , n (%)	374 (88%)
Tratamento anterior ITQ – número de regimes, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutação BCR-ABL detetada no início, n (%) ^b	
Nenhum	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
Comorbidades	
Hipertensão	159 (35%)
Diabetes	57 (13%)
Hipercolesterolemia	100 (22%)
História de doença cardíaca isquémica	67 (15%)
^{a*} de 427 doentes que reportaram tratamento anterior IQT com dasatinib ou nilotinib	
^b Dos doentes com uma ou mais mutações do domínio BCR-ABL quinase detetadas na inclusão, foram detetadas 37 mutações únicas.	

No geral, 55% dos doentes tinham uma ou mais mutações no domínio da quinase BCR-ABL no início sendo as mais frequentes: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) e F359V (4%). Em 67% dos doentes com LMC-FC no grupo R/I não foram detetadas mutações no início do estudo.

Os resultados de eficácia estão apresentados no Quadro 7, Quadro 8 e Quadro 9.

Quadro 7 Eficácia do Iclusig em doentes com LMC de fase crónica resistentes ou intolerantes

	Geral (N = 267)	Resistente ou Intolerante	
		Grupo R/I (N = 203)	Grupo T315I (N = 64)
Resposta citogenética			
Maior-(RCyM) ^a % (IC de 95%)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (RCyC) % (IC de 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Resposta Molecular Maior^b % (IC de 95%)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
^a Endpoint primário para os grupos LMC-FC foi RCyM, que combina tanto respostas citogenéticas completas (sem células Ph+ detetáveis) como parciais (1% a 35% de células Ph+).			
^b Medido em sangue periférico. Definido como um rácio ≤ 0,1% de transcrições BCR-ABL a ABL na Escala Internacional (IS) (ie, ≤ 0,1% BCR-ABL ^{IS} ; os doentes têm de ter a transcrição b2a2/b3a2 (p210)), medido no sangue periférico por reação em cadeia de polimerase com transcriptase reversa quantitativa (qRT PCR). Retirada da base de dados a 6 de Fevereiro de 2017			

Os doentes com LMC-FC que receberam menos ITQs anteriormente obtiveram respostas citogenéticas, hematológicas e moleculares maiores. Dos doentes com LMC-FC anteriormente tratados com um, dois, três ou quatro ITQs anteriores, 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) e 58% (7/12) obtiveram uma RCyM durante o tratamento com Iclusig, respetivamente. A intensidade mediana da dose foi de 28 mg/dia ou 63% da dose esperada de 45 mg.

Dos doentes com LMC-FC sem mutação detetada no início, 49% (66/136) obtiveram uma RCyM.

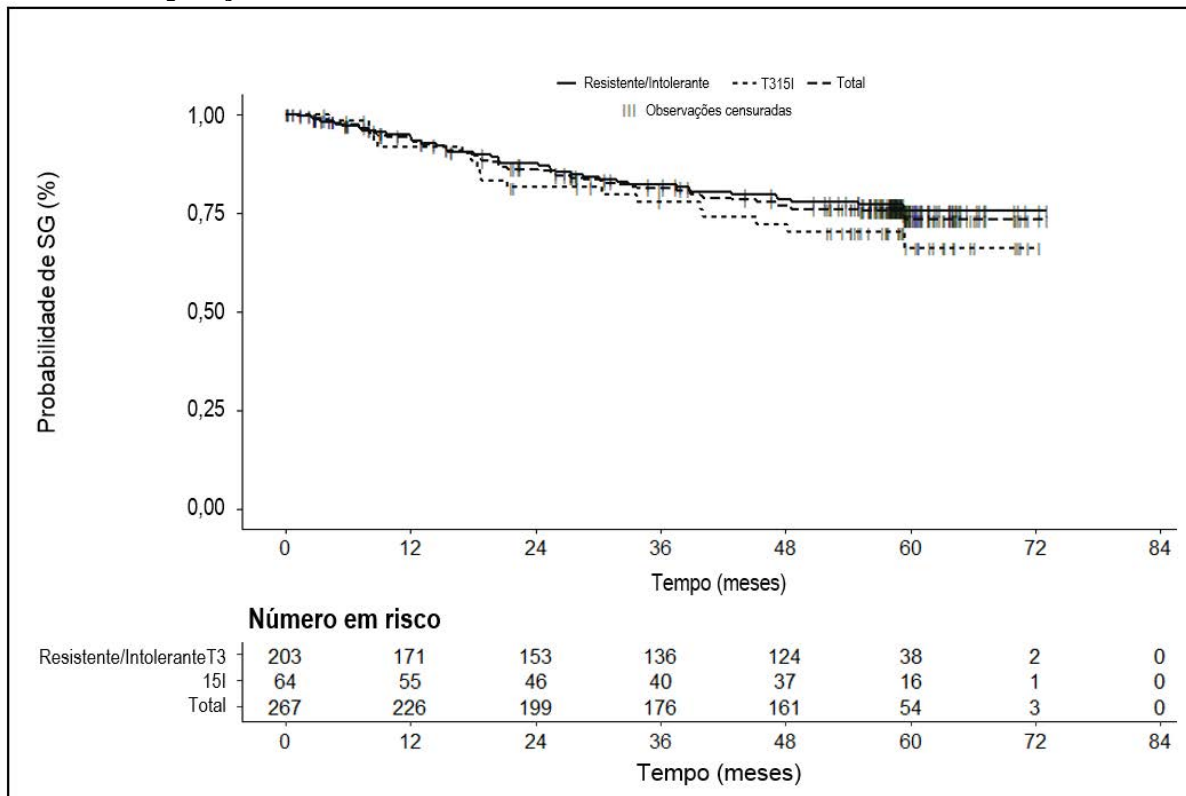
Para cada mutação BCR-ABL detetada em mais do que um doente com LMC-FC no início, obteve-se uma RCyM a seguir ao tratamento com Iclusig.

Em doentes com LMC-FC que obtiveram uma RCyM, a mediana do tempo para RCyM foi de 2,8 meses (intervalo: 1,6 a 11,3 meses) e em doentes que alcançaram uma RMM, a mediana do tempo para RMM foi de 5,5 meses (intervalo: 1,8 a 55,5 meses). Na altura da comunicação atualizada, com acompanhamento mínimo de 64 meses para todos os doentes no ensaio, a mediana das durações de RCyM e de RMM ainda não tinham sido alcançadas. Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, 82% (95% CI: [74%–88%]) dos doentes com LMC-FC (mediana da duração do tratamento: 32,2 meses) que obtiveram uma RCyM foram projetados para manter essa resposta aos 48 meses e 61% (95% CI: [51%–70%]) dos doentes com LMC-FC que obtiveram uma RMM estão projetados para manter essa resposta aos 36 meses. A probabilidade de todos os doentes com LMC-FC manterem a RCyM e RMM não mudou após a análise ter sido alargada para 5 anos.

Com um seguimento mínimo de 64 meses, 3,4% (9/267) dos doentes com LMC-FC observaram a transformação da doença para LMC-FA ou LMC-FB.

Para o global de doentes com LMC-FC (N = 267), bem como para os doentes com LMC-FC R/I do Grupo A R/I (N = 203) e do Grupo B T315I (N = 64), a mediana da SG ainda não foi atingida. Para o grupo de doentes LMC-FC, a probabilidade de sobrevivência a 2, 3, 4 e 5 anos é estimada como 86,0%, 81,2%, 76,9% e 73,3%, respetivamente, como demonstrado na Figura 1.

Figura 1- Estimativas de Kaplan-Meier referentes à sobrevivência geral na população com LMC-FC (População Tratada)



Os doentes com LMC-FC que obtiveram uma resposta de RCyM ou RMM no primeiro ano de tratamento tiveram uma melhoria estatisticamente significativa da sobrevivência livre de progressão (SLP) e sobrevivência geral (SG) em comparação com os doentes que não cumpriram estes marcos de tratamento. Uma RCyM no marco de 3 meses correlacionou-se fortemente e de forma estatisticamente significativa com a SLP e SG ($p < 0,0001$ e $p = 0,0006$, respetivamente). A significância estatística foi obtida na correlação de SLP e SG com uma RCyM no marco de 12 meses ($p = < 0,0001$ e $p = 0,0012$, respetivamente).

Quadro 8 Eficácia do Iclusig em doentes com LMC de fase avançada resistentes ou intolerantes

	LMC de fase acelerada			LMC de fase blástica		
	Geral (N = 83)	Resistente ou Intolerante		Geral (N = 62)	Resistente ou Intolerante	
		Grupo R/I (N = 65)	Grupo T315I (N = 18)		Grupo R/I (N = 38)	Grupo T315I (N = 24)
Taxa de resposta hematológica						
Maior ^a (RHM) % (IC de 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Completa ^b (RHC) % (IC de 95%)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Resposta citogenética maior^c % (IC de 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a <i>Endpoint</i> primário para os grupos LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ foi a RHM que combina as respostas hematológicas completas e ausência de sinais de leucemia. ^b RHC: CL ≤ LSN do centro, CAN ≥ 1.000/mm ³ , plaquetas ≥ 100.000/mm ³ , sem blastos ou promielócitos no sangue periférico, blastos na medula ≤ 5%, < 5% de mielócitos mais metamielócitos no sangue periférico, basófilos < 5% no sangue periférico, sem envolvimento extramedular (incluindo sem hepatomegalia ou esplenomegalia). ^c A RCyM combina tanto respostas citogenéticas completas (sem células Ph+ detetáveis) como parciais (1% a 35% de células Ph+). Retirada da base de dados a 6 de Fevereiro de 2017						

A intensidade mediana da dose foi de 32 mg/dia nos doentes LMC-FA.

Quadro 9 Eficácia do Iclusig em doentes com LLA Ph+ resistentes ou intolerantes

	Geral (N = 32)	Resistente ou Intolerante	
		Grupo R/I (N = 10)	Grupo T315I (N = 22)
Taxa de resposta hematológica			
Maior ^a (RHM) % (IC de 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa ^b (RHC) % (IC de 95%)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Resposta citogenética maior^c % (IC de 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a <i>Endpoint</i> primário para os grupos LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ foi a RHM que combina as respostas hematológicas completas e ausência de sinais de leucemia. ^b RHC: CL ≤ LSN do centro, CAN ≥ 1.000/mm ³ , plaquetas ≥ 100.000/mm ³ , sem blastos ou promielócitos no sangue periférico, blastos na medula ≤ 5%, < 5% de mielócitos mais metamielócitos no sangue periférico, basófilos < 5% no sangue periférico, sem envolvimento extramedular (incluindo sem hepatomegalia ou esplenomegalia). ^c A RCyM combina tanto respostas citogenéticas completas (sem células Ph+ detetáveis) como parciais (1% a 35% de células Ph+). Retirada da base de dados a 6 de Fevereiro de 2017			

A intensidade mediana da dose foi de 44 mg/dia nos doentes LMC-FB/LLA Ph+.

A mediana do tempo até RHM em doentes com LMC-FA, LMC-FB e LLA Ph+ foi de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,8 meses), 1,0 meses (intervalo: 0,4 a 3,7 meses) e 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,5 meses), respetivamente. Na altura da comunicação atualizada, com acompanhamento mínimo de 64 meses para todos os doentes no ensaio, a mediana da duração da RHM para doentes com LMC-FA (mediana da duração do tratamento: 19,4 meses), LMC-FB (mediana da duração do tratamento: 2,9 meses) e LLA Ph+ (mediana da duração do tratamento: 2,7 meses) foi estimada em 12,9 meses (intervalo: 1,2 a 68,4 meses), 6,0 meses (intervalo: 1,8 a 59,6 meses) e 3,2 meses (intervalo: 1,8 a 12,8 meses), respetivamente.

Para todos os doentes no ensaio de fase 2 PACE, a relação intensidade-segurança da dose indicou a existência de aumentos significativos nos acontecimentos adversos de grau ≥ 3 (insuficiência cardíaca, trombose arterial, hipertensão, trombocitopenia, pancreatite, neutropenia, erupção cutânea, aumento de ALT, aumento de AST, aumento da lipase, mielosupressão, artralgia) no intervalo posológico de 15 a 45 mg uma vez ao dia.

A análise da relação intensidade-segurança da dose no ensaio de fase 2 PACE concluiu que após o ajuste para as covariáveis, a intensidade geral da dose é significativamente associada a um risco acrescido de oclusão arterial, com um índice de probabilidades de aproximadamente 1,6 para cada aumento de 15 mg. Adicionalmente, os resultados de análises de regressão logística de dados de doentes incluídos no ensaio de fase 1 sugerem uma relação entre a exposição sistémica (AUC) e a ocorrência de acontecimentos trombóticos arteriais. Por conseguinte, prevê-se que uma redução da dose reduza o risco de acontecimentos oclusivos vasculares. No entanto, a análise sugeriu que pode haver um efeito de “transferência” de doses mais elevadas, de tal modo que pode demorar vários meses até uma redução da dose se manifestar em redução do risco. As outras covariáveis que mostram uma associação estatisticamente significativa com a ocorrência de acontecimentos oclusivos vasculares, nesta análise, são a história clínica de isquemia e a idade.

Redução da dose em doentes com LMC-FC

No ensaio de fase 2 PACE, foram recomendadas reduções de dose no seguimento de acontecimentos adversos. Foram introduzidas recomendações adicionais neste ensaio novas recomendações para a redução prospetiva da dose em todos os doentes com LMC-FC na ausência de acontecimentos adversos, com o objetivo de reduzir o risco de acontecimentos oclusivos vasculares.

Com um seguimento mínimo de 48 meses e aproximadamente 2 anos após a recomendação para a redução prospetiva da dose, havia 110 doentes com LMC-FC em curso. Foi comunicado que a maioria destes doentes em curso (82/110, 75%) estavam a receber 15 mg na última dose, enquanto 24/110 doentes (22%) estavam a receber 30 mg e 4/110 (4%) a receber 45 mg. No momento do início do fecho do estudo (seguimento mínimo de 64 meses e mais de 3 anos após a recomendação para redução prospetiva da dose), 99 doentes com LMC-FC estavam em curso e 77 (78%) desses doentes receberam 15 mg como última dose no estudo.

Segurança

No ensaio de fase 2 PACE, 86 doentes com LMC-FC alcançaram uma RCyM com uma dose de 45 mg, 45 doentes com LMC-FC alcançaram uma RCyM após uma redução da dose para 30 mg, a maioria devido a acontecimentos adversos.

Acontecimentos oclusivos vasculares ocorreram em 44 destes 131 doentes. A maioria destes acontecimentos ocorreu com a dose com que o doente alcançou uma RCyM; ocorreram menos acontecimentos após a redução da dose.

Quadro 10 Primeiros acontecimentos adversos oclusivos vasculares em doentes com LMC-FC que alcançaram uma RCyM com a dose de 45 mg ou 30 mg (extração de dados a 7 de abril de 2014)

	Dose mais recente aquando do início do primeiro acontecimento oclusivo vascular		
	45 mg	30 mg	15 mg
Alcançaram RCyM com 45 mg (N = 86)	19	6	0
Alcançaram RCyM com 30 mg (N = 45)	1	13	5

A mediana do tempo até ao início dos primeiros acontecimentos cardiovasculares, cerebrovasculares e de oclusão arterial vascular periférica foi de 351, 611 e 605 dias, respetivamente. Quando ajustado em relação à exposição, a incidência dos primeiros acontecimentos oclusivos arteriais foi superior nos primeiros dois anos de seguimento e diminuiu com a redução da intensidade da dose diária (após recomendação para a redução prospetiva da dose). Os fatores diferentes da dose podem também contribuir para este risco de oclusão arterial.

Eficácia

Estão disponíveis dados do ensaio de fase 2 PACE para a manutenção de resposta (RCyM e RMM) em todos os doentes com LMC-FC submetidos a redução da dose por qualquer motivo. O quadro 11 mostra estes dados de doentes que alcançaram RCyM e RMM com a dose de 45 mg; estão disponíveis dados similares para doentes que alcançaram RCyM e RMM com a dose de 30 mg.

A maioria dos doentes submetidos a redução da dose manteve a resposta (RCyM e RMM) ao longo da duração do acompanhamento atualmente disponível. Uma percentagem de doentes não foi submetida a qualquer redução da dose, com base na respetiva avaliação benefício-risco.

Quadro 11 Manutenção de resposta em doentes com LMC-FC que alcançaram RCyM ou RMM com a dose de 45 mg (extração de dados a 6 de Fevereiro de 2017)

	Alcançaram RCyM com 45 mg (N = 86)		Alcançaram RMM com 45 mg (N = 63)	
	Número de doentes	Mantiveram RCyM	Número de doentes	Mantiveram RMM
Sem redução da dose	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Redução da dose para 30 mg apenas	15	13(87%)	5	3 (60%)
Redução ≥ 3 meses para 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
Redução ≥ 6 meses para 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
Redução ≥ 12 meses para 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
Redução ≥ 18 meses para 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
Redução ≥ 24 meses para 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
Redução ≥ 36 meses para 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Qualquer redução da dose para 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
Redução ≥ 3 meses para 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
Redução ≥ 6 meses para 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
Redução ≥ 12 meses para 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
Redução ≥ 18 meses para 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
Redução ≥ 24 meses para 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
Redução ≥ 36 meses para 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

A atividade anti-leucémica do Iclusig foi igualmente avaliada num estudo de escalonamento da dose de fase 1 que incluiu 65 doentes com LMC e LLA Ph+; o estudo está concluído. Dos 43 doentes com

LMC-FC, 31 doentes com LMC-FC alcançaram uma RCyM com uma mediana da duração de acompanhamento de 55,5 meses (intervalo: 1,7 a 91,4 meses). Na altura da comunicação, 25 doentes com LMC-FC estavam em RCyM (a mediana da duração da RCyM ainda não tinha sido alcançada).

Ensaio de Fase 2 aleatorizado, aberto OPTIC

A segurança e eficácia de Iclusig foi avaliada no ensaio de fase 2 OPTIC, um ensaio de otimização da dose. Os doentes elegíveis tinham LMC-FC, cuja doença foi considerada ser resistente a pelo menos 2 inibidores de cinase anteriores, ou tinham mutação do T315I. A resistência no LMC-FC, quando com um inibidor de cinase anterior, foi definida como falha a alcançar tanto uma resposta hematológica completa (aos 3 meses), uma resposta citogenética menor (aos 6 meses) ou uma resposta citogenética maior (aos 12 meses), ou desenvolvimento de uma nova mutação no domínio da cinase BCR-ABL1 ou uma nova mutação clonal. Os doentes tinham de ter BCR-ABL1^{IS} > 1% (por reação da cadeia de polimerase em tempo real) no início do ensaio. Os doentes receberam uma de três doses iniciais: 45 mg por via oral uma vez por dia, 30 mg por via oral uma vez por dia ou 15 mg por via oral uma vez por dia. Os doentes que receberam uma dose inicial de 45 mg ou 30 mg tiveram uma redução de dose obrigatória para 15 mg uma vez por dia depois de alcançarem BCR-ABL1^{IS} ≤ 1%. O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi uma resposta molecular com base na obtenção de ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} aos 12 meses. Todos os doentes alcançaram o ponto temporal de 12 meses (parâmetro de avaliação primário) no corte de dados da análise primária. A duração mediana do seguimento para a coorte de 45 mg (N = 94) foi de 31,1 meses (IC de 95%: 24,1, 36,0). Apenas os resultados de eficácia para a dose inicial recomendada de 45 mg são descritos abaixo. Um total de 282 doentes receberam Iclusig: 94 receberam uma dose inicial de 45 mg, 94 receberam uma dose inicial de 30 mg e 94 receberam uma dose inicial de 15 mg. As características demográficas da situação basal são descritas na Tabela 12 para os doentes que receberam uma dose inicial de 45 mg.

Tabela 12 Características demográficas e de doença para o ensaio OPTIC

<u>Características do doente na Inclusão</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Idade	
Mediana de anos (intervalo)	46 (19 a 81)
Sexo, n (%)	
Masculino	50 (53%)
Raça, n (%)	
Branco	73 (78%)
Asiático	16 (17%)
Outro/Desconhecido	4 (4%)
Negro ou Afro-americano	1 (1%)
Estado de desempenho ECOG, n (%)	
ECOG 0 ou 1	93 (99%)
Histórico da doença	
Tempo mediano desde o diagnóstico à primeira dose, anos (intervalo)	5,5 (1 a 21)
Resistente a Inibidor da Cinase anterior, n (%)	92 (98%)
Presença de uma ou mais mutações do domínio da cinase BCR-ABL, n (%)	41 (44%)
Número de inibidores da cinase anteriores, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
Mutação T315I na situação basal	25 (27%)

Características do doente na Inclusão	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Comorbidades	
Hipertensão	29 (31%)
Diabetes	5 (5%)
Hipercolesterolemia	3 (3%)
História de doença cardíaca isquêmica	3 (3%)

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 13.

O parâmetro de avaliação primário foi satisfeito em doentes que receberam uma dose inicial de 45 mg.

De um modo geral, 44% dos doentes tiveram uma ou mais mutações do domínio da cinase BCR-ABL no início do estudo, com a mais frequente a ser a T315I (27%). A análise do subgrupo com baseno estado da mutação do T315I na situação basal demonstrou taxas BCR-ABL^{IS} ≤ 1% similares aos 2 meses em doentes com e sem T315I T315I (ver Tabela 13 abaixo). Não foram detetadas mutações no início do estudo para 54% dos doentes que receberam a dose inicial de 45 mg.

Com um seguimento mínimo de dois anos entre os doentes com LMC-FC, a proporção de doentes a ter uma transformação na doença para LMC-FA ou LMC-BP foi de 10,6% e 3,2% respetivamente.

Tabela 13 Resultados de eficácia em doentes com LMC-FC que receberam Iclusig na dose inicial de 45 mg no ensaio de fase 2 OPTIC

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)^(a)
Resposta molecular aos 12 meses^(b)	
Geral Taxa ≤ 1% BCR-ABL ^{IS} % (n/N) (IC de 98,3%) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Doentes com mutação T315I % (n/N) (IC de 95%)	44% (11/25) (24%, 65%)
Doentes sem mutação T315I % (n/N) (IC de 95%)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Resposta citogenética aos 12 meses	
Maior (MCyR) ^(e) % (n/N) (IC de 95%)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
Doentes com mutação T315I % (n/N) (IC de 95%)	52% (13/25) (31%, 72%)
Doentes sem mutação T315I % (n/N) (IC de 95%)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) População ITT (N = 93) definida como doentes que tiveram transcrições b2a2/b3a2 BCR ABL1.

^(b) O parâmetro de avaliação primário foi de taxa ≤ 1% BCR-ABL^{IS} aos 12 meses. Definida como uma relação ≤ 1% de BCR ABL para as transcrições ABL na Escala Internacional (IS) (i.e., ≤ 1% BCR-ABL^{IS}; os doentes devem ter a transcrição b2a2/b3a2 (p210)), no sangue periférico, medida pela reação de cadeira de polimerase reversa quantitativa (qRT PCR).

^(c) IC de 98,3% é calculado usando o método de binomial exato (Clopper-Pearson).

^(d) Dos 93 doentes, dois doentes não tiveram uma avaliação de mutação na situação basal e foram excluídos de resposta por análise da mutação.

^(e) O parâmetro de avaliação secundário foi MCyR aos 12 meses, o que combina tanto as respostas citogenéticas completas (sem células Ph+ detetáveis) como parciais (1% a 35% das células Ph+ em pelo menos 20 metáfases).

^(f) A análise é baseada na população citogenética ITT (N = 91) definidos como doentes que tiveram uma avaliação citogenética na situação basal com pelo menos 20 metáfases examinadas. Um doente que teve uma resposta citogenética completa na situação basal foi excluído da análise,

^{g)} Dos 91 doentes, um doente não teve uma avaliação da mutação na situação basal e foi excluído da análise de resposta por mutação.

Os parâmetros de avaliação de eficácia secundários incluíram resposta citogenética completa (CCyR) aos 12 meses, resposta molecular maior (MMR) aos 12 e 24 meses, resposta hematológica completa aos 3 meses, tempo até à resposta, duração da resposta, manutenção da resposta, sobrevivência livre de progressão (SLP) e sobrevivência geral (SG). Além disso, a avaliação adicional incluiu as taxas de resposta molecular em todas as consultas do doente em intervalos de 3 meses durante 36 meses, com base na obtenção de $\text{BCR-ABL1}^{\text{IS}} \leq 1\%$.

- Aos 12 meses, 34% (31/91) e 17% (16/93) dos doentes alcançaram CCyR e MMR, respetivamente. Aos 24 meses, 24% (18/75) dos doentes alcançaram MMR. A duração mediana de MMR não tinha sido ainda atingida.
- A duração mediana do tratamento de ponatinib foi de 21 meses.
- Dos 45 doentes que tiveram uma redução da dose depois de alcançarem $\text{BCR-ABL1}^{\text{IS}} \leq 1\%$, 28 doentes (62%) mantiveram a resposta na dose reduzida durante pelo menos 90 dias. Dos 28 doentes, 18 doentes (64%) mantiveram a resposta pelo menos um ano. A duração de resposta mediana (MR2) não foi alcançada. As probabilidades de manter a MR2 aos 12 meses e 24 meses foram de 79,13% e 73,17% respetivamente.
- As taxas de resposta moleculares (medidas por alcançar $\text{BCR-ABL1}^{\text{IS}} \leq 1\%$) aos 12 meses foi mais baixa entre os doentes que receberam tratamento com ≤ 2 ITQ anteriores em comparação com doentes que receberam ≥ 3 ITQ anteriores (40% vs 48%, respetivamente).

Eletrofisiologia cardíaca

O potencial de prolongamento do intervalo QT de Iclusig foi avaliado em 39 doentes com leucemia que receberam 30 mg, 45 mg, ou 60 mg de Iclusig uma vez por dia. ECGs em triplicado em série foram recolhidos na *baseline* e em estado estacionário para avaliar o efeito do ponatinib nos intervalos QT. Não foram detetadas alterações clinicamente significativas no intervalo QTc médio (i.e., > 20 ms) em relação à *baseline* no estudo. Além disso, os modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos não revelam qualquer relação exposição-efeito, com uma alteração média de QTcF estimada de $-6,4$ ms (intervalo de confiança superior $-0,9$ ms) na C_{max} para o grupo dos 60 mg.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Iclusig em crianças desde o nascimento até menos de 1 ano em LMC e LLA Ph+. A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Iclusig em doentes pediátricos desde 1 ano a menos de 18 anos em LMC e LLA Ph+ (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As concentrações máximas de ponatinib são observadas aproximadamente 4 horas após a administração oral. Dentro do intervalo de doses clinicamente relevantes avaliadas em doentes (15 mg a 60 mg), o ponatinib exibiu aumentos proporcionais da dose tanto em C_{max} como AUC. A média geométrica (CV%) das exposições C_{max} e $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ obtidas para o 45 mg de ponatinib diários em estado estacionário foram de 77 ng/mL (50%) e 1296 ng•hr/mL (48%), respetivamente. Seguindo quer uma dieta rica em gorduras quer uma dieta pobre em gorduras, as exposições plasmáticas do ponatinib (C_{max} e AUC) não foram diferentes das condições em jejum. Iclusig pode ser tomado com ou sem alimentos. A administração concomitante de Iclusig com um inibidor potente da secreção ácida gástrica resultou numa pequena redução da C_{max} de ponatinib sem redução da $\text{AUC}_{0-\infty}$.

Distribuição

O ponatinib tem uma elevada ligação ($> 99\%$) às proteínas plasmáticas *in vitro*. O rácio sangue/plasma do ponatinib é de 0,96. O ponatinib não é deslocado pela administração concomitante de ibuprofeno, nifedipina, propranolol, ácido salicílico ou varfarina. Com doses diárias de 45 mg, a média geométrica (CV%) do volume de distribuição em estado de equilíbrio aparente é de 1101 L (94%) sugerindo que o ponatinib é extensamente distribuído no espaço extravascular. Estudos *in vitro* sugeriram que o

ponatinib ou não é um substrato ou é um substrato fraco para a P-gp e para a proteína de resistência do cancro da mama BCRP. O ponatinib não é um substrato relativamente aos polipéptidos humanos transportadores de aniões orgânicos, OATP1B1, OATP1B3, e ao transportador de catiões orgânicos, OCT-1.

Biotransformação

O ponatinib é metabolizado num ácido carboxílico inativo por esterases e/ou amidases e é metabolizado pelo CYP3A4 num metabolito de N-desmetil que é 4 vezes menos ativo do que o ponatinib. O ácido carboxílico e o metabolito N-desmetil compreendem 58% e 2% dos níveis de ponatinib em circulação, respetivamente.

Nas concentrações séricas terapêuticas, o ponatinib não inibiu OATP1B1 ou OATP1B3, OCT1 ou OCT2, os transportadores de aniões orgânicos OAT1 ou OAT3, ou a bomba de exportação de sais biliares (BSEP) *in vitro*. Por esse motivo, é improvável ocorrerem interações medicamentosas clínicas em resultado de inibição mediada pelo ponatinib dos substratos para estes transportadores. Os estudos *in vitro* indicam que há pouca probabilidade de ocorrerem interações medicamentosas clínicas em resultado de inibição mediada pelo ponatinib do metabolismo dos substratos relativamente a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ou CYP2D6.

Um estudo *in vitro* em hepatócitos humanos indicou que é igualmente pouco provável ocorrerem interações medicamentosas clínicas em resultado de indução mediada pelo ponatinib do metabolismo dos substratos relativamente a CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A.

Eliminação

No seguimento de doses únicas e múltiplas de 45 mg de Iclusig, a semivida de eliminação terminal do ponatinib foi de 22 horas e as condições de estado estacionário são tipicamente obtidas dentro de 1 semana de dosagem contínua. Com a dosagem uma vez por dia, as exposições plasmáticas do ponatinib aumentam em cerca de 1,5 vezes entre a primeira dose e condições de estado estacionário. Embora as exposições plasmáticas do ponatinib tenham aumentado para níveis de estado estacionário com a dosagem contínua, uma análise farmacocinética populacional prevê um aumento limitado na *clearance* oral aparente nas primeiras duas semanas de dosagem contínua, que não é considerado clinicamente relevante. O ponatinib é principalmente eliminado através das fezes. Após uma dose oral única de ponatinib com marcador [¹⁴C], cerca de 87% da dose radioativa é recuperada nas fezes e cerca de 5% na urina. O ponatinib inalterado representou 24% e < 1% da dose administrada nas fezes e urina, respetivamente, com o restante da dose contendo metabolitos.

Compromisso renal

Iclusig não foi estudado em doentes com compromisso renal. Embora a excreção renal não seja uma via principal de eliminação do ponatinib, a possibilidade do compromisso renal moderado ou grave afetar a eliminação hepática não foi determinado (ver secção 4.2).

Afeção hepática

Foi administrada uma dose única de 30 mg de ponatinib a doentes com afeção hepática ligeira, moderada ou grave e a voluntários saudáveis com função hepática normal. A C_{max} do ponatinib foi comparável em doentes com afeção hepática ligeira e em voluntários saudáveis com função hepática normal. Nos doentes com afeção hepática moderada ou grave, a C_{max} e a $AUC_{0-\infty}$ do ponatinib foram inferiores e a semivida de eliminação plasmática do ponatinib foi mais prolongada em doentes com afeção hepática ligeira, moderada e grave, mas não significativamente diferente em termos clínicos de voluntários saudáveis com função hepática normal.

Os dados *in vitro* não revelaram diferença na ligação às proteínas plasmáticas em participantes saudáveis e participantes com compromisso hepático (ligeiro, moderado e grave). Em comparação com voluntários saudáveis com função hepática normal, não foram observadas grandes diferenças na farmacocinética do ponatinib em doentes com diversos graus de afeção hepática. Não é necessária uma redução da dose inicial de Iclusig em doentes com afeção hepática (ver secções 4.2 e 4.4).

Recomenda-se cuidado na administração de Iclusig em doentes com afeção hepática (ver secções 4.2 e 4.4).

O Iclusig não foi estudado em doses acima de 30 mg em doentes com afeção hepática (Classes A, B e C Childs-Pugh).

Fatores intrínsecos que afetam a farmacocinética do ponatinib

Não foram realizados estudos específicos para avaliar os efeitos do género, da idade, da raça e do peso corporal na farmacocinética do ponatinib. Uma análise farmacocinética populacional integrada concluída relativamente ao ponatinib sugere que a idade pode ser preditiva da variabilidade da *clearance* oral aparente (CL/F) do ponatinib. O género, a raça e o peso corporal não foram preditivos na explicação da variabilidade farmacocinética do ponatinib entre os participantes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Iclusig foi avaliado em estudos de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva, fototoxicidade e carcinogenicidade.

O ponatinib não exibiu propriedades genotóxicas quando avaliado nos sistemas padrão *in vitro* e *in vivo*.

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, são descritas a seguir.

Observou-se depleção dos órgãos linfáticos em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos *cynomolgus*. Os efeitos revelaram-se reversíveis após suspensão do tratamento.

Observou-se alterações hiper/hipoplásticas dos condrócitos na placa de crescimento em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos.

Em ratos, foram descobertas alterações inflamatórias acompanhadas por aumentos nos neutrófilos, monócitos, eosinófilos e nos níveis de fibrinogénios nas glândulas do prepúcio e do clítoris após dosagem crónica.

Observaram-se alterações cutâneas sob a forma de crostas, hiperqueratose ou eritema em estudos de toxicidade em macacos *cynomolgus*. Observou-se pele seca e escamosa em estudos de toxicidade em ratos.

Num estudo em ratos, observou-se edema difuso da córnea com infiltração de células neutrofílicas, e alterações hiperplásticas no epitélio lenticular sugestivos de uma reação fototóxica suave em animais tratados com 5 e 10 mg/kg de ponatinib.

Em macacos *cynomolgus*, foram observados sopros cardíacos sistólicos sem correlações macroscópicas ou microscópicas em animais individuais tratados com 5 e 45 mg/kg no estudo de toxicidade de dose única e a 1, 2,5 e 5 mg/kg no estudo de toxicidade de dose repetida de 4 semanas. Desconhece-se a relevância clínica destes resultados.

Em macacos *cynomolgus*, observou-se atrofia folicular da glândula tiroideia na maior parte dos casos acompanhada por uma redução nos níveis de T3 e uma tendência para níveis TSH aumentados no estudo de toxicidade de dose repetida de 4 semanas em macacos *cynomolgus*.

Observaram-se descobertas microscópicas relacionadas com o ponatinib nos ovários (atresia folicular aumentada) e testículos (degeneração mínima das células germinais) em animais tratados com 5 mg/kg de ponatinib em estudos de toxicidade de dose repetida em macacos *cynomolgus*.

Ponatinib em doses de 3, 10, e 30 mg/kg produziu aumentos no débito de urina e excreções de eletrólitos e provocou uma diminuição no esvaziamento gástrico em estudos de segurança farmacológica em ratos.

Em ratos, observou-se toxicidade embrio-fetal sob a forma de perda pós-implantação, peso fetal reduzido e múltiplas alterações dos tecidos moles e esqueleto em doses tóxicas maternas. Foram também observadas múltiplas alterações dos tecidos moles e esqueleto em doses não tóxicas maternas.

Num estudo de fertilidade em ratos machos e fêmeas, verificou-se que, para níveis de dose correspondentes às exposições clínicas humanas, os parâmetros de fertilidade femininos foram reduzidos. Foi notificada evidência de perda de embriões pré e pós implantação em ratos fêmeas e portanto, o ponatinib poderá comprometer a fertilidade feminina. Não foram observados efeitos nos parâmetros de fertilidade dos ratos machos. A relevância clínica destes resultados na fertilidade humana é desconhecida.

Observou-se, em ratos juvenis, mortalidade relacionada com efeitos inflamatórios em animais tratados com 3 mg/kg/dia e observaram-se reduções do aumento de peso corporal com doses de 0,75, 1,5 e 3 mg/kg/dia durante as fases de tratamento pré-desmame e pós-desmame inicial. O ponatinib não afetou de forma adversa importantes parâmetros de desenvolvimento no estudo de toxicidade juvenil.

Num estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos machos e fêmeas, a administração oral de ponatinib a 0,05, 0,1 e 0,2 mg/kg/dia em machos e a 0,2 e 0,4 mg/kg/dia em fêmeas não resultou em quaisquer efeitos tumorigênicos. A dose de 0,8 mg/kg/dia em fêmeas resultou num nível de exposição plasmática geralmente inferior ou equivalente à exposição humana no intervalo de dose de 15 mg a 45 mg diariamente. Foi observado um aumento estatisticamente significativo da incidência de carcinoma de células escamosas da glândula clitoridiana nessa dose. A relevância clínica deste resultado nos humanos é desconhecida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose monohidratada
Celulose microcristalina
Carboximetilamido sódico
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Talco
Macrogol 4000
Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O frasco contém uma embalagem pequena selada contendo excicante de malha molecular. Manter a embalagem dentro do frasco.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Iclusig 15 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de rosca, contendo 30, 60 ou 180 comprimidos revestidos por película, juntamente com uma embalagem em plástico pequena contendo excicante de malha molecular.

Iclusig 30 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de rosca, contendo 30 comprimidos revestidos por película, juntamente com uma embalagem em plástico pequena contendo excicante de malha molecular.

Iclusig 45 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de rosca, contendo 30 ou 90 comprimidos revestidos por película, juntamente com uma embalagem em plástico pequena contendo excicante de malha molecular.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Iclusig 15 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 1 de julho de 2013

Data da última renovação: 8 de fevereiro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para determinar a dose inicial ideal de Iclusig e caracterizar a eficácia e a segurança de Iclusig no seguimento de reduções da dose após a obtenção de uma RCyM em doentes com LMC-FC, o titular da AIM deve realizar um estudo de determinação do intervalo de dosagens e submeter os respetivos resultados.	dezembro de 2024

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iclusig 15 mg comprimidos revestidos por película
ponatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de ponatinib (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consulte o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos
60 comprimidos
180 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Embalagem exterior:
Não engula a embalagem pequena com exsicante que se encontra no frasco.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/839/001	60 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/839/002	180 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/839/005	30 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento de receita médica restrita.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Embalagem exterior:
Iclusig 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iclusig 30 mg comprimidos revestidos por película
ponatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de ponatinib (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consulte o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Embalagem exterior:

Não engula a embalagem pequena com exsicante que se encontra no frasco.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/839/006 30 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento de receita médica restrita.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Embalagem exterior:
Iclusig 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Iclusig 45 mg comprimidos revestidos por película
ponatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 45 mg de ponatinib (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consulte o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos
90 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Embalagem exterior:
Não engula a embalagem pequena com exsicante que se encontra no frasco.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/839/003	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/839/004	90 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento de receita médica restrita.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Embalagem exterior:
Iclusig 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Iclusig 15 mg comprimidos revestidos por película
Iclusig 30 mg comprimidos revestidos por película
Iclusig 45 mg comprimidos revestidos por película
ponatinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Iclusig e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Iclusig
3. Como tomar Iclusig
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Iclusig
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Iclusig e para que é utilizado

Iclusig é **utilizado para tratar** adultos com os seguintes tipos de **leucemia** que já não beneficiam do tratamento com outros medicamentos, ou que têm uma determinada diferença genética conhecida como mutação T315I:

- leucemia mieloide crónica (LMC): um cancro do sangue envolvendo demasiados glóbulos brancos anormais no sangue e na medula óssea (onde se produzem as células sanguíneas)
- leucemia linfoblástica aguda de cromossoma Filadélfia positivo (LLA Ph+): um tipo de leucemia envolvendo demasiados glóbulos brancos imaturos no sangue e medula óssea que produz células sanguíneas. Neste tipo de leucemia, algum do ADN (material genético) foi reorganizado para formar um cromossoma anormal, o cromossoma Filadélfia.

Iclusig pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da tirosina quinase. Em doentes com LMC e LLA Ph+, alterações no ADN (material genético) disparam um sinal que diz ao corpo para produzir glóbulos brancos anormais. Iclusig bloqueia este sinal, parando assim a produção destas células.

2. O que precisa de saber antes de tomar Iclusig

Não tome Iclusig

- se tem **alergia** ao ponatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Iclusig se tiver:

- uma alteração do fígado ou pâncreas ou função do rim reduzida. O seu médico poderá querer tomar precauções adicionais.
- antecedentes de abuso de álcool
- anteriormente tido um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral

- antecedentes de coágulos sanguíneos nos seus vasos sanguíneos
- antecedentes de estenose da artéria renal (estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins)
- problemas cardíacos, incluindo insuficiência cardíaca, batimentos cardíacos irregulares e prolongamento do intervalo QT
- tensão arterial alta
- ou tiver tido um aneurisma (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo
- antecedentes de problemas de hemorragia
- tido anteriormente ou possa ter atualmente uma infeção pelo vírus da Hepatite B. Iclusig pode fazer com que a Hepatite B volte a ficar ativa, o que pode levar à morte em alguns casos. Os doentes devem ser avaliados cuidadosamente pelo médico para identificar sinais desta infeção antes de iniciarem o tratamento.

O seu médico fará:

- avaliações da sua função cardíaca e do estado das suas artérias e veias
- um hemograma (contagem dos componentes do sangue) completo
Este será repetido de 2 em 2 semanas durante os primeiros 3 meses após o início do tratamento. Posteriormente será efetuado mensalmente ou conforme indicado pelo médico.
- verificações da proteína sérica conhecida como lipase
Uma proteína sérica chamada lipase será verificada de 2 em 2 semanas durante 2 meses e depois periodicamente. Poderá ser necessário interromper o tratamento ou diminuir a dose quando a lipase está aumentada.
- testes da função do fígado
Os testes da função do fígado serão executados periodicamente, conforme indicado pelo seu médico.

Uma condição cerebral chamada síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) foi comunicada em doentes tratados com ponatinib. Os sintomas podem incluir o início súbito de dor de cabeça intensa, confusão, convulsões e alterações na visão. Informe imediatamente o seu médico se sentir algum destes sintomas durante o tratamento com ponatinib, uma vez que poderá ser grave.

Crianças e adolescentes

Não administrar este medicamento a crianças com menos de 18 anos porque não existem dados disponíveis em crianças.

Outros medicamentos e Iclusig

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os seguintes medicamentos podem afetar ou ser afetados pelo Iclusig:

- **cetoconazol, itraconazol, voriconazol:** medicamentos para tratar infeções fúngicas.
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** medicamentos para tratar infeções por VIH.
- **claritromicina, telitromicina, troleandomicina:** medicamentos para tratar infeções bacterianas.
- **nefazodona:** um medicamento para tratar a depressão.
- **Hipericão:** um medicamento à base de plantas para tratar a depressão.
- **carbamazepina:** um medicamento para tratar a epilepsia, fases eufórica/depressiva e determinadas situações de dor.
- **fenobarbital, fenitoína:** medicamentos para tratar a epilepsia.
- **rifabutina, rifampicina:** medicamentos para tratar a tuberculose ou outras determinadas infeções.
- **digoxina:** um medicamento para tratar a fraqueza cardíaca.
- **dabigatrano:** um medicamento para prevenir a formação de coágulos sanguíneos.
- **colquicina:** um medicamento para tratar ataques de gota.
- **pravastatina, rosuvastatina:** medicamentos para baixar níveis de colesterol elevados.

- **metotrexato:** um medicamento para tratar inflamação das articulações grave (artrite reumatoide), cancro e a doença de pele psoríase.
- **sulfassalazina:** um medicamento para tratar inflamação intestinal e inflamação reumática das articulações.

Iclusig com alimentos e bebidas

Evitar produtos de toranja como, por exemplo, sumo de toranja.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- **Conselhos sobre contraceção para homens e mulheres**
As mulheres com potencial para engravidar e que estão a ser tratadas com Iclusig devem evitar engravidar. **Os homens** que recebem tratamento com Iclusig são aconselhados a não ter filhos durante o tratamento. Devem ser utilizados métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. Utilize Iclusig durante a gravidez **apenas se o seu médico lhe disser que é absolutamente necessário**, uma vez que existem riscos potenciais para o feto.
- **Amamentação**
 Pare de amamentar durante o tratamento com Iclusig. Desconhece-se se o Iclusig é excretado no leite humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Deverá ter um cuidado especial quando conduzir veículos e utilizar máquinas uma vez que os doentes que tomam Iclusig podem sentir perturbação visual, tonturas, sonolência e fadiga.

Iclusig contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Iclusig

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A terapêutica com Iclusig deve ser prescrita por um médico com experiência no tratamento da leucemia.

Iclusig está disponível como:

- um comprimido revestido por película de 45 mg para a dose recomendada.
- um comprimido revestido por película de 15 mg e um comprimido revestido por película de 30 mg para permitir ajustes da dose.

A dose inicial recomendada é um comprimido revestido por película de 45 mg uma vez por dia.

O seu médico pode reduzir a sua dose ou dizer-lhe para parar temporariamente de tomar Iclusig em caso de:

- ser alcançada uma resposta adequada ao tratamento
- número reduzido de glóbulos brancos chamados neutrófilos.
- número de plaquetas sanguíneas reduzido.
- efeito secundário grave que não afete o sangue
 - inflamação do pâncreas.

- níveis aumentados das proteínas séricas lipase ou amilase.
- desenvolver problemas cardíacos ou relacionados com os vasos sanguíneos.
- ter uma perturbação no fígado.

O Iclusig pode ser retomado com a mesma dose, ou uma dose reduzida, depois do acontecimento estar resolvido ou controlado.

O seu médico pode avaliar a sua resposta ao tratamento em intervalos regulares.

Método de utilização

Engula os comprimidos inteiros com um copo de água. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos. Não esmague nem dissolva os comprimidos.

Não engula a embalagem pequena com excipiente contida no frasco.

Duração da utilização

Certifique-se de que toma o Iclusig diariamente durante o tempo da prescrição. Este tratamento é de longa duração.

Se tomar mais Iclusig do que deveria

Fale com o seu médico imediatamente se isto ocorrer.

Caso se tenha esquecido de tomar Iclusig

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

Se parar de tomar Iclusig

Não deixe de tomar Iclusig sem autorização do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os doentes com 65 anos ou mais têm maior probabilidade de serem afetados por efeitos indesejáveis.

Procure assistência médica imediatamente se sentir algum dos **seguintes** efeitos indesejáveis **graves**.

Caso receba resultados anormais de análises sanguíneas, deve contactar imediatamente um médico.

Efeitos indesejáveis graves (frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeção pulmonar (pode provocar dificuldade em respirar)
- inflamação do pâncreas. Informe imediatamente o seu médico se ocorrer inflamação do pâncreas. Os sintomas são dor intensa no estômago e nas costas.
- febre, frequentemente com outros sinais de infeção devido a número diminuído de glóbulos brancos
- ataque de coração (os sintomas incluem: sensação súbita de aumento de frequência cardíaca, dor no peito, falta de ar)

- alterações nos níveis do sangue:
 - número diminuído de glóbulos vermelhos (sintomas incluem: fraqueza, tonturas, fadiga)
 - número diminuído de plaquetas sanguíneas (sintomas incluem: tendência aumentada para hemorragia ou hematoma)
 - número diminuído de glóbulos brancos chamados neutrófilos (sintomas incluem: tendência aumentada para infecção)
 - nível aumentado da proteína sérica conhecida como lipase
- uma arritmia, pulsação anormal
- insuficiência cardíaca (sintomas incluem: fraqueza, fadiga, pernas inchadas)
- pressão desconfortável, sensação de enfartamento, aperto ou dor no centro do peito (angina de peito) e dor no peito não relacionada com o coração
- tensão arterial alta
- estreitamento das artérias no cérebro
- problemas dos vasos sanguíneos no músculo cardíaco
- infecção no sangue
- zona da pele inchada ou vermelha com sensação de ardor e sensível (celulite)
- desidratação
- dificuldades respiratórias
- líquido no tórax (pode provocar problemas respiratórios)
- diarreia
- coágulo sanguíneo numa veia profunda, obstrução repentina de veia, coágulo sanguíneo num vaso sanguíneo do pulmão (sintomas incluem: afrontamentos, rubores, vermelhidão da face, dificuldade respiratória)
- acidente vascular cerebral (sintomas incluem: dificuldade em falar ou movimentar-se, sonolência, enxaqueca, sensações anormais)
- problemas de circulação sanguínea (sintomas incluem: dor nas pernas ou nos braços, frio nas extremidades dos membros)
- coagulação do sangue nas artérias principais que transportam sangue para a cabeça ou pescoço (artéria carótida)
- obstipação
- diminuição de sódio no sangue
- tendência aumentada para hemorragia ou hematoma

Outros efeitos indesejáveis possíveis que podem ocorrer com as frequências seguintes são:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- infecção das vias respiratórias superiores (pode provocar dificuldade em respirar)
- apetite diminuído
- insónia
- dores de cabeça, tonturas
- tosse
- diarreia, vômito, náuseas
- níveis sanguíneos aumentados de várias enzimas hepáticas chamadas:
 - alanina aminotransferase
 - aspartato aminotransferase
- erupção na pele, pele seca, comichão
- dor nos ossos, nas articulações, dor nos músculos, nas costas, nos braços ou pernas, espasmos musculares
- fadiga, acumulação de líquido nos braços e/ou pernas, febre, dor

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- inflamação do folículo piloso, zona da pele inchada e vermelha ou zona subcutânea com sensação de calor e sensível
- diminuição da atividade da glândula tiroide
- retenção de líquidos
- níveis baixos de cálcio, fosfato ou potássio no sangue

- níveis aumentados de açúcar ou ácido úrico no sangue, valores elevados de gordura no sangue ou triglicéridos
- perda de peso
- mini AVC
- alteração do sistema nervoso nos braços e/ou pernas (provoca frequentemente dormência e dor nas mãos e nos pés)
- letargia, enxaqueca
- tato ou sensação aumentados ou diminuídos, sensação anormal como picadas, formigueiro e comichão
- visão desfocada, olho seco, infecção ocular, perturbação visual
- edema dos tecidos nas pálpebras ou no contorno dos olhos, provocado por líquido em excesso
- palpitação
- dor numa ou nas duas pernas ao caminhar ou fazer exercício, que desaparece ao fim de alguns minutos de descanso
- afrontamentos, rubor
- hemorragia nasal, dificuldade em produzir sons vocais, hipertensão nos pulmões
- níveis aumentados no sangue de enzimas hepáticas e pancreáticas:
 - amilase
 - fosfatase alcalina
 - gama-glutamyltransferase
- azia provocada pelo refluxo dos sucos do estômago, inflamação na boca, inchaço abdominal ou desconforto ou indigestão, boca seca
- hemorragia do estômago (os sintomas incluem: dor de estômago, vomitar sangue)
- nível aumentado no sangue de bilirrubina – a substância amarela do pigmento do sangue (os sintomas incluem: urina de cor âmbar escura)
- dor esquelética ou no pescoço
- erupção na pele, pele a descamar, espessamento anormal da pele, vermelhidão, nódulos negros, dor na pele, alterações na cor da pele, perda de cabelo
- inchaço do rosto causado por excesso de líquido
- suores noturnos, aumento da sudação
- incapacidade de desenvolver ou manter uma ereção
- arrepios, estado gripal

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- alterações metabólicas provocadas pelos produtos de degradação de células cancerígenas a morrer
- hemorragia no cérebro
- obstrução dos vasos sanguíneos no olho
- problemas cardíacos, dor no peito do lado esquerdo, disfunção da cavidade esquerda do coração
- estreitamento dos vasos sanguíneos, circulação sanguínea deficiente, aumento súbito da tensão arterial
- estenose da artéria renal (estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins)
- problemas circulatórios no baço
- danos no fígado, icterícia (sintomas incluem: amarelecimento da pele e dos olhos)
- dor de cabeça, confusão, convulsões e perda de visão, que podem ser sintomas de uma condição cerebral conhecida como síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES).

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- nódulos vermelhos dolorosos, dor na pele, vermelhidão da pele (inflamação do tecido adiposo sob a pele)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- recorrência (reativação) da infecção por Hepatite B caso tenha tido Hepatite B no passado (uma infecção do fígado).
- erupções na pele incômodas envolvendo formação de bolhas ou descamação e espalhadas ao longo do corpo, envolvendo cansaço. Informe imediatamente o seu médico caso observe estes sintomas.

- uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Iclusig

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O frasco contém uma embalagem em plástico pequena selada contendo exsicante de malha molecular. Manter a embalagem dentro do frasco. Não engolir a embalagem de exsicante.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Iclusig

- A substância ativa é o ponatinib.
Cada comprimido revestido por película de 15 mg contém 15 mg de ponatinib (sob a forma de cloridrato de ponatinib).
Cada comprimido revestido por película de 30 mg contém 30 mg de ponatinib (sob a forma de cloridrato de ponatinib).
Cada comprimido revestido por película de 45 mg contém 45 mg de ponatinib (sob a forma de cloridrato de ponatinib).
- Os outros excipientes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, carboximetilamido sódico, sílica (coloidal anidra), estearato de magnésio, talco, macrogol 4000, álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171). Ver secção 2 “Iclusig contém lactose”.

Qual o aspeto de Iclusig e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Iclusig revestidos por película são brancos, redondos e arredondados no lado superior e inferior.

Os comprimidos revestidos por película de Iclusig a 15 mg têm cerca de 6 mm de diâmetro e com "A5" gravado num dos lados.

Os comprimidos revestidos por película de Iclusig a 30 mg têm cerca de 8 mm de diâmetro e com "C7" gravado num dos lados.

Os comprimidos revestidos por película de Iclusig a 45 mg têm cerca de 9 mm de diâmetro e com "AP4" gravado num dos lados.

Iclusig está disponível em frascos de plástico, cada um contendo uma embalagem de exsicante de malha molecular. Os frascos estão acondicionados numa caixa de cartão.

Os frascos de Iclusig a 15 mg contêm 30, 60 ou 180 comprimidos revestidos por película.

Os frascos de Iclusig a 30 mg contêm 30 comprimidos revestidos por película.

Os frascos de Iclusig a 45 mg contêm 30 ou 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

Fabricante

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Também existem *links* para outros sítios da Internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.