



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 Ιανουαρίου 2015  
EMA/40159/2015

## Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων εισηγείται περαιτέρω μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου απόφραξης αιμοφόρων αγγείων με το Iclusig

Στις 23 Οκτωβρίου 2014, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ολοκλήρωσε την επανεξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του Iclusig (πονατινίμπη), ενός φαρμάκου που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λευχαιμίας (καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων), και εισηγήθηκε την ενίσχυση των προειδοποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος με στόχο την ελαχιστοποίηση του κινδύνου δημιουργίας θρόμβων και απόφραξης των αρτηριών.

Το Iclusig έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας για χρήση σε ασθενείς με χρόνια μυελοειδή λευχαιμία (ΧΜΛ) και οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν ή εμφανίζουν δυσανεξία σε διάφορα άλλα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας (γνωστά ως αποκλειστές της τυροσινικής κινάσης). Η επανεξέταση πραγματοποιήθηκε ύστερα από αξιολόγηση των δεδομένων κλινικών δοκιμών, η οποία ανέδειξε περιστατικά σχηματισμού θρόμβων και απόφραξης των αρτηριών ή των φλεβών σε ποσοστό μεγαλύτερο από αυτό που παρατηρήθηκε κατά την αρχική έγκριση του φαρμάκου.

Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι ο κίνδυνος απόφραξης αιμοφόρων αγγείων με το Iclusig είναι πιθανόν δοσοεξαρτώμενος, ωστόσο τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τη διατύπωση επίσημων συστάσεων σχετικά με τη χρήση χαμηλότερων δόσεων Iclusig, ενώ υπάρχει κίνδυνος οι χαμηλότερες δόσεις Iclusig να μην είναι εξίσου αποτελεσματικές σε όλους τους ασθενείς ή στο πλαίσιο μακροχρόνιας θεραπείας. Συνεπώς, η συνιστώμενη δόση έναρξης του Iclusig πρέπει να παραμείνει 45 mg μία φορά την ημέρα. Οι πληροφορίες του προϊόντος επικαιροποιήθηκαν και ενισχύθηκαν οι προειδοποιήσεις σχετικά με τους κινδύνους του Iclusig. Επίσης, στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας κοινοποιήθηκαν τα πιο πρόσφατα αποδεικτικά στοιχεία, ώστε να μπορούν να εξετάζουν τη δυνατότητα μείωσης της δόσης του Iclusig σε ασθενείς με ΧΜΛ χρόνιας φάσης οι οποίοι αποκρίνονται καλά στη θεραπεία και ενδέχεται να διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο απόφραξης των αιμοφόρων αγγείων. Επιπλέον, οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας οφείλουν να διακόπτουν τη χορήγηση Iclusig εάν εντός τριών μηνών θεραπείας με το φάρμακο δεν παρατηρείται πλήρης απόκριση, καθώς και να παρακολουθούν τους ασθενείς για υψηλή αρτηριακή πίεση ή ενδείξεις καρδιακών προβλημάτων.

Η παρασκευάστρια εταιρεία του Iclusig θα παράσχει στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας εκπαιδευτικό υλικό στο οποίο θα επισημαίνονται οι σοβαροί κίνδυνοι για τους οποίους συνιστάται παρακολούθηση ή/και προσαρμογή της δόσης και θα περιλαμβάνονται τα διαθέσιμα δεδομένα για τον συσχετισμό μεταξύ δόσης του Iclusig και κινδύνου απόφραξης των αιμοφόρων αγγείων.



Επίσης, έχει προγραμματιστεί η διενέργεια μελέτης σχετικά με την ασφάλεια και τα οφέλη του Iclusig προκειμένου να αποσαφηνιστεί το κατά πόσον οι χαμηλότερες δόσεις του φαρμάκου ενέχουν χαμηλότερο κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων αίματος ή απόφραξης των αιμοφόρων αγγείων διατηρώντας παράλληλα την ευεργετική επίδραση σε ασθενείς με ΧΜΛ χρόνιας φάσης.

Η επανεξέταση του Iclusig διενεργήθηκε αρχικά από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του EMA. Κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης, η PRAC αξιολόγησε τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη φύση, τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της δημιουργίας θρόμβων αίματος ή της απόφραξης των αρτηριών ή των φλεβών και εξέτασε τον δυνητικό μηχανισμό των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης, η PRAC ζήτησε τη συμβουλή μιας ομάδας εμπειρογνομόνων σε θέματα ογκολογίας, πριν από την οριστικοποίηση των συστάσεων της, τις οποίες η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού ενέκρινε στην οριστική της γνώμη. Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία, στις 15 Ιανουαρίου του 2015, εξέδωσε νομικά δεσμευτική απόφαση με ισχύ σε ολόκληρη την ΕΕ.

### **Πληροφορίες για τους ασθενείς**

- Το Iclusig είναι φάρμακο για τη θεραπεία της λευχαιμίας, μιας μορφής καρκίνου που προσβάλλει τα λευκά αιμοσφαίρια. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Iclusig ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων αίματος και απόφραξης των αιμοφόρων αγγείων, με σοβαρές συνέπειες (όπως καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο).
- Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα αξιολογήσει τον κίνδυνο προβλημάτων στην καρδιά και στο κυκλοφορικό σύστημα που διατρέχετε και θα συνεχίσει να ελέγχει την κατάσταση της υγείας σας σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Iclusig.
- Η θεραπεία με Iclusig διακόπτεται συνήθως εάν η ευεργετική απόκριση του ασθενή μετά από 3 μήνες θεραπείας κρίνεται ανεπαρκής ή εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίσετε προβλήματα στην καρδιά ή στο κυκλοφορικό σύστημα.
- Εάν έχετε απορίες ή ανησυχίες, απευθυνθείτε στον γιατρό σας ή σε άλλον επαγγελματία του τομέα της υγείας.

### **Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας**

Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να τηρούν τις ακόλουθες συστάσεις:

- Η σχέση οφέλους-κινδύνου του Iclusig παραμένει θετική σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις και η δόση έναρξης παραμένει 45 mg την ημέρα. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Iclusig πρέπει να αξιολογείται η καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενή και να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια αυτής.
- Η θεραπεία με Iclusig πρέπει να διακόπτεται εάν εντός τριών μηνών δεν παρατηρηθεί πλήρης αιματολογική απόκριση. Για τη διαχείριση της τοξικότητας της θεραπείας πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο τροποποίησης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας (προσωρινά ή μόνιμα).
- Τα επεισόδια αγγειακής απόφραξης με το Iclusig ενδέχεται να είναι δοσοεξαρτώμενα αλλά τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη σχέση δόσης-αποτελεσματικότητας και δόσης-τοξικότητας δεν είναι επαρκή για τη διατύπωση επίσημων συστάσεων σχετικά με τη μείωση της δόσης, υπάρχει δε κίνδυνος οι χαμηλότερες δόσεις να έχουν μειωμένη αποτελεσματικότητα.
- Τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σχετικά με τη μείωση της δόσης μετά από μείζονα κυτταρογενετική απόκριση σε ασθενείς με ΧΜΛ χρόνιας φάσης έχουν συμπεριληφθεί στην ΠΧΠ για

την ενημέρωση των συνταγογράφων και τη διευκόλυνση της αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου του Iclusig σε ό,τι αφορά τη μείωση της δόσης στον εκάστοτε ασθενή.

- Σε περίπτωση χορήγησης μειωμένης δόσης Iclusig, οι γιατροί πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς για τον έλεγχο της διατήρησης της θεραπευτικής απόκρισης.
- Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας θα λάβουν εκπαιδευτικό υλικό, στο οποίο θα επισημαίνονται οι σημαντικοί κίνδυνοι για τους οποίους συνιστάται παρακολούθηση ή/και προσαρμογή της δόσης. Στο εν λόγω υλικό θα συμπεριληφθούν επίσης τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ποσότητας όταν η δόση μειώνεται σε ασθενείς με ΧΜΛ χρόνιας φάσης στους οποίους έχει επιτευχθεί μείζων κυτταρογενετική απόκριση. Οποιαδήποτε αξιολόγηση σε σχέση με τη μείωση της δόσης πρέπει να λαμβάνει υπόψη ορισμένους παράγοντες, όπως ο καρδιαγγειακός κίνδυνος του ασθενή, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας και ο χρόνος κυτταρογενετικής απόκρισης.

Αναμένεται η διεξαγωγή μελέτης κυμαινόμενης δόσης σε ασθενείς με ΧΜΛ χρόνιας φάσης προκειμένου να προσδιοριστεί η βέλτιστη δόση έναρξης του Iclusig και να χαρακτηριστούν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του κατόπιν μείωσης της δόσης και επίτευξης μείζονος κυτταρογενετικής απόκρισης. Η μελέτη αυτή αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για τη διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας του Iclusig. Ο EMA θα αξιολογήσει τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης μόλις αυτά καταστούν διαθέσιμα.

---

## Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Το Iclusig είναι φάρμακο για τη θεραπεία ενηλίκων που πάσχουν από τις ακόλουθες μορφές λευχαιμίας (καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων):

- χρόνια μυελοειδή λευχαιμία (ΧΜΛ)
- οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) σε ασθενείς με νόσο θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+).

Το Iclusig χορηγείται σε ασθενείς που δεν αποκρίνονται ή εμφανίζουν δυσανεξία στη θεραπεία με δασατινίμη ή νιλοτινίμη (άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της λευχαιμίας), για τους οποίους η επακόλουθη θεραπεία με ιματινίμη δεν κρίνεται κατάλληλη. Επίσης, χορηγείται σε ασθενείς με γενετική μετάλλαξη γνωστή ως «μετάλλαξη T315I», η οποία καθιστά τους ασθενείς ανθεκτικούς στη θεραπεία με ιματινίμη, δασατινίμη ή νιλοτινίμη.

Η δραστική ουσία του Iclusig, η ποσινίμη, ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αποκλειστές τυροσινικής κινάσης. Η ποσινίμη δρα αναστέλλοντας την τυροσινική κινάση Bcr-Abl (ένα ένζυμο), η οποία υπάρχει σε ορισμένους υποδοχείς στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων και συμμετέχει στην ενεργοποίηση της ανεξέλεγκτης διαίρεσης των κυττάρων. Το Iclusig, αναστέλλοντας τη δράση της Bcr-Abl, βοηθά στον έλεγχο της ανάπτυξης και εξάπλωσης των λευχαιμικών κυττάρων.

Το Iclusig έλαβε άδεια κυκλοφορίας ως ορφανό φάρμακο (φάρμακο για τη θεραπεία σπάνιων ασθενειών) στην ΕΕ τον Ιούλιο του 2013.

## Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση του Iclusig κινήθηκε στις 27 Νοεμβρίου 2013 κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), επιτροπή αρμόδια για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία εισηγήθηκε μια δέσμη συστάσεων. Οι συστάσεις της PRAC απεστάλησαν στη συνέχεια στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), αρμόδια για όλα τα ζητήματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία ενέκρινε την οριστική γνώμη του Οργανισμού.

Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε νομικά δεσμευτική απόφαση σε ολόκληρη την ΕΕ στις 15 Ιανουαρίου 2015.

### **Για επικοινωνία με τον εκπρόσωπο τύπου του Οργανισμού**

---

Monika Benstetter

Τηλ: +44 (0)20 3660 8427

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)