

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iclusig 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg ponatiniibi (vesinikkloriidina).

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valge kaksikkumer ümmargune, ligikaudu 6 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud "A5".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Iclusig on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel on

- kroonilises, aktseleratsiooni- või blastses faasis krooniline müeloidne leukeemia (KML) ja resistentsus dasatiniibi või nilotiniibi suhtes; kellel on dasatiniibi või nilotiniibi talumatus ja kellele on edasine ravi imatiniibiga kliiniliselt sobimatu; või kellel on T315I-mutatsioon;
- Philadelphia-kromosoom-positiivne äge lümfoblastne leukeemia (Ph+ALL) ja dasatiniibi suhtes resistentsus; kellel on dasatiniibi talumatus ja kellele on edasine ravi imatiniibiga kliiniliselt sobimatu; või kellel on T315I-mutatsioon.

Vt lõiku 4.2 südame veresoonekonna seisundi hindamise kohta enne ravi algust ja lõiku 4.4 olukordade kohta, mille puhul võib kaaluda alternatiivse ravi kasutamist.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama leukeemia diagnoosimises ja ravis kogenud arst. Ravi ajal võib kliinilise näidustuse korral anda toetavat hematoloogilist ravi, näiteks trombotsüütide ülekannete või hematopoeetiliste kasvufaktoritega.

Enne ravi alustamist ponatiniibiga tuleb hinnata patsiendi südame-veresoonekonna seisundit, sealhulgas võtta anamnees ja teha arstlik läbivaatus, ja vähendada aktiivselt südame-veresoonekonna riskitegureid. Ravi ajal ponatiniibiga tuleb jätkata südame-veresoonekonna seisundi jälgimist ning südame veresoonekonna riske suurendavate seisundite korral meditsiinilist ja toetavat ravi optimeerida.

### Annustamine

Soovitatav algannus on 45 mg ponatiniibi üks kord ööpäevas. Standardse annuse 45 mg ponatiniibi üks kord ööpäevas võtmiseks on saadaval 45 mg õhukese polümeerikattega tablett. Ravi tuleb jätkata, kuni patsiendil ei ole ilmnenud haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse sümptomeid.

Patsiente tuleb jälgida ravivastuse suhtes standardsete kliiniliste juhiste kohaselt.

Kui 3 kuu (90 päeva) jooksul ei ole täielikku hematoloogilist ravivastust tekkinud, kaaluge ravi lõpetamist ponatiniibiga.

Veresoonte sulguse nähtude risk on tõenäoliselt annusega seotud. Olulise tsütogeneetilise ravivastuse saavutanud kroonilises faasis KML-iga patsientidel annuse vähendamise kohta (kõrvaltoime puudumisel) ametlike soovitusete andmiseks ei ole piisavalt kättesaadavaid andmeid. Annuse vähendamise kaalumisel tuleb võtta individuaalsel kasu-riski suhte hindamisel arvesse järgmisi tegureid: südame-veresoonkonnaga seotud risk, ponatiniibravi kõrvaltoimed, tsütogeneetilise ravivastuse saavutamiseni kulunud aeg ning BCR-ABL transkriptide tasemed (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Annuse vähendamisel on soovitatav ravivastust hoolikalt jälgida.

### Toksilisuste ravi

Hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste toksilisuste raviks tuleb kaaluda annuse muutmist või annustamise katkestamist. Raskete kõrvaltoimete korral tuleb ravi peatada.

Patsientidel, kellel kõrvaltoimed kaovad või nende raskusaste väheneb, võib Iclusig'i manustamist uuesti alustada ja kaaluda kliinilise vajaduse korral annuse suurendamist enne kõrvaltoime tekkimist kasutatud päevaannuseni.

Annuse 30 mg või 15 mg üks kord ööpäevas manustamiseks on saadaval 15 mg õhukese polümeerikattega tablette.

### *Müelosupressioon*

Juhised annuse muutmiseks leukeemiaga mitteseotud neutropeenia ( $ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) ja trombotsütopeenia (trombotsüütide arv  $< 50 \times 10^9/l$ ) korral on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 1.

**Tabel 1 Annuse muutmine müelosupressiooni korral**

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$	Esmakordsel tekkimisel: <ul style="list-style-type: none"><li>katkestada Iclusig'i ravi ja jätkata algannusega 45 mg, kui ANC on <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> ja trombotsüütide arv on <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Teistkordsel tekkimisel: <ul style="list-style-type: none"><li>katkestada Iclusig'i ravi ja jätkata 30 mg annusega, kui ANC on <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> ja trombotsüütide arv on <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Kolmandal korral: <ul style="list-style-type: none"><li>katkestada Iclusig'i ravi ja jätkata 15 mg annusega, kui ANC on <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> ja trombotsüütide arv on <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
*ANC = neutrofiilide absoluutarv	

### *Veresoonte sulgus*

Kui patsiendil tekib arteri või veeni sulguse nähu kahtlus, tuleb ravi Iclusig'iga kohe katkestada. Pärast nähu kadumist tuleb kasu-riski suhte põhjal otsustada, kas ravi Iclusig'iga võib uuesti alustada (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Hüpertensioon võib arteriaalse tromboosi nähtude riski suurendada. Kui hüpertensioon ei allu ravile, tuleb ravi Iclusig'iga ajutiselt katkestada.

### *Pankreatiit*

Pankreasega seotud kõrvaltoimete puhul soovitatavad muudatused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 2.

**Tabel 2 Annuse muutmine pankreatiidi ja lipaasi/amülaasi taseme tõusu korral**

2. astme pankreatiit ja/või asümptomaatiline lipaasi/amülaasi taseme tõus	Jätkata Iclusig'i kasutamist sama annusega
Ainult 3. või 4. astme asümptomaatiline lipaasi/amülaasi taseme tõus (> 2,0 x IULN*)	<p>Kasutades annust 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>katkestada Iclusig'i kasutamine ja jätkata annusega 30 mg pärast ≤ 1. astme (&lt; 1,5 x IULN) saavutamist</li> </ul> <p>Taastekkimine annusega 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>katkestada Iclusig'i kasutamine ja jätkata annusega 15 mg pärast ≤ 1. astme (&lt; 1,5 x IULN) saavutamist</li> </ul> <p>Taastekkimine annusega 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kaaluda Iclusig-ravi lõpetamist</li> </ul>
3. astme pankreatiit	<p>Tekkimine annusega 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>katkestada Iclusig'i kasutamine ja jätkata annusega 30 mg pärast &lt; 2. astme saavutamist</li> </ul> <p>Taastekkimine annusega 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>katkestada Iclusig'i kasutamine ja jätkata annusega 15 mg pärast &lt; 2. astme saavutamist</li> </ul> <p>Taastekkimine annusega 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kaaluda Iclusig-ravi lõpetamist</li> </ul>
4. astme pankreatiit	Lõpetada Iclusig-ravi
*IULN = normi ülempiir raviastutuses	

#### *Eakad patsiendid*

Iclusig'i kliinilises uuringus osalenud 449 patsiendist olid 155 (35%) vanuses ≥ 65 aastat. Vanematel patsientidel on kõrvaltoimete teke tõenäolisem võrreldes patsientidega vanuses < 65 aastat.

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib kasutada soovitatavat algannust. Iclusig'i manustamisel raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Neerude kaudu eritumine ei ole ponatiniibi põhiline eritumistee. Iclusig'i kasutamist neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Patsientidele, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens on ≥ 50 ml/min, peaks Iclusig'i kasutamine annuse kohandamiseta olema ohutu. Ettevaatlik peab olema Iclusig'i manustamisel patsientidele, kellel on hinnanguline kreatiniini kliirens < 50 ml/min või lõppstaadiumis neeruhaigus.

#### *Lapsed*

Iclusig'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Patsiendid ei tohi tablette purustada ega lahustada. Iclusig'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei neelaks alla pudelis sisalduvat kuivatusaine pakikest.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

### Olulised kõrvaltoimed

#### *Müelosupressioon*

Iclusig'i kasutamisega seostatakse rasket (USA Riikliku Vähiinstituudi (NCI) kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumide järgi 3. või 4. astme) trombotsütopeeniat, neutropeeniat ja aneemiat. Neid kõrvaltoimeid esineb sagedamini aktseleeratsiooni- või blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga kui kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel. Täielik verepilt tuleb teha esimese 3 kuu jooksul iga 2 nädala järel ja seejärel üks kord kuus või vastavalt kliinilisele näidustusele. Müelosupressioon oli üldjuhul pöörduv ja tavaliselt ravitav Iclusig'i ravi katkestamisega või annuse vähendamisega (vt lõik 4.2).

#### *Veresoonte sulgus*

Iclusig'iga ravitavatel patsientidel on esinenud arterite ja veenide tromboosi ja sulgust, sealhulgas surmaga lõppeva müokardiinfarkti juhtumeid, insulti, aju suurte arterite stenoosi, rasket perifeerset veresoonte haigust ja kiireloomuliste revaskularisatsiooni protseduuride vajadust. Neid nähte esines nii südame-veresoonkonna riskifaktoritega kui ka ilma nende riskifaktoriteta 50-aastastel või noorematel patsientidel. Veresoonte sulgusega seotud kõrvaltoimed sagenesid vanuse suurenedes ja ka patsientidel, kellel oli varem esinenud isheemiat, hüpertensiooni, diabeeti või hüperlipideemiat.

Veresoonte sulguse nähtude risk on tõenäoliselt annusega seotud (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

II faasi uuringus esines arterite ja veenide sulgusega seotud kõrvalnähte 23% patsientidest (esinemissagedused ravi ajal). Mõnel patsiendil tekkis rohkem kui üht tüüpi nähte. Arteriaalseid südame veresoonkonna, aju veresoonkonna ja perifeerset veresoonte sulgusega seotud kõrvalnähte (esinemissagedused ravi ajal) esines vastavalt 9,6%, 7,3% ja 6,9% Iclusig'iga ravitud patsientidest. Veenide sulgusega seotud kõrvalnähte (esinemissagedused ravi ajal) esines 5,0% patsientidest.

II faasi uuringus esines tõsiseid arterite ja veenide sulgusega seotud kõrvalnähte 18% patsientidest (esinemissagedused ravi ajal). Tõsiseid arteriaalseid südame veresoonkonna, aju veresoonkonna ja perifeerset veresoonte sulgusega seotud kõrvalnähte (esinemissagedused ravi ajal) esines vastavalt 6,7%, 5,6% ja 5,1% Iclusig'iga ravitud patsientidest. Tõsiseid veenide sulgusega seotud kõrvalnähte (esinemissagedused ravi ajal) esines 4,5% patsientidest (vt lõik 4.8).

Iclusig'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel on esinenud müokardiinfarkti, revaskularisatsiooni või insulti, välja arvatud, kui ravi potentsiaalne kasu kaalub üles potentsiaalse riski (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Neil patsientidel tuleb kaaluda enne ravi alustamist ponatiniibiga ka alternatiivseid ravivõimalusi.

Enne ravi alustamist ponatiniibiga tuleb hinnata patsiendi südame-veresoonkonna seisundit, sealhulgas võtta anamnees ja teha arstlik läbivaatus, ja vähendada aktiivselt südame-veresoonkonna riskitegureid. Ravi ajal ponatiniibiga tuleb jätkata südame-veresoonkonna seisundi jälgimist ning südame veresoonkonna riski suurendavate seisundite korral meditsiinilist ja toetavat ravi optimeerida.

Patsienti tuleb jälgida trombemboolia ja veresoonte sulguse nähtude suhtes ja veresoonte sulguse korral ravi Iclusig'iga kohe katkestada. Iclusig-ravi uuesti alustamise üle otsustamisel tuleb lähtuda kasu-riski suhtest (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Hüpertensioon võib suurendada arteriaalse tromboosi nähtude riski. Ravi ajal Iclusig'iga tuleb patsiendil jälgida vererõhku ja ravida igal visiidil kliinikusse ning ravida kõrgenenud vererõhk normaalväärtusteni. Kui hüpertensioon ei allu ravile, tuleb ravi Iclusig'iga ajutiselt katkestada (vt lõik 4.2).

Iclusig'iga ravitavatel patsientidel esines ravi ajal hüpertensiooni. Kui hüpertensiooniga kaasneb segasus, peavalu, valu rinnus või õhupuudus, võib patsient vajada kiireloomulist kliinilist sekkumist.

### *Südamepuudulikkus*

Iclusig'iga ravitavatel patsientidel esines surmaga lõppenud ja tõsist südamepuudulikkust või vasaku vatsakese funktsioonihäiret, sealhulgas varasemate veresoonte sulgustega seotud nähte. Patsiente tuleb jälgida südamepuudulikkusele viitavate tunnuste või sümptomite suhtes ja ravida vastavalt kliinilisele vajadusele, sealhulgas Iclusig-ravi katkestada. Tõsise südamepuudulikkuse tekkimisel tuleb kaaluda patsiendil ponatiniibravi lõpetamist (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

### *Pankreatiit ja seerumi lipaasitase*

Iclusig'i kasutamisega on seostatud pankreatiidi tekkimist. Pankreatiidi esinemissagedus on suurem esimesel 2 kasutamiskuul. Seerumi lipaasitaset tuleb kontrollida 2 esimesel kuul iga 2 nädala järel ja seejärel perioodiliselt. Võib osutada vajalikuks ravi katkestada või annust vähendada. Kui lipaasitaseme tõusuga kaasnevad kõhupiirkonna sümptomid, tuleb katkestada Iclusig-ravi ja hinnata patsiente pankreatiidi nähtude suhtes (vt lõik 4.2). Pankreatiiti põdenud või alkoholi kuritarvitanud patsientide puhul on soovitatav olla ettevaatlik. Raske või väga raske hüpertriglütserideemiaga patsientidele tuleb anda sobivat ravi pankreatiidi tekkeriski vähendamiseks.

### *Maksafunktsiooni häired*

Iclusig'i kasutamisel võivad tõusta ALAT, ASAT, bilirubiin ja aluseline fosfataas. Kliinilise näidustuse korral tuleb teha enne ravi alustamist maksafunktsiooni analüüse ja neid perioodiliselt jälgida.

### *Verejooksud*

Iclusig'iga ravitavatel patsientidel esines tõsiseid veritsemisnähte ja verejookse, sealhulgas surmaga lõppevaid. Tõsiste veritsemisnähtude esinemissagedus oli suurem aktseleratsiooni- või blastses faasis KML-iga ja Ph+ ALL-iga patsientidel. Kõige sagemini esinenud tõsised veritsemisnähud olid ajuverejooks ja seedetrakti verejooks. Enamik veritsemisnähte, kuid mitte kõik, tekkisid 3./4. astme trombotsütopeeniaga patsientidel. Tõsise või raske verejooksu korral tuleb katkestada Iclusig-ravi ja hinnata patsienti.

### Ravimite koostoimed

Iclusig'i samaaegsel kasutamisel mõõdukate ja tugevate CYP3A inhibiitoritega ning mõõdukate ja tugevate CYP3A-d indutseerivate ainetele tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Ponatiniibi samaaegsel kasutamisel hüübimisvastaste ainetele tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel võib olla veritsemisnähtude tekkimise risk (vt „Müelosupressioon“ ja „Verejooksud“). Ponatiniibi kasutamist koos hüübimisvastaste ravimitega ei ole ametlikult uuritud.

### QT-intervalli pikenemine

QT-intervalli potentsiaalset pikenemist Iclusig'i toimet hinnati 39 leukeemiaga patsiendil, kellel kliiniliselt olulist QT-intervalli pikenemist ei täheldatud (vt lõik 5.1). Põhjalikku QT-intervalli uuringut ei ole siiski tehtud; seetõttu ei saa kliiniliselt olulist toimet QT-intervallile välistada.

### Erirühmad

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib kasutada soovitatavat algannust. Iclusig'i manustamisel raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Ettevaatlik peab olema Iclusig'i manustamisel patsientidele, kellel on hinnanguline kreatiniini kliirens < 50 ml/min või lõppstaadiumis neeruhaigus (vt lõik 4.2).

### Laktoos

See ravimpreparaat sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on harvaesinevad pärilikud häired galaktoosi talumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Ained, mis võivad suurendada ponatiniibi seerumikontsentratsioone

#### *CYP3A inhibiitorid*

Ponatiniibi metaboliseerib CYP3A4.

Iclusig'i ühekordne suukaudse annuse 15 mg samaaegne manustamine ketokonasooliga (400 mg ööpäevas), mis on tugev CYP3A inhibiitor, suurendas mõõdukalt ponatiniibi plasmakontsentratsiooni, kusjuures  $AUC_{0-\infty}$  ja  $C_{max}$  väärtused olid vastavalt 78% ja 47% suuremad kui ainult ponatiniibi manustamisel.

Iclusig'i samaaegsel kasutamisel tugevate CYP3A inhibiitoritega nagu klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, troleandomütsiin, vorikonasool ja greibimahl tuleb olla ettevaatlik ja kaaluda Iclusig'i algannuse vähendamist 30 mg-le.

### Ained, mis võivad vähendada ponatiniibi seerumikontsentratsioone

#### *CYP3A indutseerijad*

Iclusig'i ühekordse annuse 45 mg manustamisel samaaegselt tugeva CYP3A indutseerija rifampiiniga (600 mg ööpäevas) 19 tervele vabatahtlikule vähenesid ponatiniibi  $AUC_{0-\infty}$  ja  $C_{max}$  vastavalt 62% ja 42% võrreldes ponatiniibi manustamisega ainsa ravimina.

Tugevate CYP3A4 indutseerijate nagu karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, rifabutiin, rifampitsiin ja naistepuna samaaegset kasutamist ponatiniibiga tuleb vältida ja leida CYP3A4 indutseerijatele alternatiivsed ained, välja arvatud, kui ravi kasulikkus ületab ponatiniibi kontsentratsiooni liigse vähenemise riski.

### Ained, mille seerumikontsentratsioone võib ponatiniib muuta

#### *Transporteri substraadid*

*In vitro* on ponatiniib P-gp ja BCRP inhibiitor. Seetõttu võib ponatiniib potentsiaalselt suurendada samaaegselt manustatavate P-gp substraatide (nt digoksiin, dabigatraan, kolhitsiin, pravastatiin) või BCRP substraatide (nt metotreksaat, rosuvastatiin, sulfasalasiin) plasmakontsentratsioone ja tugevdada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. Ponatiniibi kasutamisel koos nende ravimitega on soovitatav patsienti hoolikalt kliiniliselt jälgida.

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Iclusig-ravi saavatel fertiilses eas naistel on soovitatav rasestumisest hoiduda ning Iclusig-ravi saavatel meestel on soovitatav ravi ajal last mitte eostada. Ravi ajal tuleb kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit. Ei ole teada, kas ponatiniib mõjutab süsteemsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Tuleb kasutada alternatiivset või täiendavat rasestumisvastast meetodit.

### Rasedus

Iclusig'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Iclusig'i tohib raseduse ajal kasutada ainult äärmisel vajadusel. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal tuleb patsienti teavitada potentsiaalsest ohust lootele.

### Imetamine

Ei ole teada, kas Iclusig eritub rinnapiima. Olemasolevate farmakodünaamiliste ja toksikoloogiliste andmete põhjal ei saa potentsiaalset eritumist rinnapiima välistada. Iclusig-ravi ajaks tuleb imetamine katkestada.

#### Fertiilsus

Iclusig'i toime meeste ja naiste fertiilsusele ei ole teada.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Iclusig'il on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Iclusig'i kasutamisega on seostatud selliseid kõrvaltoimeid nagu letargia, pearinglus ja nägemise ähmastumine. Seepärast on soovitatav olla autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlik.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Selles jaotises kirjeldatud kõrvaltoimed määrati kindlaks ühe ravirühmaga avatud rahvusvahelises mitmekeskuselises uuringus 449 kroonilise müeloidse leukeemiaga või Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsiendiga, kes olid varasema türosiinkinaasi inhibiitoritega ravi suhtes resistentsed või ei talunud seda, sealhulgas liitvalgu BCR-ABL T315I-mutatsiooniga patsiendid. Kõikidele patsientidele manustati 45 mg Iclusig'i üks kord ööpäevas. Ravi toksilisuse vähendamiseks oli lubatud annust kohandada 30 mg-le üks kord ööpäevas või 15 mg-le üks kord ööpäevas. Teatamise ajal oli kõikide uuringus osalevate patsientide järelkontrolli minimaalne kestus 27 kuud. Iclusig-ravi mediaanne kestus kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel 866 päeva, aktseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel 590 päeva ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel 86 päeva. Annuse mediaanne tugevus oli 36 mg ehk 80% eeldatavast 45 mg annusest.

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed esinemissagedusega > 1% (ravi ajal tekkinud kõrvaltoimete sagedus) olid pankreatiit (5,6%), palavik (4,2%), kõhuvalu (4,0%), müokardiinfarkt (3,6%), kodade virvendus (3,3%) aneemia (3,3%), trombotsüütide arvu vähenemine (3,1%), palavikuga neutropeenia (2,9%), südamepuudulikkus (2,0%), lipaaside taseme tõus (1,8%), düspnoe (1,6%), kõhulahtisus (1,6%), neutrofiilide arvu vähenemine (1,3%) pantsütopeenia (1,3%) ja perikardi efusioon (1,3%).

Tõsiseid arteriaalseid südame veresoonekonna, aju veresoonekonna ja perifeersete veresoonte sulgusega seotud kõrvaltoimeid (esinemissagedused ravi ajal) esines vastavalt 6,7%, 5,6% ja 5,1% Iclusig'iga ravitavatest patsientidest. Tõsiseid veenide sulgusega seotud kõrvaltoimeid (esinemissagedused ravi ajal) esines 4,5% patsientidest.

Üldiselt olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed ( $\geq 20\%$ ) trombotsüütide arvu vähenemine, lööve, nahakuivus ja kõhuvalu.

Arteriaalseid südame veresoonekonna, aju veresoonekonna ja perifeersete veresoonte sulgusega seotud kõrvaltoimeid (esinemissagedused ravi ajal) esines vastavalt 9,6%, 7,3% ja 6,9% Iclusig'iga ravitavatest patsientidest. Veenide sulgusega seotud kõrvaltoimeid (esinemissagedused ravi ajal) esines 5,0% patsientidest. II faasi uuringus esines arterite ja veenide sulgusega seotud kõrvaltoimeid kokku 23% Iclusig'iga ravitavatest patsientidest, sealhulgas tõsiseid kõrvaltoimeid 18% patsientidest. Mõnel patsiendil tekkis mitut tüüpi nähte.

Ravi lõpetamist põhjustanud raviga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemia puhul 14%, aktseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemia puhul 7% ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemia / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemia puhul 4%.

#### Kõrvaltoimete tabel



Kõikidel KML ja Ph+ALL patsientidel esinenud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 3. Esinemissageduse kategooriad on väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) ja aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 3 KML ja Ph+ALL patsientidel esinenud kõrvaltoimed – esinemissagedus esitatud ravi ajal tekkinud nähtude esinemissageduse järgi**

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	väga sage	ülemiste hingamisteede infektsioon
	sage	kopsupõletik, sepsis, follikuliit
Vere ja lümfisüsteemi häired	väga sage	aneemia, trombotsüütide arvu vähenemine, neutrofiilide arvu vähenemine
	sage	pantsütopeenia, febrilne neutropeenia, vere valgeliblede arvu vähenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage	isu vähenemine
	sage	dehüdratsioon, vedelikupeetus, hüpokaltseemia, hüperglükeemia, hüperurikeemia, hüpofosfateemia, hüpertriglütserideemia, hüpokaleemia, kehakaalu langus
	aeg-ajalt	tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired	väga sage	unetus
Närvisüsteemi häired	väga sage	peavalu, pearinglus
	sage	aju veresoonekonna näht, ajuinfarkt, perifeerne neuropaatia, letargia, migreen, hüperesteesia, hüpesteesia, paresteesia, mööduv isheemiline atakk
	aeg-ajalt	ajuarteri stenoos
Silma kahjustused	sage	nägemise ähmastumine, silmade kuivus, periorbitaalne turse, silmalau turse
	aeg-ajalt	reetina veenitromboos, reetina veeni sulgus, reetina arteri sulgus, nägemise halvenemine
Südame häired	sage	südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, südame paispuudulikkus, südame pärgarteri haigus, stenokardia, perikardi efusioon, kodade virvendus, väljutusfraktsiooni vähenemine
	aeg-ajalt	müokardi isheemia, äge koronaarsündroom, ebamugavustunne südame piirkonnas, isheemiline kardiomiopaatia, koronaararteri spasm, vasaku vatsakese funktsioonihäire, kodade laperdus
Vaskulaarsed häired	väga sage	hüpertensioon
	sage	perifeersete arterite oklusiiivne haigus, perifeerne isheemia, perifeersete arterite stenoos, vahelduv lonkamine, süvaveenitromboos, kuumad hood, õhetus
	aeg-ajalt	perifeerse vereringe halvenemine, põrnainfarkt, veeniemboolia, veenitromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	väga sage	düspnoe, köha
	sage	kopsuemboolia, pleuraefusioon, ninaverejooks, düsfoonia, pulmonaalne hüpertensioon
Seedetrakti häired	väga sage	kõhuvalu, kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, iiveldus, lipaaside taseme tõus
	sage	pankreatiit, vere amülaasitaseme tõus, gastroösofageaalne reflukshaigus, stomatiit, düspepsia, kõhu paisumine, ebamugavustunne kõhupiirkonnas, suukuivus
	aeg-ajalt	maoverejooks

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Maksa ja sapiteede häired	väga sage	alaniini aminotransferaasi taseme tõus, aspartaataminotransferaasi taseme tõus
	sage	vere bilirubiinitaseme tõus, vere aluselise fosfataasi taseme tõus, gamma-glutamüültransferaasi taseme tõus
	aeg-ajalt	hepatotoksilisus, kollatõbi
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage	lööve, nahakuivus
	sage	kihelev lööve, ketendav lööve, erüteem, alopeetsia, kihelus, nahaketendus, öine higistamine, hüperhidroos, petehhiad, ekhümoos, nahavalu, eksfoliatiivne dermatiit
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	väga sage	luuvalu, artralgia, müalgia, jäsemevalu, seljavalu, lihasspasmid
	sage	luu- ja lihasvalu, kaelavalu, rindkere luu- ja lihasvalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	sage	ereksioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	kurnatus, asteenia, perifeerne turse, palavik, valu
	sage	külmavärinad, gripilaadne haigus, südamega mitteseotud valu rindkeres, palpeeritav sõlm, näoturse

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Veresoonte sulgus (vt lõigud 4.2 ja 4.4)*

Ravi ajal Iclusig'iga on patsientidel esinenud tõsiseid veresoonte sulgusi, sealhulgas südame veresoonekonna, aju veresoonekonna ja perifeersete veresoonte nähte ning veenitromboosi nähte. Neid nähte esines nii südame-veresoonekonna riskifaktoritega kui ka ilma nende riskifaktoriteta 50-aastastel või noorematel patsientidel. Veresoonte sulgusega seotud kõrvaltoimed sagesid vanuse suurenedes ja ka patsientidel, kellel oli varem esinenud isheemiat, hüpertensiooni, diabeeti või hüperlipideemiat.

#### *Müelosupressioon*

Müelosupressiooni esines sageli kõikides patsiendirühmades. 3. või 4. astme trombotsütopeeniat, neutropeeniat ja aneemiat esines sagedamini aktseleratsiooni- ja blastses faasis KML ja Ph+ALL patsientidel (vt tabel 4). Müelosupressiooni esines nii normaalsete ravieelsete laboratoorsete väärtustega kui ka ravieelsete laboratoorsete näitajate kõrvalekalletega patsientidel.

Ravi lõpetamist müelosupressiooni tõttu esines harva (trombotsütopeenia tõttu 4,5%, neutropeenia ja aneemia tõttu kummalgi < 1%).

**Tabel 4 Kliiniliselt oluliste 3./4.\* astme laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedus  $\geq 2\%$  patsientidest igas haigusrühmas**

<b>Laboratoorsed analüüsid</b>	<b>Kõik patsiendid (N = 449) (%)</b>	<b>Kroonilises faasis KML (N = 270) (%)</b>	<b>Aktseleerats ioonifaasis KML (N = 85) (%)</b>	<b>Blastses faasis KML / Ph+ALL (N = 94) (%)</b>
<b><i>Hematoloogilised</i></b>				
trombotsütopeenia (trombotsüütide arvu vähenemine)	40	35	49	46
neutropeenia (neutrofiilide absoluutarvu vähenemine)	34	23	52	52
leukopeenia (valgeliblede arvu vähenemine)	25	12	37	53
aneemia (hemoglobiinitaseme langus)	20	8	31	46
lümfopeenia	17	10	25	28
<b><i>Biokeemilised</i></b>				
lipaasitaseme tõus	13	12	13	14
fosforitaseme langus	9	9	12	9
glükoositaseme tõus	7	7	12	1
ALAT-i taseme tõus	6	4	8	7
naatriumitaseme langus	5	5	6	2
ASAT-i taseme tõus	4	3	6	3
kaaliumitaseme tõus	2	2	1	3
aluselise fosfaasi taseme tõus	2	1	4	2
bilirubiin	1	< 1	2	1
kaaliumitaseme langus	2	< 1	5	2
amülaasitaseme tõus	3	3	2	3
kaltsiumitaseme langus	1	< 1	2	1
ALAT =alaniini aminotransferaas, ASAT = aspartaadi aminotransferaas.				
* Esitatud USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumide versiooni 4.0 järgi.				

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes esines üksikjuhtudel Iclusig'i tahtmatut üleannustamist. Ühekordsed annused 165 mg ja hinnanguline annus 540 mg kahel patsiendil kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid ei tekitanud. Korduvad annused 90 mg ööpäevas 12 päeva jooksul tekitasid patsiendil kopsupõletiku, süsteemse põletikulise reaktsiooni, kodade virvenduse ja asümptomaatilise mõõduka perikardi efusiooni. Ravi katkestamisel nähud kadusid ja Iclusig'i kasutamist alustati uuesti annuses 45 mg üks kord päevas. Iclusig'i üleannustamisel tuleb patsienti jälgida ja anda sobivat toetavat ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastane aine, proteiini kinaasi inhibiitor, ATC-kood: L01XE24

Ponatinii on tugev pan-BCR-ABL inhibiitor, mille struktuurielemendid, sealhulgas süsinik-süsinik kolmikside, võimaldavad suure afiinsusega seondumist natiivse BCR-ABL-iga ja ABL-kinaasi muteerunud vormidega. Ponatinii inhibeerib ABL-i türosiini kinaasi ja T315I-mutatsiooniga ABL-i aktiivsust IC<sub>50</sub>-väärtustega vastavalt 0,4 ja 2,0 nM. Rakuanalüüsides oli ponatinii efektiivne resistentsuse korral imatiniibi, dasatiniibi ja nilotiniibi suhtes BCR-ABL kinaasi domeeni mutatsioonide tõttu. Prekliinilistes mutageensuse uuringutes määrati kindlaks, et ponatinii kontsentratsioonist 40 nM piisab kõiki testitud BCR-ABL mutatsioone (sealhulgas T315I) ekspresseerivate rakkude elujõulisuse inhibeerimiseks > 50% ja muteerunud kloonide tekkimise supresseerimiseks. Rakupõhises kiirendatud mutageneesi analüüsis ei leitud BCR-ABL-i mutatsiooni, mis võiks anda edasi resistentsust 40 nM ponatinii suhtes. Ponatinii kutsus esile tuumori vähenemise ja elulemusaja pikenemise hiirtel, kelle tuumorid ekspresseerisid natiivset või T315I-mutatsiooniga BCR-ABL-i. 30 mg või suurematel annustel ületavad ponatinii madalaimad püsikontsentratsioonid plasmas tüüpiliselt 21 ng/ml (40 nM). 15 mg või suurematel annustel vähenes 32 patsiendil 34-st (94%) ≥ 50% perifeerse vere mononukleaarrakkudes CRKL-i fosforülatsioon, mis on BCR-ABL-i inhibeerimise biomarker. Ponatinii inhibeerib muude kliiniliselt oluliste kinaaside aktiivsust IC<sub>50</sub>-väärtustega alla 20 nM ja on näidanud rakkude aktiivsust RET-i, FLT3 ja KIT-i ja kinaasiperekondade FGFR, PDGFR ja VEGFR liikmete vastu.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Iclusig'i ohutust ja efektiivsust kroonilise müeloidse leukeemiaga ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel, kes olid varasema ravi suhtes türosiinkinaasi inhibiitoriga resistentsed või ei talunud seda, hinnati ühe ravirühmaga avatud rahvusvahelises mitmekeskuselises uuringus. Kõikidele patsientidele manustati 45 mg Iclusig'i üks kord päevas võimalusega annust vähendada ja ravi katkestada ning seejärel jätkata ja uuesti annust suurendada. Patsiendid määrati ühte kuuest kohordist, mis põhinesid haiguse faasil (kroonilises faasis krooniline müeloidne leukeemia, aktseleeratsioonifaasis krooniline müeloidse leukeemia või blastses faasis krooniline müeloidne leukeemia / Philadelphia-kromosoom-positiivne äge lümfoblastne leukeemia), resistentsusel või taluvusel dasatiniibi või nilotiniibi suhtes ning T315I-mutatsiooni olemasolul. Uuring on veel lõpetamata.

Resistentsust kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemia puhul määratleti täieliku hematoloogilise ravivastuse (3 kuu jooksul), vähemolulise tsütogeneetilise ravivastuse (6 kuu jooksul) või olulise tsütogeneetilise ravivastuse (12 kuu jooksul) mittetekkimisena dasatiniib- või nilotiniibraviga. Resistentseteks loeti ka kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsiente, kellel kadus dasatiniib- või nilotiniibravi ajal mingil ajal ravivastus või tekkis kinaasi domeeni mutatsioon täieliku tsütogeneetilise ravivastuse puudumisel või haiguse progresseerumisel aktseleeratsioon- või blastses faasis krooniliseks müeloidseks leukeemiaks. Resistentsust aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel määratleti kas täieliku hematoloogilise ravivastuse mittetekkimisena (aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga 3 kuu jooksul ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga 1 kuu jooksul), olulise hematoloogilise ravivastuse kadumisena (mis tahes ajal) või kinaasi domeeni mutatsiooni tekkimisena hematoloogilise ravivastuse puudumisel dasatiniib- või nilotiniibravi ajal.

Talumatus määratleti dasatiniib- või nilotiniibravi lõpetamisena toksilisuse tõttu hoolimata optimaalsest ravist täieliku tsütogeneetilise ravivastuse puudumisel kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel või olulise hematoloogilise ravivastuse puudumisel aktseleeratsioon- või blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga või Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel.

Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemia korral oli efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oluline tsütogeneetiline ravivastus, mis hõlmas nii täielikku kui ka osalist tsütogeneetilist ravivastust. Efektiivsuse teised tulemusnäitajad kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemia korral olid täielik hematoloogiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus.

Aktseleratsiooni- ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemia ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemia korral oli efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oluline hematoloogiline ravivastus, mida määratleti kas täieliku hematoloogilise ravivastusena või leukeemia puudumisena. Efektiivsuse teised tulemusnäitajad aktseleratsiooni- ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemia ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemia korral olid oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus.

Kõikide patsientide puhul olid täiendavad teised efektiivsuse tulemusnäitajad: tõestatud oluline tsütogeneetiline ravivastus, aeg ravivastuse tekkimiseni, ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus.

Uuringusse kaasati 449 patsienti, kellest 444 vastasid analüüsi tingimustele: 267 kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsienti (resistentsuse/talumatus kohort: n = 203, T315I kohort: n = 64), 83 aktseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsienti (resistentsuse/talumatus kohort: n = 65, T315I kohort: n = 18) 62 blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga (resistentsuse/talumatus kohort: n = 38, T315I kohort: n = 24) ja 32 Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsienti (resistentsuse/talumatus kohort: n = 10, T315I kohort: n = 22). Varasem oluline või parem tsütogeneetiline ravivastus (oluline tsütogeneetiline ravivastus, oluline molekulaarne ravivastus või täielik molekulaarne ravivastus) dasatiniib- või nilotiniibravile oli saavutatud ainult 26% kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest ja varasem oluline või parem hematoloogiline ravivastus (oluline hematoloogiline ravivastus, oluline tsütogeneetiline ravivastus, oluline molekulaarne ravivastus või täielik molekulaarne ravivastus) oli saavutatud ainult vastavalt 21% ja 24% aktseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidest. Ravieelsed demograafilised andmed on esitatud allpool tabelis 5.

**Tabel 5 Demograafilised andmed ja haiguse iseloomustus**

<b>Patsientide andmed uuringusse kaasamisel</b>	<b>Ohutusalane populatsioon kokku N = 449</b>
<b>Vanus</b>	
mediaan, aastates (vahemik)	59 (18–94)
<b>Sugu, naised (%)</b>	
mehed	238 (53%)
<b>Rass, n (%)</b>	
aasia	59 (13%)
must/afroameerika	25 (6%)
valge	352 (78%)
muu	13 (3%)
<b>Sooritusvõime ECOG-i järgi, n (%)</b>	
ECOG = 0 või 1	414 (92%)
<b>Haiguslugu</b>	
mediaanaeg diagnoosimisest esimese annuseni, aastates (vahemik)	6,09 (0,33–28,47)
resistentsed varasema ravi suhtes türosiinkinaasi inhibiitoritega*, n (%)	374 (88%)
varasem ravi türosiinkinaasi inhibiitoritega – raviskeemide arv, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
uuringusse kaasamisel avastatud BCR-ABL mutatsioon, n (%)	
puudus	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
* 427 patsiendist, kes olid varem saanud ravi türosiinkinaasi inhibiitori dasatiniibi või nilotiniibiga	

Uuringusse kaasamisel oli üks või mitu BCR-ABL kinaasi domeeni mutatsiooni kokku 55% patsientidest, neist kõige sagedamad olid: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) ja E359V (4%). 67% kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest resistentsuse/talumatusse kohordis mutatsioone uuringusse kaasamisel ei avastatud.

Efektiivsusega seotud tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelites 6, 7 ja 8.

**Tabel 6 Iclusig'i efektiivsus resistentsuse või talumatusega kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel**

	Kokku (N = 267)	Resistentsus või talumatus	
		Resistentsuse / talumatuse kohort (N = 203)	T315I kohort (N = 64)
<b>Tsütogeneetiline ravivastus</b>			
oluline <sup>a</sup> % (95% usaldusvahemik)	54% (48–60)	49% (42–56)	70% (58–81)
täielik % (95% usaldusvahemik)	44% (38–50)	37% (31–44)	66% (53–77)
<b>Oluline molekulaarne ravivastus<sup>b</sup></b> % (95% usaldusvahemik)	30% (24–36)	23% (18–30)	50% (37–63)
<sup>a</sup> Esmane tulemusnäitaja kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientide kohortides oli oluline tsütogeneetiline ravivastus, mis hõlmas nii täielikku (Ph+ rakke ei avastatud) kui ka osalist (1% kuni 35% Ph+ rakke) tsütogeneetilist ravivastust. <sup>b</sup> Mõõdetud perifeersest verest. Määratletud BCR-ABL $\leq 0,1\%$ osakaaluna ABL-transkriptidest rahvusvahelisel skaalal (IS) (s.t $\leq 0,1\%$ BCR-ABL <sup>IS</sup> ; patsientidel peab olema b2a2/b3a2 (p210) transkript) perifeerses veres, mõõdetuna kvantitatiivse pöördtranskriptaasi ja polümeraasahela reaktsioonina (qRT PCR).			

Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel, kes olid saanud varem vähem raviskeeme türosiinkinaasi inhibiitoritega, saavutati kõrgemad tsütogeneetilised, hematoloogilised ja molekulaarsed ravivastused. Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest, keda oli varem ravitud ühe, kahe või kolme türosiinkinaasi inhibiitorite raviskeemiga, saavutati Iclusig-raviga vastavalt oluline tsütogeneetiline ravivastus 81% (13/16), 61% (65/105) ja 46% (66/143).

Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest, kellel ei olnud uuringusse kaasamisel mutatsiooni avastatud, saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus 46% (63/136).

Iga BCR-ABL mutatsiooni puhul, mida avastati uuringusse kaasamisel mitmel kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsiendil, saavutati Iclusig-raviga oluline tsütogeneetiline ravivastus.

Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus, oli mediaanaeg olulise tsütogeneetilise ravivastuse saavutamiseni 84 päeva (vahemik: 49 kuni 334 päeva) ja olulise molekulaarse ravivastuse saavutanud patsientidel oli mediaanaeg olulise molekulaarse ravivastuse saavutamiseni 167 päeva (vahemik: 55 kuni 421 päeva). Uuendatud teatamise ajal, mil kõikide uuringus osalevate patsientide järelkontrolli minimaalne kestus oli 27 kuud, ei olnud olulise tsütogeneetilise ravivastuse ja olulise molekulaarse ravivastuse mediaanseid kestusi saavutatud. Kaplani-Meieri hinnangute põhjal püsib 87% (95% usaldusvahemik: [78%–92%]) kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest (ravi kestuse mediaan: 866 päeva), kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus, ja 66% (95% usaldusvahemik: [55%–75%]) kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest, kellel saavutati oluline molekulaarne ravivastus, see ravivastus prognooside kohaselt 24 kuud.



**Tabel 7 Iclusig'i efektiivsus resistentsuse või talumatusega kauglearenenud faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel**

	Aktseleeratsioonifaasis krooniline müeloidne leukeemia			Blastses faasis krooniline müeloidne leukeemia		
	Kokku (N = 83)	Resistentsus või talumatus		Kokku (N = 62)	Resistentsus või talumatus	
		Resistentsuse / talumatusse kohort (N = 65)	T3151 kohort (N = 18)		Resistentsuse / talumatusse kohort (N = 38)	T3151 kohort (N = 24)
<b>Hematoloogilise ravivastuse esinemissagedus</b>						
oluline <sup>a</sup> % (95% usaldusvahemik)	58% (47–69)	60% (47–72)	50% (26–74)	31% (20–44)	32% (18–49)	29% (13–51)
täielik <sup>b</sup> % (95% usaldusvahemik)	47% (36–58)	46% (34–49)	50% (26–74)	21% (12–33)	24% (11–40)	17% (5–37)
<b>Oluline tsütogeneetiline ravivastus<sup>c</sup></b> % (95% usaldusvahemik)	39% (28–50)	34% (23–47)	56% (31–79)	23% (13–35)	18% (8–34)	29% (13–51)

<sup>a</sup> Aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga kohortides oli esmane tulemusnäitaja oluline hematoloogiline ravivastus, mis hõlmab täielikku hematoloogilist ravivastust ja leukeemia puudumist.

<sup>b</sup> Täielik hematoloogiline ravivastus: leukotsüütide arv  $\leq$  ravisutuse normaalse taseme ülempiir, neutrofiilide absoluutarv  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , trombotsüütide arv  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ , blastide ja promüelotsüütide puudumine perifeerses veres, luuüdi blastide tase  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile  $< 5\%$  perifeerses veres, ekstramedullaarse kaasatuseta (sealhulgas hepato- või splenomegalia puudumine).

<sup>c</sup> Oluline tsütogeneetiline ravivastus hõlmab nii täielikku (Ph+ rakke ei avastatud) kui ka osalist (1% kuni 35% Ph+ rakke) tsütogeneetilist ravivastust.

**Tabel 8 Iclusig'i efektiivsus resistentsuse või talumatusega Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel**

	Kokku (N = 32)	Resistentsus või talumatus	
		Resistentsuse / talumatuse kohort (N = 10)	T315I kohort (N = 22)
<b>Hematoloogilise ravivastuse esinemissagedus</b>			
oluline <sup>a</sup> % (95% usaldusvahemik)	41% (24–59)	50% (19–81)	36% (17–59)
täielik <sup>b</sup> % (95% usaldusvahemik)	34% (19–53)	40% (12–73)	32% (14–55)
<b>Oluline tsütogeneetiline ravivastus<sup>c</sup></b> % (95% usaldusvahemik)	47% (29–65)	60% (26–88)	41% (21–64)
<p><sup>a</sup> Aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga kohortides oli esmane tulemusnäitaja oluline hematoloogiline ravivastus, mis hõlmab täielikku hematoloogilist ravivastust ja leukeemia puudumist.</p> <p><sup>b</sup> Täielik hematoloogiline ravivastus: leukotsüütide arv <math>\leq</math> ravisutuse normaalse taseme ülempiir, neutrofiilide absoluutarv <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math>, trombotsüütide arv <math>\geq 100\,000/\text{mm}^3</math>, blastide ja promüelotsüütide puudumine perifeerses veres, luuüdi blastide tase <math>\leq 5\%</math>, <math>&lt; 5\%</math> müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile <math>&lt; 5\%</math> perifeerses veres, ekstramedullaarse kaasatuseta (sealhulgas hepato- või splenomegalia puudumine).</p> <p><sup>c</sup> Oluline tsütogeneetiline ravivastus hõlmab nii täielikku (Ph+ rakke ei avastatud) kui ka osalist (1% kuni 35% Ph+ rakke) tsütogeneetilist ravivastust.</p>			

Mediaanaeg olulise hematoloogilise ravivastuse tekkimiseni aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga, blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel oli vastavalt 21 päeva (vahemik: 12 kuni 176 päeva), 29 päeva (vahemik: 12 kuni 113 päeva) ja 20 päeva (vahemik: 11 kuni 168 päeva). Uuendatud teatamise ajal, mil kõikide uuringus osalevate patsientide järelkontrolli minimaalne kestus oli 27 kuud, oli olulise hematoloogilise ravivastuse kestuse hinnanguline mediaan aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga (ravi kestuse mediaan: 590 päeva), blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga (ravi kestuse mediaan: 89 päeva) ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga (ravi kestuse mediaan: 81 päeva) patsientidel oli vastavalt 13,1 kuud (vahemik: 1,2 kuni 35,8+ kuud), 6,1 kuud (vahemik: 1,8 kuni 31,8+ kuud) ja 3,3 kuud (vahemik: 1,8 kuni 13,0+ kuud).

Kõikide II faasi uuringu patsientide puhul näitas annuse intensiivsuse ja ohutuse vaheline suhe  $\geq 3$ . astme kõrvaltoimete (südamepuudulikkus, arteriaalne tromboos, hüpertensioon, trombotsütopeenia, pankreatiit, neutropeenia, lööve, ALAT taseme tõus, ASAT taseme tõus, lipaaside taseme tõus, müelosupressioon) olulist suurenemist annusevahemikus 15 kuni 45 mg üks kord ööpäevas.

II faasi uuringu annuse intensiivsuse ja ohutuse vahelise suhte analüüsi tulemusena järeldati, et pärast ühismuutujate suhtes korrigeerimist on annuse üldine intensiivsus veresoonte sulguse riski suurenemisega oluliselt seotud, riskisuhtega ligikaudu 1,6 iga 15 mg võrra suurenemise kohta. Peale selle näitavad I faasi uuringu patsientide andmete logistilised regressioonanalüüsid süsteemse kontsentratsiooni (AUC) seost arteriaalse tromboosi nähtude tekkimisega. Seetõttu vähendab annuse vähendamine eeldatavalt veresoonte sulguse nähte, kuid analüüsi kohaselt võib suuremate annuste mõju ülekandumise efekti tõttu kuluda annuse vähenemise mõju avaldumiseni riski vähenemisena mitu

kuud. Muud ühismuutujad selles analüüsis, mis näitavad statistiliselt olulist seost veresoonte sulguse nähtudega, on varem esinenud isheemia ning vanus.

#### Annuse vähendamine kroonilises faasis KML-iga patsientidel

II faasi uuringus soovitati kõrvaltoimete tekkimisel annust vähendada; peale selle kehtestati 2013. aasta oktoobris selles uuringus uued soovituselised annuse perspektiivseks vähendamiseks kõrvaltoimete puudumisel kõikidel kroonilises faasis KML-iga patsientidel, et vähendada veresoonte sulgusega seotud nähtude riski.

#### *Ohutus*

II faasi uuringus saavutati 87 kroonilises faasis KML-iga patsiendil oluline tsütogeneetiline ravivastus annusega 45 mg, 45 kroonilises faasis KML-iga patsiendil saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus pärast annuse vähendamist 30 mg-ni, põhiliselt kõrvaltoimete tõttu.

Veresoonte sulguse nähte esines 44 patsiendil neist 132-st. Enamik neist nähtudest tekkis annuse korral, millega patsiendil saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus; pärast annuse vähendamist tekkis nähte vähem.

**Tabel 9 Veresoonte sulgusega seotud esmased kõrvalnähud kroonilises faasis KML-iga patsientidel, kes saavutasid olulise tsütogeneetilise ravivastuse annusega 45 mg või 30 mg (andmed 7. aprilli 2014. aasta seisuga)**

	Kõige hilisem annus esmase veresoonte sulgusega seotud nähu tekkimisel		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>Oluline tsütogeneetiline ravivastus saavutatud annusega 45 mg (N = 87)</b>	19	6	0
<b>Oluline tsütogeneetiline ravivastus saavutatud annusega 30 mg (N = 45)</b>	1	13	5

#### *Efektiivsus*

II faasi uuringu esialgsed andmed on saadaval ravivastuse (oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus) püsimise kohta kõikidel kroonilises faasis KML-iga patsientidel, kellel mingil põhjusel annust vähendati. Tabelis 10 on need andmed näidatud patsientide kohta, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus annusega 45 mg; sarnased andmed on saadaval patsientide kohta, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus annusega 30 mg.

Enamikul patsientidel, kellel annust vähendati, püsis ravivastus (oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus) praegu saadaoleva järelkontrolli vältel. Enamikul patsientidel, kellel vähendati annust lõpuks 15 mg-ni, oli algul vähendatud annust mingiks perioodiks 30 mg-ni. Osal patsientidest annust üldse ei vähendatud, lähtudes individuaalsest kasu-riski hindamisest.

Ametlike soovituseliseks annuse vähendamiseks riskide minimeerimise strateegiana kõrvaltoime puudumisel ravivastuse säilitamisega on vaja täiendavaid andmeid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

**Tabel 10 Ravivastuse säilitamine kroonilises faasis KML-iga patsientidel, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus või oluline molekulaarne ravivastus annusega 45 mg (andmed 7. aprilli 2014. aasta seisuga)**

	Oluline tsütogeneetiline ravivastus saavutatud annusega 45 mg (N = 87)		Oluline molekulaarne ravivastus saavutatud annusega 45 mg (N = 63)	
	Patsientide arv	Oluline tsütogeneetiline ravivastus püsis	Patsientide arv	Oluline molekulaarne ravivastus püsis
<b>Annust ei vähendatud</b>	23	18 (78%)	18	11 (61%)
<b>Annust vähendati ainult 30 mg-ni</b>	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90-päevane vähendamine 30 mg-ni	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180-päevane vähendamine 30 mg-ni	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360-päevane vähendamine 30 mg-ni	5	4 (80%)	2	1 (50%)
<b>Annuse kõik vähendamised 15 mg-ni</b>	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90-päevane vähendamine 15 mg-ni	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180-päevane vähendamine 15 mg-ni	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360-päevane vähendamine 15 mg-ni	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Iclusig'i leukeemiavastast aktiivsust hinnati ka I faasi eskaleeritava annusega uuringus, milles osales 65 kroonilise müeloidse leukeemiaga ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsienti; uuring ei ole veel lõppenud. 43 kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsiendist 31 patsiendil saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus järelkontrolli kestuse mediaan 25,3 kuud (vahemik: 1,7 kuni 38,4 kuud). Teatamise ajal oli 25 kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsiendil tekkinud oluline tsütogeneetiline ravivastus (olulise tsütogeneetilise ravivastuse mediaanset kestust ei olnud saavutatud).

#### Südame elektrofüsioloogia

Iclusig'i potentsiaalset QT-intervalli pikendavat toimet hinnati 39 leukeemiaga patsiendil, kellele manustati 30 mg, 45 mg või 60 mg Iclusig'i üks kord päevas. EKG-de seeriad kolme kordusega tehti ravi algul ja püsikontsentratsioonide saavutamisel ponatiniibi toime hindamiseks QT-intervallidele. Uuringus ei leitud keskmise QTc-intervalli (s.t > 20 ms) kliiniliselt olulisi muutusi ravieelse tasemega võrreldes. Ka farmakokineetilised/farmakodünaamilised mudelid ei näita plasmakontsentratsiooni ja toime vahelist seost, sest hinnanguline QTcF keskmine muutus  $C_{max}$ -i korral 60 mg rühmas oli -6,4 ms (usaldusvahemiku ülemine piir -0,9 ms).

#### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Iclusig'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste alarühma kohta vanuses sünnist kuni 1 aastani kroonilise müeloidse leukeemia ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemia näidustuse korral. Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Iclusig'iga läbi viidud uuringute tulemused lastel vanuses sünnist kuni 1 aastani kroonilise müeloidse leukeemia ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemia näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Ponatiniiibi maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati ligikaudu 4 tunni möödumisel suukaudsest manustamisest. Patsientidel hinnatud kliiniliselt asjakohases annusevahemikus (15 mg kuni 60 mg) suurenesid nii  $C_{max}$  kui ka AUC ponatiniiibi annusega proportsionaalselt. Ponatiniiibi 45 mg päevas manustamisel saavutati püsikontsentratsioonil  $C_{max}$  ja  $AUC_{(0-\tau)}$  geomeetriselised keskmised (CV%) vastavalt 77 ng/ml (50%) ja 1296 ng•h/ml (48%). Ponatiniiibi plasmakontsentratsioonid ( $C_{max}$  ja AUC) pärast suure või vähese rasvasisaldusega toidukorda ei olnud erinevad võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Iclusig'i võib võtta koos toiduga või ilma. Iclusig'i samaaegsel manustamisel maomahla eritumise tugevatoimelise inhibiitoriga vähenes vähesel määral ponatiniiibi  $C_{max}$  ilma  $AUC_{0-\infty}$  vähenemiseta.

### Jaotumine

Ponatiniiib seondub *in vitro* aktiivselt (> 99%) plasmavalkudega. Ponatiniiibi vere/plasma kontsentratsioonide suhe on 0,96. Ibuprofeeni, nifedipiini, propranolooli, salitsüülhappe või varfariini samaaegsel manustamisel ponatiniiibi välja ei tõrjuta. Annuste 45 mg päevas korral on hinnangulise jaotusruumala geomeetrisel keskmise (CV%) püsikontsentratsioonil 1101 l (94%), mis näitab ponatiniiibi ulatuslikku jaotumist ekstravaskulaarses ruumis. *In vitro* uuringute tulemuste kohaselt ei ole ponatiniiib P-gp ja rinnavähi resistentse valgu BCRP substraat või on nende nõrk substraat. Ponatiniiib ei ole inimese orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide OATP1B1, OATP1B3 ega orgaaniliste kationide transporteri OCT-1 substraat.

### Biotransformatsioon

Ponatiniiibi metaboliseerivad inaktiivseks karboksüülhappeks esteraasid ja/või amidaasid ning see metaboliseerub CYP3A4 toimel N-desmetüülmetaboliidiks, mille aktiivsus on ponatiniiibist 4 korda väiksem. Karboksüülhappe ja N-desmetüülmetaboliit moodustavad vastavalt 58% ja 2% ponatiniiibi tasemest vereringes.

Terapeutilistel seerumikontsentratsioonidel ei inhibeerinud ponatiniiib OATP1B1 ega OATP1B3, OCT1 ega OCT2, orgaaniliste anioonide transportereid OAT1 ega OAT3, ega sapisoolade väljavoolu pumpa BSEP *in vitro*. Seetõttu on ravimite kliiniliste koostoimete tekkimine nende transporterite inhibeerimise tulemusena ponatiniiibi vahendusel ebatõenäoline. *In vitro* uuringute kohaselt on ravimite kliiniliste koostoimete tekkimine CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A või CYP2D6 substraatide metabolismi inhibeerimisel ponatiniiibi vahendusel ebatõenäoline.

Inimese hepatotsüütide *in vitro* uuring näitas, et ravimite kliiniliste koostoimete tekkimine CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A substraatide metabolismi indutseerimisel ponatiniiibi vahendusel on samuti ebatõenäoline.

### Eritumine

Pärast Iclusig'i ühekordseid ja korduvaid 45 mg annuseid on ponatiniiibi eritumise lõplik poolväärtusaeg 22 tundi ja püsikontsentratsioon saavutatakse tavaliselt pärast 1-nädalast pidevat annustamist. Üks kord päevas manustatavate annustega suurenevad ponatiniiibi kontsentratsioonid vereplasmas esimesest annusest kuni püsikontsentratsioonini ligikaudu 1,5-kordselt. Kuigi ponatiniiibi plasmakontsentratsioonid tõusid pideval annustamisel püsikontsentratsioonide tasemeni, toimub populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt suukaudse kliirensi piiratud tõus pideva annustamise kahel esimesel nädalal, mida ei loeta kliiniliselt asjakohaseks. Ponatiniiib eritub põhiliselt väljaheitega. Pärast [<sup>14</sup>C]-märgistusega ponatiniiibi ühekordset suukaudset annust väljub ligikaudu 87% radioaktiivsest annusest väljaheitega ja ligikaudu 5% uriiniga. Ponatiniiib muutumatul kujul moodustas väljaheites ja uriinis vastavalt 24% ja < 1% manustatud annusest ja ülejäänud osa annusest moodustasid metaboliidid.

### Neerufunktsiooni kahjustus

Iclusig'i kasutamist neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Kuigi eritumine neerude kaudu ei ole ponatiniiibi põhiline eritumistee, ei ole mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustuse võimalik mõju eritumisele maksa kaudu kindlaks määratud (vt lõik 4.2).

### Maksafunktsiooni kahjustus

Ponatiiniibi ühekordne annus 30 mg manustati kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele ja normaalse maksafunktsiooniga tervetele vabatahtlikele. Ponatiiniibi  $C_{max}$  oli kerge maksakahjustusega patsientidel ja normaalse maksafunktsiooniga tervetel vabatahtlikel võrreldav. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel olid ponatiiniibi  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-\infty}$  madalamad ja ponatiiniibi vereplasmast eritumise poolväärtusaeg pikemad, kuid mitte kliiniliselt oluliselt erinevad võrreldes normaalse maksafunktsiooniga tervete vabatahtlikega.

Eri raskusastmetega maksakahjustusega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga tervete vabatahtlikega olulisi erinevusi ponatiiniibi farmakokineetikas ei täheldatud. Iclusig'i algannuse vähendamine maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Ponatiiniibi farmakokineetikat mõjutavad tegurid

Soo, vanuse, rassi ega kehakaalu mõju hindamiseks ponatiiniibi farmakokineetikale ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Ponatiiniidi kohta tehtud populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et vanus mõjutab ponatiiniibi kliirensit. Ponatiiniibi farmakokineetika varieerumist ei olnud võimalik soo, rassi ja kehakaalu põhjal seletada.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Iclusig'i kasutamist on hinnatud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse ja valgustoksilisuse uuringutes.

Ponatiiniibil ei olnud genotoksilisi omadusi selle hindamisel standardsetes *in vitro* ja *in vivo* süsteemides.

Järgnevalt kirjeldatud kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised.

Rottide ja *Cynomolgus*-makaakide korduvtoksilisuse uuringutes täheldati lümfoidorganite depletsiooni. Need toimed olid pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Rottide korduvtoksilisuse uuringutes esines füüsilises kondrotsüütide hüper-/hüpoplastilisi muutusi.

Rottidel leiti pärast korduvaid annuseid eesnaha ja kliitori näärmete põletikulisi muutusi, millega kaasnes neutrofiilide, monotsüütide, eosinofiilide ja fibrinogeeni tasemete tõus.

*Cynomolgus*-makaakide toksilisuse uuringus täheldati nahamuutusi koorikute, hüperkeratoosi või erütemina. Rottide toksilisuse uuringus täheldati kuiva nahaketendust.

Rottide uuringus täheldati 5 ja 10 mg/kg ponatiiniibiga ravitud loomadel difuusset sarvkesta turset koos neutrofiilirakkude infiltratsiooniga ja läätse epiteeli hüperplastilisi muutusi, mis viitasid kergele valgustoksilisuse reaktsioonile.

*Cynomolgus*-makaakidel, keda raviti ühekordse annuse toksilisuse uuringus annustega 5 ja 45 mg/kg ja 4-nädalases korduvtoksilisuse uuringus annustega 1, 2,5 ja 5 mg/kg, esines süstoolseid südamekahinaid ilma vastavate makroskoopiliste või mikroskoopiliste leidudeta. Selle leiu kliiniline asjakohasus ei ole teada.

*Cynomolgus*-makaakidel täheldati *Cynomolgus*-makaakide 4-nädalases korduvtoksilisuse uuringus kilpnäärme folliikulite atroofiat, millega enamasti kaasnes T3-tasemete vähenemine ja kalduvus TSH-tasemete tõusule.

*Cynomolgus*-makaakide korduvtoksilisuse uuringus täheldati 5 mg/kg ponatiniibiga ravitud loomadel ponatiniibiga seotud mikroskoopilisi leide munasarjades (folliikulite suurenenud atreesia) ja munandites (sugurakkude minimaalne degenerereerumine).

Rottide farmakoloogilise ohutuse uuringutes suurendas ponatiniib annustes 3, 10 ja 30 mg/kg uriinieritust ja elektrolüütide eritumist ja põhjustas mao tühjenemise vähenemist.

Rottidel täheldati emasloomale toksilistes annustes toksilisust embrüol ja lootel implantatsioonijärgsete kadudena, loote kehamassi vähenemisena ja mitmete muutustena pehmetes kudedes ja luustikus. Loodetel täheldati mitmeid muutusi pehmetes kudedes ja luustikus ka emasloomale mittetoksilistes annustes.

Noortel rottidel täheldati annusega 3 mg/kg päevas ravitud loomadel põletikulistest toimetest põhjustatud suremust ning annuste 0,75, 1,5 ja 3 mg/kg päevas kasutamisel võõrutuseelsel ja varajasel võõrutusjärgsel ravietapil kaaluiibe vähenemist. Ponatiniib ei kahjustanud noorloomade toksilisuse uuringus tähtsaid arenguparameetreid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

laktoosmonohüdraat  
mikrokristalliline tselluloos  
naatriumtärklisglükolaat  
kolloidne veevaba ränidioksiid  
magneesiumstearaat

#### Tableti kate

talk  
makrogool 4000  
polüvinüülalkohol  
titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Pudel sisaldab üht molekulaarsõel-kuivatusaine õhukindlalt suletud pakikest. Hoida kuivatusaine pakike pudelis.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kõrgtihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, keeratava korgiga, sisaldavad 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti koos ühe molekulaarsõel-kuivatusaine plastpakikesega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Hävitamine:

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

### Käsitlemine:

Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei neelaks alla pudelis sisalduvat kuivatusaine pakikest.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/839/001  
EU/1/13/839/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01/07/2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>



▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iclusig 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg ponatiniibi (vesinikkloriidina).

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valge kaksikkumer ümmargune, ligikaudu 9 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud "AP4".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Iclusig on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel on

- kroonilises, aktseleratsiooni- või blastses faasis krooniline müeloidne leukeemia (KML) ja resistentsus dasatiniibi või nilotiniibi suhtes; kellel on dasatiniibi või nilotiniibi talumatus ja kellele on edasine ravi imatiniibiga kliiniliselt sobimatu; või kellel on T315I-mutatsioon;
- Philadelphia-kromosoom-positiivne äge lümfoblastne leukeemia (Ph+ALL) ja dasatiniibi suhtes resistentsus; kellel on dasatiniibi talumatus ja kellele on edasine ravi imatiniibiga kliiniliselt sobimatu; või kellel on T315I-mutatsioon.

Vt lõiku 4.2 südame veresoonekonna seisundi hindamise kohta enne ravi algust ja lõiku 4.4 olukordade kohta, mille puhul võib kaaluda alternatiivse ravi kasutamist.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama leukeemia diagnoosimises ja ravis kogenud arst. Ravi ajal võib kliinilise näidustuse korral anda toetavat hematoloogilist ravi, näiteks trombotsüütide ülekannete või hematopoeetiliste kasvufaktoritega.

Enne ravi alustamist ponatiniibiga tuleb hinnata patsiendi südame-veresoonekonna seisundit, sealhulgas võtta anamnees ja teha arstlik läbivaatus, ja vähendada aktiivselt südame-veresoonekonna riskitegureid. Ravi ajal ponatiniibiga tuleb jätkata südame-veresoonekonna seisundi jälgimist ning südame veresoonekonna riske suurendavate seisundite korral meditsiinilist ja toetavat ravi optimeerida.

### Annustamine

Soovitatav algannus on 45 mg ponatiniibi üks kord ööpäevas. Standardse annuse 45 mg ponatiniibi üks kord ööpäevas võtmiseks on saadaval 45 mg õhukese polümeerikattega tablett. Ravi tuleb jätkata, kuni patsiendil ei ole ilmnenud haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse sümptomeid.

Patsiente tuleb jälgida ravivastuse suhtes standardsete kliiniliste juhiste kohaselt.

Kui 3 kuu (90 päeva) jooksul ei ole täielikku hematoloogilist ravivastust tekkinud, kaaluge ravi lõpetamist ponatiniibiga.

Veresoonte sulguse nähtude risk on tõenäoliselt annusega seotud. Olulise tsütogeneetilise ravivastuse saavutanud kroonilises faasis KML-iga patsientidel annuse vähendamise kohta (kõrvaltoime puudumisel) ametlike soovitusete andmiseks ei ole piisavalt kättesaadavaid andmeid. Annuse vähendamise kaalumisel tuleb võtta individuaalsel kasu-riski suhte hindamisel arvesse järgmisi tegureid: südame-veresoonkonnaga seotud risk, ponatiniibravi kõrvaltoimed, tsütogeneetilise ravivastuse saavutamiseni kulunud aeg ning BCR-ABL transkriptide tasemed (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Annuse vähendamisel on soovitatav ravivastust hoolikalt jälgida.

### Toksilisuste ravi

Hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste toksilisuste raviks tuleb kaaluda annuse muutmist või annustamise katkestamist. Raskete kõrvaltoimete korral tuleb ravi peatada.

Patsientidel, kellel kõrvaltoimed kaovad või nende raskusaste väheneb, võib Iclusig'i manustamist uuesti alustada ja kaaluda kliinilise vajaduse korral annuse suurendamist enne kõrvaltoime tekkimist kasutatud päevaannuseni.

Annuse 30 mg või 15 mg üks kord ööpäevas manustamiseks on saadaval 15 mg õhukese polümeerikattega tablette.

### *Müelosupressioon*

Juhised annuse muutmiseks leukeemiaga mitteseotud neutropeenia ( $ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) ja trombotsütopeenia (trombotsüütide arv  $< 50 \times 10^9/l$ ) korral on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 1.

**Tabel 1 Annuse muutmine müelosupressiooni korral**

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$	Esmakordsel tekkimisel: <ul style="list-style-type: none"><li>katkestada Iclusig'i ravi ja jätkata algannusega 45 mg, kui ANC on <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> ja trombotsüütide arv on <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Teistkordsel tekkimisel: <ul style="list-style-type: none"><li>katkestada Iclusig'i ravi ja jätkata 30 mg annusega, kui ANC on <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> ja trombotsüütide arv on <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Kolmandal korral: <ul style="list-style-type: none"><li>katkestada Iclusig'i ravi ja jätkata 15 mg annusega, kui ANC on <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> ja trombotsüütide arv on <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
*ANC = neutrofiilide absoluutarv	

### *Veresoonte sulgus*

Kui patsiendil tekib arteri või veeni sulguse nähu kahtlus, tuleb ravi Iclusig'iga kohe katkestada. Pärast nähu kadumist tuleb kasu-riski suhte põhjal otsustada, kas ravi Iclusig'iga võib uuesti alustada (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Hüpertensioon võib arteriaalse tromboosi nähtude riski suurendada. Kui hüpertensioon ei allu ravile, tuleb ravi Iclusig'iga ajutiselt katkestada.

### *Pankreatiit*

Pankreasega seotud kõrvaltoimete puhul soovitatavad muudatused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 2.

**Tabel 2 Annuse muutmine pankreatiidi ja lipaasi/amülaasi taseme tõusu korral**

2. astme pankreatiit ja/või asümptomaatiline lipaasi/amülaasi taseme tõus	Jätkata Iclusig'i kasutamist sama annusega
Ainult 3. või 4. astme asümptomaatiline lipaasi/amülaasi taseme tõus (> 2,0 x IULN*)	<p>Kasutades annust 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>katkestada Iclusig'i kasutamine ja jätkata annusega 30 mg pärast ≤ 1. astme (&lt; 1,5 x IULN) saavutamist</li> </ul> <p>Taastekkimine annusega 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>katkestada Iclusig'i kasutamine ja jätkata annusega 15 mg pärast ≤ 1. astme (&lt; 1,5 x IULN) saavutamist</li> </ul> <p>Taastekkimine annusega 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kaaluda Iclusig-ravi lõpetamist</li> </ul>
3. astme pankreatiit	<p>Tekkimine annusega 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>katkestada Iclusig'i kasutamine ja jätkata annusega 30 mg pärast &lt; 2. astme saavutamist</li> </ul> <p>Taastekkimine annusega 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>katkestada Iclusig'i kasutamine ja jätkata annusega 15 mg pärast &lt; 2. astme saavutamist</li> </ul> <p>Taastekkimine annusega 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kaaluda Iclusig-ravi lõpetamist</li> </ul>
4. astme pankreatiit	Lõpetada Iclusig-ravi
*IULN = normi ülempiir raviastutuses	

#### *Eakad patsiendid*

Iclusig'i kliinilises uuringus osalenud 449 patsiendist olid 155 (35%) vanuses ≥ 65 aastat. Vanematel patsientidel on kõrvaltoimete teke tõenäolisem võrreldes patsientidega vanuses < 65 aastat.

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib kasutada soovitatavat algannust. Iclusig'i manustamisel raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Neerude kaudu eritumine ei ole ponatiniibi põhiline eritumistee. Iclusig'i kasutamist neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Patsientidele, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens on ≥ 50 ml/min, peaks Iclusig'i kasutamine annuse kohandamiseta olema ohutu. Ettevaatlik peab olema Iclusig'i manustamisel patsientidele, kellel on hinnanguline kreatiniini kliirens < 50 ml/min või lõppstaadiumis neeruhaigus.

#### *Lapsed*

Iclusig'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Patsiendid ei tohi tablette purustada ega lahustada. Iclusig'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei neelaks alla pudelis sisalduvat kuivatusaine pakikest.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

### Olulised kõrvaltoimed

#### *Müelosupressioon*

Iclusig'i kasutamisega seostatakse rasket (USA Riikliku Vähiinstituudi (NCI) kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumide järgi 3. või 4. astme) trombotsütopeeniat, neutropeeniat ja aneemiat. Neid kõrvaltoimeid esineb sagedamini aktseleeratsiooni- või blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga kui kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel. Täielik verepilt tuleb teha esimese 3 kuu jooksul iga 2 nädala järel ja seejärel üks kord kuus või vastavalt kliinilisele näidustusele. Müelosupressioon oli üldjuhul pöörduv ja tavaliselt ravitav Iclusig'i ravi katkestamisega või annuse vähendamisega (vt lõik 4.2).

#### *Veresoonte sulgus*

Iclusig'iga ravitavatel patsientidel on esinenud arterite ja veenide tromboosi ja sulgusti, sealhulgas surmaga lõppeva müokardiinfarkti juhtumeid, insulti, aju suurte arterite stenoosi, rasket perifeerset veresoonte haigust ja kiireloomuliste revaskularisatsiooni protseduuride vajadust. Neid nähte esines nii südame-veresoonkonna riskifaktoritega kui ka ilma nende riskifaktoriteta 50-aastastel või noorematel patsientidel. Veresoonte sulgusega seotud kõrvaltoimed sagenesid vanuse suurenedes ja ka patsientidel, kellel oli varem esinenud isheemiat, hüpertensiooni, diabeeti või hüperlipideemiat.

Veresoonte sulguse nähtude risk on tõenäoliselt annusega seotud (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

II faasi uuringus esines arterite ja veenide sulgusega seotud kõrvalnähte 23% patsientidest (esinemissagedused ravi ajal). Mõnel patsiendil tekkis rohkem kui üht tüüpi nähte. Arteriaalseid südame veresoonkonna, aju veresoonkonna ja perifeerset veresoonte sulgusega seotud kõrvalnähte (esinemissagedused ravi ajal) esines vastavalt 9,6%, 7,3% ja 6,9% Iclusig'iga ravitud patsientidest. Veenide sulgusega seotud kõrvalnähte (esinemissagedused ravi ajal) esines 5,0% patsientidest.

II faasi uuringus esines tõsiseid arterite ja veenide sulgusega seotud kõrvalnähte 18% patsientidest (esinemissagedused ravi ajal). Tõsiseid arteriaalseid südame veresoonkonna, aju veresoonkonna ja perifeerset veresoonte sulgusega seotud kõrvalnähte (esinemissagedused ravi ajal) esines vastavalt 6,7%, 5,6% ja 5,1% Iclusig'iga ravitud patsientidest. Tõsiseid veenide sulgusega seotud kõrvalnähte (esinemissagedused ravi ajal) esines 4,5% patsientidest (vt lõik 4.8).

Iclusig'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel on esinenud müokardiinfarkti, revaskularisatsiooni või insulti, välja arvatud, kui ravi potentsiaalne kasu kaalub üles potentsiaalse riski (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Neil patsientidel tuleb kaaluda enne ravi alustamist ponatiniibiga ka alternatiivseid ravivõimalusi.

Enne ravi alustamist ponatiniibiga tuleb hinnata patsiendi südame-veresoonkonna seisundit, sealhulgas võtta anamnees ja teha arstlik läbivaatus, ja vähendada aktiivselt südame-veresoonkonna riskitegureid. Ravi ajal ponatiniibiga tuleb jätkata südame-veresoonkonna seisundi jälgimist ning südame veresoonkonna riski suurendavate seisundite korral meditsiinilist ja toetavat ravi optimeerida.

Patsienti tuleb jälgida trombemboolia ja veresoonte sulguse nähtude suhtes ja veresoonte sulguse korral ravi Iclusig'iga kohe katkestada. Iclusig-ravi uuesti alustamise üle otsustamisel tuleb lähtuda kasu-riski suhtest (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Hüpertensioon võib suurendada arteriaalse tromboosi nähtude riski. Ravi ajal Iclusig'iga tuleb patsiendil jälgida vererõhku ja ravida igal visiidil kliinikusse ning ravida kõrgenenud vererõhk normaalväärtusteni. Kui hüpertensioon ei allu ravile, tuleb ravi Iclusig'iga ajutiselt katkestada (vt lõik 4.2).

Iclusig'iga ravitavatel patsientidel esines ravi ajal hüpertensiooni. Kui hüpertensiooniga kaasneb segasus, peavalu, valu rinnus või õhupuudus, võib patsient vajada kiireloomulist kliinilist sekkumist.

### *Südamepuudulikkus*

Iclusig'iga ravitavatel patsientidel esines surmaga lõppenud ja tõsist südamepuudulikkust või vasaku vatsakese funktsioonihäiret, sealhulgas varasemate veresoonte sulgustega seotud nähte. Patsiente tuleb jälgida südamepuudulikkusele viitavate tunnuste või sümptomite suhtes ja ravida vastavalt kliinilisele vajadusele, sealhulgas Iclusig-ravi katkestada. Tõsise südamepuudulikkuse tekkimisel tuleb kaaluda patsiendil ponatiniibravi lõpetamist (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

### *Pankreatiit ja seerumi lipaasitase*

Iclusig'i kasutamisega on seostatud pankreatiidi tekkimist. Pankreatiidi esinemissagedus on suurem esimesel 2 kasutamiskuul. Seerumi lipaasitaset tuleb kontrollida 2 esimesel kuul iga 2 nädala järel ja seejärel perioodiliselt. Võib osutada vajalikuks ravi katkestada või annust vähendada. Kui lipaasitaseme tõusuga kaasnevad kõhupiirkonna sümptomid, tuleb katkestada Iclusig-ravi ja hinnata patsiente pankreatiidi nähtude suhtes (vt lõik 4.2). Pankreatiiti põdenud või alkoholi kuritarvitanud patsientide puhul on soovitatav olla ettevaatlik. Raske või väga raske hüpertriglütserideemiaga patsientidele tuleb anda sobivat ravi pankreatiidi tekkeriski vähendamiseks.

### *Maksafunktsiooni häired*

Iclusig'i kasutamisel võivad tõusta ALAT, ASAT, bilirubiin ja aluseline fosfataas. Kliinilise näidustuse korral tuleb teha enne ravi alustamist maksafunktsiooni analüüse ja neid perioodiliselt jälgida.

### *Verejooksud*

Iclusig'iga ravitavatel patsientidel esines tõsiseid veritsemisnähte ja verejookse, sealhulgas surmaga lõppevaid. Tõsiste veritsemisnähtude esinemissagedus oli suurem aktseleratsiooni- või blastses faasis KML-iga ja Ph+ ALL-iga patsientidel. Kõige sagemini esinenud tõsised veritsemisnähud olid ajuverejooks ja seedetrakti verejooks. Enamik veritsemisnähte, kuid mitte kõik, tekkisid 3./4. astme trombotsütopeeniaga patsientidel. Tõsise või raske verejooksu korral tuleb katkestada Iclusig-ravi ja hinnata patsienti

### Ravimite koostoimed

Iclusig'i samaaegsel kasutamisel mõõdukate ja tugevate CYP3A inhibiitoritega ning mõõdukate ja tugevate CYP3A-d indutseerivate ainetega tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Ponatiniibi samaaegsel kasutamisel hüübimisvastaste ainetega tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel võib olla veritsemisnähtude tekkimise risk (vt „Müelosupressioon“ ja „Verejooksud“). Ponatiniibi kasutamist koos hüübimisvastaste ravimitega ei ole ametlikult uuritud.

### QT-intervalli pikenemine

QT-intervalli potentsiaalset pikenemist Iclusig'i toimel hinnati 39 leukeemiaga patsiendil, kellel kliiniliselt olulist QT-intervalli pikenemist ei täheldatud (vt lõik 5.1). Põhjalikku QT-intervalli uuringut ei ole siiski tehtud; seetõttu ei saa kliiniliselt olulist toimet QT-intervallile välistada.

### Erirühmad

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib kasutada soovitatavat algannust. Iclusig'i manustamisel raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Ettevaatlik peab olema Iclusig'i manustamisel patsientidele, kellel on hinnanguline kreatiniini kliirens < 50 ml/min või lõppstaadiumis neeruhaigus (vt lõik 4.2).

### Laktoos

See ravimpreparaat sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on harvaesinevad pärilikud häired galaktoosi talumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Ained, mis võivad suurendada ponatiniibi seerumikontsentratsioone

#### *CYP3A inhibiitorid*

Ponatiniibi metaboliseerib CYP3A4.

Iclusig'i ühekordne suukaudse annuse 15 mg samaaegne manustamine ketokonasooliga (400 mg ööpäevas), mis on tugev CYP3A inhibiitor, suurendas mõõdukalt ponatiniibi plasmakontsentratsiooni, kusjuures  $AUC_{0-\infty}$  ja  $C_{max}$  väärtused olid vastavalt 78% ja 47% suuremad kui ainult ponatiniibi manustamisel.

Iclusig'i samaaegsel kasutamisel tugevate CYP3A inhibiitoritega nagu klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, troleandomütsiin, vorikonasool ja greibimahl tuleb olla ettevaatlik ja kaaluda Iclusig'i algannuse vähendamist 30 mg-le.

### Ained, mis võivad vähendada ponatiniibi seerumikontsentratsioone

#### *CYP3A indutseerijad*

Iclusig'i ühekordse annuse 45 mg manustamisel samaaegselt tugeva CYP3A indutseerija rifampiiniga (600 mg ööpäevas) 19 tervele vabatahtlikule vähenesid ponatiniibi  $AUC_{0-\infty}$  ja  $C_{max}$  vastavalt 62% ja 42% võrreldes ponatiniibi manustamisega ainsa ravimina.

Tugevate CYP3A4 indutseerijate nagu karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, rifabutiin, rifampitsiin ja naistepuna samaaegset kasutamist ponatiniibiga tuleb vältida ja leida CYP3A4 indutseerijatele alternatiivsed ained, välja arvatud, kui ravi kasulikkus ületab ponatiniibi kontsentratsiooni liigse vähenemise riski.

### Ained, mille seerumikontsentratsioone võib ponatiniib muuta

#### *Transporteri substraadid*

*In vitro* on ponatiniib P-gp ja BCRP inhibiitor. Seetõttu võib ponatiniib potentsiaalselt suurendada samaaegselt manustatavate P-gp substraatide (nt digoksiin, dabigatraan, kolhitsiin, pravastatiin) või BCRP substraatide (nt metotreksaat, rosuvastatiin, sulfasalasiin) plasmakontsentratsioone ja tugevdada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. Ponatiniibi kasutamisel koos nende ravimitega on soovitatav patsienti hoolikalt kliiniliselt jälgida.

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Iclusig-ravi saavatel fertiilses eas naistel on soovitatav rasestumisest hoiduda ning Iclusig-ravi saavatel meestel on soovitatav ravi ajal last mitte eostada. Ravi ajal tuleb kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit. Ei ole teada, kas ponatiniib mõjutab süsteemsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Tuleb kasutada alternatiivset või täiendavat rasestumisvastast meetodit.

### Rasedus

Iclusig'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Iclusig'i tohib raseduse ajal kasutada ainult äärmisel vajadusel. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal tuleb patsienti teavitada potentsiaalsest ohust lootele.

### Imetamine

Ei ole teada, kas Iclusig eritub rinnapiima. Olemasolevate farmakodünaamiliste ja toksikoloogiliste andmete põhjal ei saa potentsiaalset eritumist rinnapiima välistada. Iclusig-ravi ajaks tuleb imetamine katkestada.

### Fertiilsus

Iclusig'i toime meeste ja naiste fertiilsusele ei ole teada.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Iclusig'il on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Iclusig'i kasutamisega on seostatud selliseid kõrvaltoimeid nagu letargia, pearinglus ja nägemise ähmastumine. Seepärast on soovitatav olla autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlik.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Selles jaotises kirjeldatud kõrvaltoimed määrati kindlaks ühe ravirühmaga avatud rahvusvahelises mitmekeskuselises uuringus 449 kroonilise müeloidse leukeemiaga või Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsiendiga, kes olid varasema türosiinkinaasi inhibiitoritega ravi suhtes resistentsed või ei talunud seda, sealhulgas liitvalgu BCR-ABL T315I-mutatsiooniga patsiendid. Kõikidele patsientidele manustati 45 mg Iclusig'i üks kord ööpäevas. Ravi toksilisuse vähendamiseks oli lubatud annust kohandada 30 mg-le üks kord ööpäevas või 15 mg-le üks kord ööpäevas. Teatamise ajal oli kõikide uuringus osalevate patsientide järelkontrolli minimaalne kestus 27 kuud. Iclusig-ravi mediaanne kestus kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel 866 päeva, aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel 590 päeva ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel 86 päeva. Annuse mediaanne tugevus oli 36 mg ehk 80% eeldatavast 45 mg annusest.

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed esinemissagedusega > 1% (ravi ajal tekkinud kõrvaltoimete sagedus) olid pankreatiit (5,6%), palavik (4,2%), kõhuvalu (4,0%), müokardiinfarkt (3,6%), kodade virvendus (3,3%), aneemia (3,3%), trombotsüütide arvu vähenemine (3,1%), palavikuga neutropeenia (2,9%), südamepuudulikkus (2,0%), lipaaside taseme tõus (1,8%), düspnoe (1,6%), kõhulahtisus (1,6%), neutrofiilide arvu vähenemine (1,3%), pantsütopeenia (1,3%) ja perikardi efusioon (1,3%).

Tõsiseid arteriaalseid südame veresoonekonna, aju veresoonekonna ja perifeersete veresoonte sulgusega seotud kõrvaltoimeid (esinemissagedused ravi ajal) esines vastavalt 6,7%, 5,6% ja 5,1% Iclusig'iga ravitavatest patsientidest. Tõsiseid veenide sulgusega seotud kõrvaltoimeid (esinemissagedused ravi ajal) esines 4,5% patsientidest.

Üldiselt olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed ( $\geq 20\%$ ) trombotsüütide arvu vähenemine, lööve, nahakuivus ja kõhuvalu.

Arteriaalseid südame veresoonekonna, aju veresoonekonna ja perifeersete veresoonte sulgusega seotud kõrvaltoimeid (esinemissagedused ravi ajal) esines vastavalt 9,6%, 7,3% ja 6,9% Iclusig'iga ravitavatest patsientidest. Veenide sulgusega seotud kõrvaltoimeid (esinemissagedused ravi ajal) esines 5,0% patsientidest. II faasi uuringus esines arterite ja veenide sulgusega seotud kõrvaltoimeid kokku 23% Iclusig'iga ravitavatest patsientidest, sealhulgas tõsiseid kõrvaltoimeid 18% patsientidest. Mõnel patsiendil tekkis mitut tüüpi nähte.

Ravi lõpetamist põhjustanud raviga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemia puhul 14%, aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemia puhul 7% ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemia / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemia puhul 4%.

### Kõrvaltoimete tabel

Kõikidel KML ja Ph+ALL patsientidel esinenud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 3. Esinemissageduse kategooriad on väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) ja aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.



**Tabel 3 KML ja Ph+ALL patsientidel esinenud kõrvaltoimed – esinemissagedus esitatud ravi ajal tekkinud nähtude esinemissageduse järgi**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	väga sage	ülemiste hingamisteede infektsioon
	sage	kopsupõletik, sepsis, follikuliit
Vere ja lümfisüsteemi häired	väga sage	aneemia, trombotsüütide arvu vähenemine, neutrofiilide arvu vähenemine
	sage	pantsütopeenia, febrilne neutropeenia, vere valgeliblede arvu vähenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage	isu vähenemine
	sage	dehüdratsioon, vedelikupeetus, hüpokaltseemia, hüperglükeemia, hüperurikeemia, hüpofosfateemia, hüpertriglütserideemia, hüpokaleemia, kehakaalu langus
	aeg-ajalt	tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired	väga sage	unetus
Närvisüsteemi häired	väga sage	peavalu, pearinglus
	sage	aju veresoonekonna näht, ajuinfarkt, perifeerne neuropaatia, letargia, migreen, hüperesteesia, hüpesteesia, paresteesia, mööduv isheemiline atakk
	aeg-ajalt	ajuarteri stenoos
Silma kahjustused	sage	nägemise ähmastumine, silmade kuivus, periorbitaalne turse, silmalau turse
	aeg-ajalt	reetina veenitromboos, reetina veeni sulgus, reetina arteri sulgus, nägemise halvenemine
Südame häired	sage	südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, südame paispuudulikkus, südame pärgarteri haigus, stenokardia, perikardi efusioon, kodade virvendus, väljutusfraktsiooni vähenemine
	aeg-ajalt	müokardi isheemia, äge koronaarsündroom, ebamugavustunne südame piirkonnas, isheemiline kardiomiopaatia, koronaararteri spasm, vasaku vatsakese funktsioonihäire, kodade laperdus
Vaskulaarsed häired	väga sage	hüpertensioon
	sage	perifeersete arterite oklusiiivne haigus, perifeerne isheemia, perifeersete arterite stenoos, vahelduv lonkamine, süvaveenitromboos, kuumad hood, õhetus
	aeg-ajalt	perifeerse vereringe halvenemine, põrnainfarkt, veeniemboolia, veenitromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	väga sage	düspnoe, köha
	sage	kopsuemboolia, pleuraefusioon, ninaverejooks, düsfoonia, pulmonaalne hüpertensioon
Seedetrakti häired	väga sage	kõhuvalu, kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, iiveldus, lipaaside taseme tõus
	sage	pankreatiit, vere amülaasitaseme tõus, gastroösofageaalne reflukshaigus, stomatiit, düspepsia, kõhu paisumine, ebamugavustunne kõhupiirkonnas, suukuivus
	aeg-ajalt	maoverejooks

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Maksa ja sapiteede häired	väga sage	alaniini aminotransferaasi taseme tõus, aspartaataminotransferaasi taseme tõus
	sage	vere bilirubiinitaseme tõus, vere aluselise fosfataasi taseme tõus, gamma-glutamüültransferaasi taseme tõus
	aeg-ajalt	hepatotoksilisus, kollatõbi
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage	lööve, nahakuivus
	sage	kihelev lööve, ketendav lööve, erüteem, alopeetsia, kihelus, nahaketendus, öine higistamine, hüperhidroos, petehhiad, ekhümoos, nahavalu, eksfoliatiivne dermatiit
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	väga sage	luuvalu, artralgia, müalgia, jäsemevalu, seljavalu, lihasspasmid
	sage	luu- ja lihasvalu, kaelavalu, rindkere luu- ja lihasvalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	sage	ereksioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	kurnatus, asteenia, perifeerne turse, palavik, valu
	sage	külmavärinad, gripilaadne haigus, südamega mitteseotud valu rindkeres, palpeeritav sõlm, näoturse

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Veresoonte sulgus (vt lõigud 4.2 ja 4.4)*

Ravi ajal Iclusig'iga on patsientidel esinenud tõsiseid veresoonte sulgusi, sealhulgas südame veresoonekonna, aju veresoonekonna ja perifeersete veresoonte nähte ning veenitromboosi nähte. Neid nähte esines nii südame-veresoonekonna riskifaktoritega kui ka ilma nende riskifaktoriteta 50-aastastel või noorematel patsientidel. Veresoonte sulgusega seotud kõrvaltoimed sagenesid vanuse suurenedes ja ka patsientidel, kellel oli varem esinenud isheemiat, hüpertensiooni, diabeeti või hüperlipideemiat.

##### *Müelosupressioon*

Müelosupressiooni esines sageli kõikides patsiendirühmades. 3. või 4. astme trombotsütopeeniat, neutropeeniat ja aneemiat esines sagedamini aktseleratsiooni- ja blastses faasis KML ja Ph+ALL patsientidel (vt tabel 4). Müelosupressiooni esines nii normaalsete ravieelsete laboratoorsete väärtustega kui ka ravieelsete laboratoorsete näitajate kõrvalekalletega patsientidel.

Ravi lõpetamist müelosupressiooni tõttu esines harva (trombotsütopeenia tõttu 4,5%, neutropeenia ja aneemia tõttu kummalgi < 1%).

**Tabel 4 Kliiniliselt oluliste 3./4.\* astme laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedus  $\geq 2\%$  patsientidest igas haigusrühmas**

<b>Laboratoorsed analüüsid</b>	<b>Kõik patsiendid (N = 449) (%)</b>	<b>Kroonilises faasis KML (N = 270) (%)</b>	<b>Aktseleratsioonifaasis KML (N = 85) (%)</b>	<b>Blastses faasis KML / Ph+ALL (N = 94) (%)</b>
<b><i>Hematoloogilised</i></b>				
trombotsütopeenia (trombotsüütide arvu vähenemine)	40	35	49	46
neutropeenia (neutrofiilide absoluutarvu vähenemine)	34	23	52	52
leukopeenia (valgeliblede arvu vähenemine)	25	12	37	53
aneemia (hemoglobiinitaseme langus)	20	8	31	46
lümfopeenia	17	10	25	28
<b><i>Biokeemilised</i></b>				
lipaasitaseme tõus	13	12	13	14
fosforitaseme langus	9	9	12	9
glükoositaseme tõus	7	7	12	1
ALAT-i taseme tõus	6	4	8	7
naatriumitaseme langus	5	5	6	2
ASAT-i taseme tõus	4	3	6	3
kaaliumitaseme tõus	2	2	1	3
aluselise fosfaasi taseme tõus	2	1	4	2
bilirubiin	1	< 1	2	1
kaaliumitaseme langus	2	< 1	5	2
amülaasitaseme tõus	3	3	2	3
katltsiumitaseme langus	1	< 1	2	1
ALAT =alaniini aminotransferaas, ASAT = aspartaadi aminotransferaas.				
* Esitatud USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumide versiooni 4.0 järgi.				

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisan, kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes esines üksikjuhtudel Iclusig'i tahtmatut üleannustamist. Ühekordsed annused 165 mg ja hinnanguline annus 540 mg kahel patsiendil kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid ei tekitanud. Korduvad annused 90 mg ööpäevas 12 päeva jooksul tekitasid patsiendil kopsupõletiku, süsteemse põletikulise reaktsiooni, kodade virvenduse ja asümptomaatilise mõõduka perikardi efusiooni. Ravi katkestamisel nähud kadusid ja Iclusig'i kasutamist alustati uuesti annuses 45 mg üks kord päevas. Iclusig'i üleannustamisel tuleb patsienti jälgida ja anda sobivat toetavat ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastane aine, proteiini kinaasi inhibiitor, ATC-kood: L01XE24

Ponatinii on tugev pan-BCR-ABL inhibiitor, mille struktuurielemendid, sealhulgas süsinik-süsinik kolmikside, võimaldavad suure afiinsusega seondumist natiivse BCR-ABL-iga ja ABL-kinaasi muteerunud vormidega. Ponatinii inhibeerib ABL-i türosiini kinaasi ja T315I-mutatsiooniga ABL-i aktiivsust IC<sub>50</sub>-väärtustega vastavalt 0,4 ja 2,0 nM. Rakuanalüüsidest oli ponatinii efektiivne resistentsuse korral imatinibi, dasatiniibi ja nilotiniibi suhtes BCR-ABL kinaasi domeeni mutatsioonide tõttu. Prekliinilistes mutageensuse uuringutes määrati kindlaks, et ponatinii kontsentratsioonist 40 nM piisab kõiki testitud BCR-ABL mutatsioone (sealhulgas T315I) ekspresseerivate rakkude elujõulisuse inhibeerimiseks > 50% ja muteerunud kloonide tekkimise supresseerimiseks. Rakupõhises kiirendatud mutageneesi analüüsis ei leitud BCR-ABL-i mutatsiooni, mis võiks anda edasi resistentsust 40 nM ponatinii suhtes. Ponatinii kutsus esile tuumori vähenemise ja elulemusaja pikenemise hiirtel, kelle tuumorid ekspresseerisid natiivset või T315I-mutatsiooniga BCR-ABL-i. 30 mg või suurematel annustel ületavad ponatinii madalaimad püsikontsentratsioonid plasmas tüüpiliselt 21 ng/ml (40 nM). 15 mg või suurematel annustel vähenes 32 patsiendil 34-st (94%) ≥ 50% perifeerse vere mononukleaarrakkudes CRKL-i fosforülatatsioon, mis on BCR-ABL-i inhibeerimise biomarker. Ponatinii inhibeerib muude kliiniliselt oluliste kinaaside aktiivsust IC<sub>50</sub>-väärtustega alla 20 nM ja on näidanud rakkude aktiivsust RET-i, FLT3 ja KIT-i ja kinaasiperekondade FGFR, PDGFR ja VEGFR liikmete vastu.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Iclusig'i ohutust ja efektiivsust kroonilise müeloidse leukeemiaga ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel, kes olid varasema ravi suhtes türosiinkinaasi inhibiitoriga resistentsed või ei talunud seda, hinnati ühe ravirühmaga avatud rahvusvahelises mitmekeskuselises uuringus. Kõikidele patsientidele manustati 45 mg Iclusig'i üks kord päevas võimalusega annust vähendada ja ravi katkestada ning seejärel jätkata ja uuesti annust suurendada. Patsiendid määrati ühte kuuest kohordist, mis põhinesid haiguse faasil (kroonilises faasis krooniline müeloidne leukeemia, aktseleeratsioonifaasis krooniline müeloidse leukeemia või blastses faasis krooniline müeloidne leukeemia / Philadelphia-kromosoom-positiivne äge lümfoblastne leukeemia), resistentsusel või taluvusel dasatiniibi või nilotiniibi suhtes ning T315I-mutatsiooni olemasolul. Uuring on veel lõpetamata.

Resistentsust kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemia puhul määratleti täieliku hematoloogilise ravivastuse (3 kuu jooksul), vähemolulise tsütogeneetilise ravivastuse (6 kuu jooksul) või olulise tsütogeneetilise ravivastuse (12 kuu jooksul) mittetekkimisena dasatiniib- või nilotiniibraviga. Resistentseteks loeti ka kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsiente, kellel kadus dasatiniib- või nilotiniibravi ajal mingil ajal ravivastus või tekkis kinaasi domeeni mutatsioon täieliku tsütogeneetilise ravivastuse puudumisel või haiguse progresseerumisel aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaks. Resistentsust aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel määratleti kas täieliku hematoloogilise ravivastuse mittetekkimisena (aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga 3 kuu jooksul ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga 1 kuu jooksul), olulise hematoloogilise ravivastuse kadumisenähtena (mis tahes ajal) või kinaasi domeeni mutatsiooni tekkimisena hematoloogilise ravivastuse puudumisel dasatiniib- või nilotiniibravi ajal.

Talumatust määratleti dasatiniib- või nilotiniibravi lõpetamisena toksilisuse tõttu hoolimata optimaalsest ravist täieliku tsütogeneetilise ravivastuse puudumisel kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel või olulise hematoloogilise ravivastuse puudumisel aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga või Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel.

Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemia korral oli efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oluline tsütogeneetiline ravivastus, mis hõlmas nii täielikku kui ka osalist tsütogeneetilist ravivastust. Efektiivsuse teised tulemusnäitajad kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemia korral olid täielik hematoloogiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus.

Aktseleratsiooni- ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemia ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemia korral oli efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oluline hematoloogiline ravivastus, mida määratleti kas täieliku hematoloogilise ravivastusena või leukeemia puudumisena. Efektiivsuse teised tulemusnäitajad aktseleratsiooni- ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemia ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemia korral olid oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus.

Kõikide patsientide puhul olid täiendavad teised efektiivsuse tulemusnäitajad: tõestatud oluline tsütogeneetiline ravivastus, aeg ravivastuse tekkimiseni, ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus.

Uuringusse kaasati 449 patsienti, kellest 444 vastasid analüüsi tingimustele: 267 kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsienti (resistentsuse/talumatus kohort: n = 203, T315I kohort: n = 64), 83 aktseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsienti (resistentsuse/talumatus kohort: n = 65, T315I kohort: n = 18) 62 blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga (resistentsuse/talumatus kohort: n = 38, T315I kohort: n = 24) ja 32 Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsienti (resistentsuse/talumatus kohort: n = 10, T315I kohort: n = 22). Varasem oluline või parem tsütogeneetiline ravivastus (oluline tsütogeneetiline ravivastus, oluline molekulaarne ravivastus või täielik molekulaarne ravivastus) dasatiniib- või nilotiniibravile oli saavutatud ainult 26% kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest ja varasem oluline või parem hematoloogiline ravivastus (oluline hematoloogiline ravivastus, oluline tsütogeneetiline ravivastus, oluline molekulaarne ravivastus või täielik molekulaarne ravivastus) oli saavutatud ainult vastavalt 21% ja 24% aktseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidest. Ravieelsed demograafilised andmed on esitatud allpool tabelis 5.

**Tabel 5 Demograafilised andmed ja haiguse iseloomustus**

<b>Patsientide andmed uuringusse kaasamisel</b>	<b>Ohutusalane populatsioon kokku N = 449</b>
<b>Vanus</b>	
mediaan, aastates (vahemik)	59 (18–94)
<b>Sugu, naised (%)</b>	
mehed	238 (53%)
<b>Rass, n (%)</b>	
aasia	59 (13%)
must/afroameerika	25 (6%)
valge	352 (78%)
muu	13 (3%)
<b>Sooritusvõime ECOG-i järgi, n (%)</b>	
ECOG = 0 või 1	414 (92%)
<b>Haiguslugu</b>	
mediaanaeg diagnoosimisest esimese annuseni, aastates (vahemik)	6,09 (0,33–28,47)
resistentsed varasema ravi suhtes türosiinkinaasi inhibiitoritega*, n (%)	374 (88%)
varasem ravi türosiinkinaasi inhibiitoritega – raviskeemide arv, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
uuringusse kaasamisel avastatud BCR-ABL mutatsioon, n (%)	
puudus	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
* 427 patsiendist, kes olid varem saanud ravi türosiinkinaasi inhibiitori dasatiniibi või nilotiniibiga	

Uuringusse kaasamisel oli üks või mitu BCR-ABL kinaasi domeeni mutatsiooni kokku 55% patsientidest, neist kõige sagedamad olid: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) ja E359V (4%). 67% kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest resistentsuse/talumatusse kohordis mutatsioone uuringusse kaasamisel ei avastatud.

Efektiivsusega seotud tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelites 6, 7 ja 8.

**Tabel 6 Iclusig'i efektiivsus resistentsuse või talumatusega kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel**

	Kokku (N = 267)	Resistentsus või talumatus	
		Resistentsuse / talumatuse kohort (N = 203)	T315I kohort (N = 64)
<b>Tsütogeneetiline ravivastus</b>			
oluline <sup>a</sup> % (95% usaldusvahemik)	54% (48–60)	49% (42–56)	70% (58–81)
täielik % (95% usaldusvahemik)	44% (38–50)	37% (31–44)	66% (53–77)
<b>Oluline molekulaarne ravivastus<sup>b</sup></b> % (95% usaldusvahemik)	30% (24–36)	23% (18–30)	50% (37–63)
<p><sup>a</sup> Esmane tulemusnäitaja kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientide kohortides oli oluline tsütogeneetiline ravivastus, mis hõlmas nii täielikku (Ph+ rakke ei avastatud) kui ka osalist (1% kuni 35% Ph+ rakke) tsütogeneetilist ravivastust.</p> <p><sup>b</sup> Mõõdetud perifeersest verest. Määratletud BCR-ABL <math>\leq 0,1\%</math> osakaaluna ABL-transkriptidest rahvusvahelisel skaalal (IS) (s.t <math>\leq 0,1\%</math> BCR-ABL<sup>IS</sup>; patsientidel peab olema b2a2/b3a2 (p210) transkript) perifeerses veres, mõõdetuna kvantitatiivse pöördtranskriptaasi ja polümeraasahela reaktsioonina (qRT PCR).</p>			

Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel, kes olid saanud varem vähem raviskeeme türosiinkinaasi inhibiitoritega, saavutati kõrgemad tsütogeneetilised, hematoloogilised ja molekulaarsed ravivastused. Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest, keda oli varem ravitud ühe, kahe või kolme türosiinkinaasi inhibiitorite raviskeemiga, saavutati Iclusig-raviga vastavalt oluline tsütogeneetiline ravivastus 81% (13/16), 61% (65/105) ja 46% (66/143).

Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest, kellel ei olnud uuringusse kaasamisel mutatsiooni avastatud, saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus 46% (63/136).

Iga BCR-ABL mutatsiooni puhul, mida avastati uuringusse kaasamisel mitmel kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsiendil, saavutati Iclusig-raviga oluline tsütogeneetiline ravivastus.

Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus, oli mediaanaeg olulise tsütogeneetilise ravivastuse saavutamiseni 84 päeva (vahemik: 49 kuni 334 päeva) ja olulise molekulaarse ravivastuse saavutanud patsientidel oli mediaanaeg olulise molekulaarse ravivastuse saavutamiseni 167 päeva (vahemik: 55 kuni 421 päeva). Uuendatud teatamise ajal, mil kõikide uuringus osalevate patsientide järelkontrolli minimaalne kestus oli 27 kuud, ei olnud olulise tsütogeneetilise ravivastuse ja olulise molekulaarse ravivastuse mediaanseid kestusi saavutatud. Kaplani-Meieri hinnangute põhjal püsib 87% (95% usaldusvahemik: [78%–92%]) kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest (ravi kestuse mediaan: 866 päeva), kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus, ja 66% (95% usaldusvahemik: [55%–75%]) kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest, kellel saavutati oluline molekulaarne ravivastus, see ravivastus prognooside kohaselt 24 kuud.

**Tabel 7 Iclusig'i efektiivsus resistentsuse või talumatusega kaugelearenenud faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel**

	Aktseleeratsioonifaasis krooniline müeloidne leukeemia			Blastses faasis krooniline müeloidne leukeemia		
	Kokku (N = 83)	Resistentsus või talumatus		Kokku (N = 62)	Resistentsus või talumatus	
		Resistentsuse / talumatusse kohort (N = 65)	T3151 kohort (N = 18)		Resistentsuse / talumatusse kohort (N = 38)	T3151 kohort (N = 24)
<b>Hematoloogilise ravivastuse esinemissagedus</b>						
oluline <sup>a</sup> % (95% usaldusvahemik)	58% (47–69)	60% (47–72)	50% (26–74)	31% (20–44)	32% (18–49)	29% (13–51)
täielik <sup>b</sup> % (95% usaldusvahemik)	47% (36–58)	46% (34–49)	50% (26–74)	21% (12–33)	24% (11–40)	17% (5–37)
<b>Oluline tsütogeneetiline ravivastus<sup>c</sup></b> % (95% usaldusvahemik)	39% (28–50)	34% (23–47)	56% (31–79)	23% (13–35)	18% (8–34)	29% (13–51)

<sup>a</sup> Aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga kohortides oli esmane tulemusnäitaja oluline hematoloogiline ravivastus, mis hõlmab täielikku hematoloogilist ravivastust ja leukeemia puudumist.

<sup>b</sup> Täielik hematoloogiline ravivastus: leukotsüütide arv  $\leq$  ravisutuse normaalse taseme ülempiir, neutrofiilide absoluutarv  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , trombotsüütide arv  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , blastide ja promüelotsüütide puudumine perifeerses veres, luuüdi blastide tase  $\leq 5\%$ ,  $< 5\%$  müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile  $< 5\%$  perifeerses veres, ekstramedullaarse kaasatuseta (sealhulgas hepato- või splenomegalia puudumine).

<sup>c</sup> Oluline tsütogeneetiline ravivastus hõlmab nii täielikku (Ph+ rakke ei avastatud) kui ka osalist (1% kuni 35% Ph+ rakke) tsütogeneetilist ravivastust.



**Tabel 8 Iclusig'i efektiivsus resistentsuse või talumatusega Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel**

	Kokku (N = 32)	Resistentsus või talumatus	
		Resistentsuse / talumatuse kohort (N = 10)	T315I kohort (N = 22)
<b>Hematoloogilise ravivastuse esinemissagedus</b>			
oluline <sup>a</sup> % (95% usaldusvahemik)	41% (24–59)	50% (19–81)	36% (17–59)
täielik <sup>b</sup> % (95% usaldusvahemik)	34% (19–53)	40% (12–73)	32% (14–55)
<b>Oluline tsütogeneetiline ravivastus<sup>c</sup></b> % (95% usaldusvahemik)	47% (29–65)	60% (26–88)	41% (21–64)
<p><sup>a</sup> Aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga kohortides oli esmane tulemusnäitaja oluline hematoloogiline ravivastus, mis hõlmab täielikku hematoloogilist ravivastust ja leukeemia puudumist.</p> <p><sup>b</sup> Täielik hematoloogiline ravivastus: leukotsüütide arv <math>\leq</math> ravisutuse normaalse taseme ülempiir, neutrofiilide absoluutarv <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math>, trombotsüütide arv <math>\geq 100\,000/\text{mm}^3</math>, blastide ja promüelotsüütide puudumine perifeerses veres, luuüdi blastide tase <math>\leq 5\%</math>, <math>&lt; 5\%</math> müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile <math>&lt; 5\%</math> perifeerses veres, ekstramedullaarse kaasatuseta (sealhulgas hepato- või splenomegalia puudumine).</p> <p><sup>c</sup> Oluline tsütogeneetiline ravivastus hõlmab nii täielikku (Ph+ rakke ei avastatud) kui ka osalist (1% kuni 35% Ph+ rakke) tsütogeneetilist ravivastust.</p>			

Mediaanaeg olulise hematoloogilise ravivastuse tekkimiseni aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga, blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel oli vastavalt 21 päeva (vahemik: 12 kuni 176 päeva), 29 päeva (vahemik: 12 kuni 113 päeva) ja 20 päeva (vahemik: 11 kuni 168 päeva). Uuendatud teatamise ajal, mil kõikide uuringus osalevate patsientide järelkontrolli minimaalne kestus oli 27 kuud, oli olulise hematoloogilise ravivastuse kestuse hinnanguline mediaan aktseleeratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga (ravi kestuse mediaan: 590 päeva), blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga (ravi kestuse mediaan: 89 päeva) ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga (ravi kestuse mediaan: 81 päeva) patsientidel oli vastavalt 13,1 kuud (vahemik: 1,2 kuni 35,8+ kuud), 6,1 kuud (vahemik: 1,8 kuni 31,8+ kuud) ja 3,3 kuud (vahemik: 1,8 kuni 13,0+ kuud).

Kõikide II faasi uuringu patsientide puhul näitas annuse intensiivsuse ja ohutuse vaheline suhe  $\geq 3$ . astme kõrvaltoimete (südamepuudulikkus, arteriaalne tromboos, hüpertensioon, trombotsütopeenia, pankreatiit, neutropeenia, lööve, ALAT taseme tõus, ASAT taseme tõus, lipaaside taseme tõus, müelosupressioon) olulist suurenemist annusevahemikus 15 kuni 45 mg üks kord ööpäevas.

II faasi uuringu annuse intensiivsuse ja ohutuse vahelise suhte analüüsi tulemusena järeldati, et pärast ühismuutujate suhtes korrigeerimist on annuse üldine intensiivsus veresoonte sulguse riski suurenemisega oluliselt seotud, riskisuhtega ligikaudu 1,6 iga 15 mg võrra suurenemise kohta. Peale selle näitavad I faasi uuringu patsientide andmete logistilised regressioonanalüüsid süsteemse kontsentratsiooni (AUC) seost arteriaalse tromboosi nähtude tekkimisega. Seetõttu vähendab annuse vähendamine eeldatavalt veresoonte sulguse nähte, kuid analüüsi kohaselt võib suuremate annuste mõju ülekandumise efekti tõttu kuluda annuse vähenemise mõju avaldumiseni riski vähenemisenähtu.

kuud. Muud ühismuutujad selles analüüsis, mis näitavad statistiliselt olulist seost veresoonte sulguse nähtudega, on varem esinenud isheemia ning vanus.

#### Annuse vähendamine kroonilises faasis KML-iga patsientidel

II faasi uuringus soovitati kõrvaltoimete tekkimisel annust vähendada; peale selle kehtestati 2013. aasta oktoobris selles uuringus uued soovituselised annuse perspektiivseks vähendamiseks kõrvaltoimete puudumisel kõikidel kroonilises faasis KML-iga patsientidel, et vähendada veresoonte sulgusega seotud nähtude riski.

#### *Ohutus*

II faasi uuringus saavutati 87 kroonilises faasis KML-iga patsiendil oluline tsütogeneetiline ravivastus annusega 45 mg, 45 kroonilises faasis KML-iga patsiendil saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus pärast annuse vähendamist 30 mg-ni, põhiliselt kõrvaltoimete tõttu.

Veresoonte sulguse nähte esines 44 patsiendil neist 132-st. Enamik neist nähtudest tekkis annuse korral, millega patsiendil saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus; pärast annuse vähendamist tekkis nähte vähem.

**Tabel 9 Veresoonte sulgusega seotud esmased kõrvalnähud kroonilises faasis KML-iga patsientidel, kes saavutasid olulise tsütogeneetilise ravivastuse annusega 45 mg või 30 mg (andmed 7. aprilli 2014. aasta seisuga)**

	Kõige hilisem annus esmase veresoonte sulgusega seotud nähu tekkimisel		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>Oluline tsütogeneetiline ravivastus saavutatud annusega 45 mg (N = 87)</b>	19	6	0
<b>Oluline tsütogeneetiline ravivastus saavutatud annusega 30 mg (N = 45)</b>	1	13	5

#### *Efektiivsus*

II faasi uuringu esialgsed andmed on saadaval ravivastuse (oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus) püsimise kohta kõikidel kroonilises faasis KML-iga patsientidel, kellel mingil põhjusel annust vähendati. Tabelis 10 on need andmed näidatud patsientide kohta, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus annusega 45 mg; sarnased andmed on saadaval patsientide kohta, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus annusega 30 mg.

Enamikul patsientidel, kellel annust vähendati, püsis ravivastus (oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus) praegu saadaoleva järelkontrolli vältel. Enamikul patsientidel, kellel vähendati annust lõpuks 15 mg-ni, oli algul vähendatud annust mingiks perioodiks 30 mg-ni. Osal patsientidest annust üldse ei vähendatud, lähtudes individuaalsest kasu-riski hindamisest.

Ametlike soovituseliseks annuse vähendamiseks riskide minimeerimise strateegiana kõrvaltoime puudumisel ravivastuse säilitamisega on vaja täiendavaid andmeid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

**Tabel 10 Ravivastuse säilitamine kroonilises faasis KML-iga patsientidel, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus või oluline molekulaarne ravivastus annusega 45 mg (andmed 7. aprilli 2014. aasta seisuga)**

	Oluline tsütogeneetiline ravivastus saavutatud annusega 45 mg (N = 87)		Oluline molekulaarne ravivastus saavutatud annusega 45 mg (N = 63)	
	Patsientide arv	Oluline tsütogeneetiline ravivastus püsis	Patsientide arv	Oluline molekulaarne ravivastus püsis
<b>Annust ei vähendatud</b>	23	18 (78%)	18	11 (61%)
<b>Annust vähendati ainult 30 mg-ni</b>	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90-päevane vähendamine 30 mg-ni	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180-päevane vähendamine 30 mg-ni	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360-päevane vähendamine 30 mg-ni	5	4 (80%)	2	1 (50%)
<b>Annuse kõik vähendamised 15 mg-ni</b>	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90-päevane vähendamine 15 mg-ni	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180-päevane vähendamine 15 mg-ni	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360-päevane vähendamine 15 mg-ni	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Iclusig'i leukeemiavastast aktiivsust hinnati ka I faasi eskaleeritava annusega uuringus, milles osales 65 kroonilise müeloidse leukeemiaga ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsienti; uuring ei ole veel lõppenud. 43 kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsiendist 31 patsiendil saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus järelkontrolli kestuse mediaan 25,3 kuud (vahemik: 1,7 kuni 38,4 kuud). Teatamise ajal oli 25 kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsiendil tekkinud oluline tsütogeneetiline ravivastus (olulise tsütogeneetilise ravivastuse mediaanset kestust ei olnud saavutatud).

#### Südame elektrofüsioloogia

Iclusig'i potentsiaalset QT-intervalli pikendavat toimet hinnati 39 leukeemiaga patsiendil, kellele manustati 30 mg, 45 mg või 60 mg Iclusig'i üks kord päevas. EKG-de seeriad kolme kordusega tehti ravi algul ja püsikontsentratsioonide saavutamisel ponatiniibi toime hindamiseks QT-intervallidele. Uuringus ei leitud keskmise QTc-intervalli (s.t > 20 ms) kliiniliselt olulisi muutusi ravieelse tasemega võrreldes. Ka farmakokineetilised/farmakodünaamilised mudelid ei näita plasmakontsentratsiooni ja toime vahelist seost, sest hinnanguline QTcF keskmine muutus  $C_{max}$ -i korral 60 mg rühmas oli -6,4 ms (usaldusvahemiku ülemine piir -0,9 ms).

#### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Iclusig'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste alarühma kohta vanuses sünnist kuni 1 aastani kroonilise müeloidse leukeemia ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemia näidustuse korral. Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Iclusig'iga läbi viidud uuringute tulemused lastel vanuses sünnist kuni 1 aastani kroonilise müeloidse leukeemia ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemia näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Ponatiniiibi maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati ligikaudu 4 tunni möödumisel suukaudsest manustamisest. Patsientidel hinnatud kliiniliselt asjakohases annusevahemikus (15 mg kuni 60 mg) suurenesid nii  $C_{max}$  kui ka AUC ponatiniiibi annusega proportsionaalselt. Ponatiniiibi 45 mg päevas manustamisel saavutati püsikontsentratsioonil  $C_{max}$  ja  $AUC_{(0-\tau)}$  geomeetriselised keskmised (CV%) vastavalt 77 ng/ml (50%) ja 1296 ng•h/ml (48%). Ponatiniiibi plasmakontsentratsioonid ( $C_{max}$  ja AUC) pärast suure või vähese rasvasisaldusega toidukorda ei olnud erinevad võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Iclusig'i võib võtta koos toiduga või ilma. Iclusig'i samaaegsel manustamisel maomahla eritumise tugevatoimelise inhibiitoriga vähenes vähesel määral ponatiniiibi  $C_{max}$  ilma  $AUC_{0-\infty}$  vähenemiseta.

### Jaotumine

Ponatiniiib seondub *in vitro* aktiivselt (> 99%) plasmavalkudega. Ponatiniiibi vere/plasma kontsentratsioonide suhe on 0,96. Ibuprofeeni, nifedipiini, propranolooli, salitsüülhappe või varfariini samaaegsel manustamisel ponatiniiibi välja ei tõrjuta. Annuste 45 mg päevas korral on hinnangulise jaotusruumala geomeetrisel keskmise (CV%) püsikontsentratsioonil 1101 l (94%), mis näitab ponatiniiibi ulatuslikku jaotumist ekstravaskulaarses ruumis. *In vitro* uuringute tulemuste kohaselt ei ole ponatiniiib P-gp ja rinnavähi resistentse valgu BCRP substraat või on nende nõrk substraat. Ponatiniiib ei ole inimese orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide OATP1B1, OATP1B3 ega orgaaniliste kationide transporteri OCT-1 substraat.

### Biotransformatsioon

Ponatiniiibi metaboliseerivad inaktiivseks karboksüülhappeks esteraasid ja/või amidaasid ning see metaboliseerub CYP3A4 toimel N-desmetüülmetaboliidiks, mille aktiivsus on ponatiniiibist 4 korda väiksem. Karboksüülhappe ja N-desmetüülmetaboliit moodustavad vastavalt 58% ja 2% ponatiniiibi tasemest vereringes.

Terapeutilistel seerumikontsentratsioonidel ei inhibeerinud ponatiniiib OATP1B1 ega OATP1B3, OCT1 ega OCT2, orgaaniliste anioonide transportereid OAT1 ega OAT3, ega sapisoolade väljavoolu pumpa BSEP *in vitro*. Seetõttu on ravimite kliiniliste koostoimete tekkimine nende transporterite inhibeerimise tulemusena ponatiniiibi vahendusel ebatõenäoline. *In vitro* uuringute kohaselt on ravimite kliiniliste koostoimete tekkimine CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A või CYP2D6 substraatide metabolismi inhibeerimisel ponatiniiibi vahendusel ebatõenäoline.

Inimese hepatotsüütide *in vitro* uuring näitas, et ravimite kliiniliste koostoimete tekkimine CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A substraatide metabolismi indutseerimisel ponatiniiibi vahendusel on samuti ebatõenäoline.

### Eritumine

Pärast Iclusig'i ühekordseid ja korduvaid 45 mg annuseid on ponatiniiibi eritumise lõplik poolväärtusaeg 22 tundi ja püsikontsentratsioon saavutatakse tavaliselt pärast 1-nädalast pidevat annustamist. Üks kord päevas manustatavate annustega suurenevad ponatiniiibi kontsentratsioonid vereplasmas esimesest annusest kuni püsikontsentratsioonini ligikaudu 1,5-kordselt. Kuigi ponatiniiibi plasmakontsentratsioonid tõusid pideval annustamisel püsikontsentratsioonide tasemeni, toimub populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt suukaudse kliirensi piiratud tõus pideva annustamise kahel esimesel nädalal, mida ei loeta kliiniliselt asjakohaseks. Ponatiniiib eritub põhiliselt väljaheitega. Pärast [<sup>14</sup>C]-märgistusega ponatiniiibi ühekordset suukaudset annust väljub ligikaudu 87% radioaktiivsest annusest väljaheitega ja ligikaudu 5% uriiniga. Ponatiniiib muutumatul kujul moodustas väljaheites ja uriinis vastavalt 24% ja < 1% manustatud annusest ja ülejäänud osa annusest moodustasid metaboliidid.

### Neerufunktsiooni kahjustus

Iclusig'i kasutamist neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Kuigi eritumine neerude kaudu ei ole ponatiniiibi põhiline eritumistee, ei ole mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustuse võimalik mõju eritumisele maksa kaudu kindlaks määratud (vt lõik 4.2).

### Maksafunktsiooni kahjustus

Ponatiiniibi ühekordne annus 30 mg manustati kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele ja normaalse maksafunktsiooniga tervetele vabatahtlikele. Ponatiiniibi  $C_{\max}$  oli kerge maksakahjustusega patsientidel ja normaalse maksafunktsiooniga tervetel vabatahtlikel võrreldav. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel olid ponatiiniibi  $C_{\max}$  ja  $AUC_{0-\infty}$  madalamad ja ponatiiniibi vereplasmast eritumise poolväärtusaeg pikemad, kuid mitte kliiniliselt oluliselt erinevad võrreldes normaalse maksafunktsiooniga tervete vabatahtlikega.

Eri raskusastmetega maksakahjustusega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga tervete vabatahtlikega olulisi erinevusi ponatiiniibi farmakokineetikas ei täheldatud. Iclusig'i algannuse vähendamine maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Ponatiiniibi farmakokineetikat mõjutavad tegurid

Soo, vanuse, rassi ega kehakaalu mõju hindamiseks ponatiiniibi farmakokineetikale ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Ponatiiniidi kohta tehtud populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et vanus mõjutab ponatiiniibi kliirensit. Ponatiiniibi farmakokineetika varieerumist ei olnud võimalik soo, rassi ja kehakaalu põhjal seletada.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Iclusig'i kasutamist on hinnatud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse ja valgustoksilisuse uuringutes.

Ponatiiniibil ei olnud genotoksilisi omadusi selle hindamisel standardsetes *in vitro* ja *in vivo* süsteemides.

Järgnevalt kirjeldatud kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised.

Rottide ja *Cynomolgus*-makaakide korduvtoksilisuse uuringutes täheldati lümfoidorganite depletsiooni. Need toimed olid pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Rottide korduvtoksilisuse uuringutes esines füüseses kondrotsüütide hüper-/hüpoplastilisi muutusi.

Rottidel leiti pärast korduvaid annuseid eesnaha ja kliitori näärmete põletikulisi muutusi, millega kaasnes neutrofiilide, monotsüütide, eosinofiilide ja fibrinogeeni tasemete tõus.

*Cynomolgus*-makaakide toksilisuse uuringus täheldati nahamuutusi koorikute, hüperkeratoosi või erütemina. Rottide toksilisuse uuringus täheldati kuiva nahaketendust.

Rottide uuringus täheldati 5 ja 10 mg/kg ponatiiniibiga ravitud loomadel difuusset sarvkesta turset koos neutrofiilirakkude infiltratsiooniga ja läätse epiteeli hüperplastilisi muutusi, mis viitasid kergele valgustoksilisuse reaktsioonile.

*Cynomolgus*-makaakidel, keda raviti ühekordse annuse toksilisuse uuringus annustega 5 ja 45 mg/kg ja 4-nädalases korduvtoksilisuse uuringus annustega 1, 2,5 ja 5 mg/kg, esines süstoolseid südamekahinaid ilma vastavate makroskoopiliste või mikroskoopiliste leidudeta. Selle leiu kliiniline asjakohasus ei ole teada.

*Cynomolgus*-makaakidel täheldati *Cynomolgus*-makaakide 4-nädalases korduvtoksilisuse uuringus kilpnäärme folliikulite atroofiat, millega enamasti kaasnes T3-tasemete vähenemine ja kalduvus TSH-tasemete tõusule.

*Cynomolgus*-makaakide korduvtoksilisuse uuringus täheldati 5 mg/kg ponatiniibiga ravitud loomadel ponatiniibiga seotud mikroskoopilisi leide munasarjades (folliikulite suurenenud atreesia) ja munandites (sugurakkude minimaalne degenerereerumine).

Rottide farmakoloogilise ohutuse uuringutes suurendas ponatiniib annustes 3, 10 ja 30 mg/kg uriinieritust ja elektrolüütide eritumist ja põhjustas mao tühjenemise vähenemist.

Rottidel täheldati emasloomale toksilistes annustes toksilisust embrüol ja lootel implantatsioonijärgsete kadudena, loote kehamassi vähenemisena ja mitmete muutustena pehmetes kudedes ja luustikus. Loodetel täheldati mitmeid muutusi pehmetes kudedes ja luustikus ka emasloomale mittetoksilistes annustes.

Noortel rottidel täheldati annusega 3 mg/kg päevas ravitud loomadel põletikulistest toimetest põhjustatud suremust ning annuste 0,75, 1,5 ja 3 mg/kg päevas kasutamisel võõrutuseelsel ja varajasel võõrutusjärgsel ravietapil kaaluiibe vähenemist. Ponatiniib ei kahjustanud noorloomade toksilisuse uuringus tähtsaid arenguparameetreid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

laktoosmonohüdraat  
mikrokristalliline tselluloos  
naatriumtärklisglükolaat  
kolloidne veevaba ränidioksiid  
magneesiumstearaat

#### Tableti kate

talk  
makrogool 4000  
polüvinüülalkohol  
titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Pudel sisaldab üht molekulaarsõel-kuivatusaine õhukindlalt suletud pakikest. Hoida kuivatusaine pakike pudelis.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kõrgtihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, keeratava korgiga, sisaldavad 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti koos ühe molekulaarsõel-kuivatusaine plastpakikesega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Hävitamine:

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

### Käsitlemine:

Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei neelaks alla pudelis sisalduvat kuivatusaine pakikest.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01/07/2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Haupt Pharma - AMAREG GmbH  
Donaustauer Strasse 378  
D-93055 Regensburg  
Saksamaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada 24. novembriks 2014.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja lepib iga liikmesriigi pädeva ametiasutusega kokku teavitusprogrammi vormi ja sisu, sealhulgas teavitamisvahendid, teabe levitamiskiisid ja programmi muud aspektid.

Teavitusprogrammi eesmärk on anda teavet, mis aitab selgitada välja patsiente, kellele ravi sobib, saada aru, kuidas ponatiniibi tuleb ohutult kasutada, patsientidel tekkivaid riske ja olulisi kõrvaltoimeid, mille puhul on soovitatav patsienti jälgida ja annust kohandada.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus ICLUSIG'i turustatakse, varustatakse kõik arstid, kes eeldatavalt hakkavad Iclusig'i välja kirjutama, tervishoiutöötaja brošüüriga.

Tervishoiutöötaja brošüüri põhielemendid:

- Enne ravi alustamist ponatiniibiga riskide hindamise tähtsus.
- Kätesaadavad andmed annuse seose kohta veresoonte sulguse nähtude riskiga. Tegurid, mida tuleb võtta arvesse annuse vähendamise kaalumisel kõrvaltoime puudumisel kroonilises faasis KML-iga patsientidel, kellel on saavutatud oluline tsütogeneetiline ravivastus. Annuse vähendamisel on soovitatav ravivastust hoolikalt jälgida.
- Soovitus kaaluda ponatiniibravi lõpetamist, kui 3 kuu (90 päeva) jooksul ei ole täielikku hematoloogilist ravivastust tekkinud.
- Teave ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldatud tähtsate kõrvaltoimete kohta, mille puhul on soovitatav patsienti jälgida ja/või annust kohandada: pankreatiit, amülaasi ja lipaasi tasemete tõus, müelosupressioon, maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekalded, verejooksud, südamepuudulikkus / vasaku vatsakese funktsioonihäire, veresoonte sulguse nähud ja hüpertensioon.
- Juhised kõrvaltoimete raviks, mis põhinevad jälgimisel ja annuse muutmisel või ravi lõpetamisel.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Iclusig'i optimaalse algannuse kindlaksmääramiseks ning Iclusig'i ohutuse ja efektiivsuse iseloomustamiseks annuse vähendamisel pärast olulise tsütogeneetilise ravivastuse saavutamist kroonilises faasis KML-iga patsientidel peab müügiloa hoidja viima läbi annusevahemiku uuringu ja esitama selle tulemused.	Juuni 2019

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKENDI JA PUDELI ETIKETT

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iclusig 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Ponatiinib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg ponatiiniibi (vesinikkloriidina).

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 tabletti  
180 tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Välispakend:  
Pudelis sisalduvat kuivatusaine pakikest ei tohi alla neelata.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/839/001 60 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/13/839/002 180 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Välispakend:  
Iclusig 15 mg

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKENDI JA PUDELI ETIKETT

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iclusig 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Ponatiinib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg ponatiinibi (vesinikkloriidina).

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti  
90 tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Välispakend:  
Pudelis sisalduvat kuivatusaine pakikest ei tohi alla neelata.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/839/003 30 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/13/839/004 90 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Välispakend:  
Iclusig 45 mg



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Iclusig 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid Iclusig 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid Ponatiniiib

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Iclusig ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Iclusig'i võtmist
3. Kuidas Iclusig'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Iclusig'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Iclusig ja milleks seda kasutatakse

Iclusig'i **kasutatakse** järgmiste **leukeemia** vormide **raviks** täiskasvanutel, kellele ravi muude ravimitega enam ei toimi või kellel on teatav geneetiline eripära T315I-mutatsiooni näol:

- krooniline müeloidne leukeemia (KML): verevähk, mille puhul on veres ja luuüdis (kus moodustuvad vererakud) liiga palju ebanormaalseid valgeliblesid
- Philadelphia-kromosoom-positiivne äge lümfoblastne leukeemia (Ph+ALL): leukeemia vorm, mille korral veres ja luuüdis, kus toimub vereloome, on liiga palju ebaküpseid valgeliblesid. Selle leukeemia vormi puhul on osa DNA-st (geneetiline materjal) ümber paigutunud ja moodustanud ebanormaalse kromosoomi, mida nimetatakse Philadelphia kromosoomiks.

Iclusig kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse türosiinkinaasi inhibiitoriteks. KLM ja Ph+ALL patsientidel annavad DNA muutused kehale signaali toota ebanormaalseid vere valgeliblesid. Iclusig blokeerib selle signaali, peatades sellega nende rakkude tootmise.

#### 2. Mida on vaja teada enne Iclusig'i võtmist

##### Ärge võtke Iclusig'i

- kui olete ponatiniiibi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletu lõigus 6) suhtes **allergiline**.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Iclusig'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on maksa või pankrease häire või halvenenud neerufunktsioon. Arst võib pidada vajalikuks võtta kasutusele täiendavaid ettevaatusabinõusid.
- kui olete kuritarvitanud alkoholi

- kui teil on esinenud südameinfarkti või insulti
- kui teil on olnud veresoontes trombe
- südamehäired, sealhulgas südamepuudulikkus, südame rütmihäired ja QT-intervalli pikenemine
- kõrge vererõhk
- kui teil on esinenud veritsemishäireid

Arst teeb teile:

- südame funktsiooni ja teie arterite ja veenide seisundi hindamise
- täisvereanalüüsi  
Seda korratakse ravi algul ravi esimese 3 kuu jooksul iga 2 nädala järel. Seejärel tehakse see analüüs üks kord kuus või arsti määratud sagedusega.
- analüüsid seerumi valgu lipaasi taseme kontrollimiseks  
Seerumi valgu lipaasi taset kontrollitakse esimese 2 kuu jooksul iga 2 nädala järel ja seejärel perioodiliselt. Lipaasitaseme tõusu korral võib osutada vajalikuks ravi katkestada või annust vähendada.
- maksaanalüüsid  
Maksafunktsiooni analüüse tehakse perioodiliselt arsti määratud sagedusega.

### Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit kuni 18 aasta vanustele lastele, sest laste kohta andmed puuduvad.

### Muud ravimid ja Iclusig

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Järgmised ravimid võivad Iclusig'i mõjutada või Iclusig võib neid mõjutada:

- **ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool:** seeninfektsioonide ravimid;
- **indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir:** HIV-infektsiooni ravimid;
- **klaritromütsiin, telitromütsiin, troleandomütsiin:** bakteriaalsete infektsioonide ravimid;
- **nefasodoon:** depressiooniravim;
- **naistepuna:** taimne depressiooniravim;
- **karbamasepiin:** epilepsia, eufooria/depressiooni astmete ja teatavate valuseisundite ravim;
- **fenobarbitaal, fenütoiin:** epilepsiaravimid;
- **rifabutiin, rifampitsiin:** tuberkuloosi või teatavate muude infektsioonide ravimid;
- **digoksiin:** südamenõrkuse ravim;
- **dabigatraan:** trombide teket ennetav ravim;
- **kolhitsiin:** podagrahoogude ravim;
- **pravastatiin, rosuvastatiin:** kolesteroolitaset alandavad ravimid;
- **metotreksaat:** raske liigesepõletiku (reumatoidartriidi), vähi ja nahahaiguse psoriaasi ravim;
- **sulfasalasiin:** raske sooltepõletiku ja reumaatilise liigesepõletiku ravim.

### Iclusig koos toidu ja joogiga

Vältige greipi sisaldavaid tooteid, nt greibimahla.

### Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- **Meeste ja naiste nõustamine rasestumisvastaste vahendite kasutamise suhtes**  
Iclusig'iga ravitavad fertiilses eas **naised** peavad rasestumisest hoiduma. Iclusig'iga ravitavatel **meestel** on soovitatav mitte eostada last ravi ajal. Ravi ajal tuleb kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit.  
Kasutage Iclusig'i raseduse ajal **vaid sel juhul, kui teie arst peab seda hädavajalikuks**, sest sellega kaasnevad võimalikud riskid sündimata lapsele.
- **Imetamine**  
Iclusig-ravi ajaks katkestage imetamine. Ei ole teada, kas Iclusig eritub rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Olge auto juhtimisel ja masinatega töötamisel eriti ettevaatlik, sest Iclusig'i kasutavatel patsientidel võivad tekkida nägemishäired, pearinglus, unisus ja väsimus.

### **Iclusig sisaldab laktoosi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu piimasuhkrut (laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

## **3. Kuidas Iclusig'i võtta**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Iclusig-ravi peab määrama leukeemia ravis kogenud arst.

Iclusig'i turustatakse:

- 45 mg õhukese polümeerikattega tabletina soovitatava annuse võtmiseks;
- 15 mg õhukese polümeerikattega tabletina, mis võimaldab annust kohandada.

**Soovitatav algannus on** üks 45 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas.

**Arst võib** teie annust **vähendada** või Iclusig-ravi ajutiselt katkestada järgmistel juhtudel:

- vere valgeliblede neutrofiilide arv on vähenenud;
- vere trombotsüütide arv on vähenenud;
- on tekkinud verd mittemõjutav raske kõrvaltoime
  - kõhunäärmepõletik;
  - seerumi valkude lipaasi või amülaasi taseme tõus.
- teil on tekkinud südame või veresoonte häired.

Pärast nähu kadumist või leevenemist võib Iclusig'i kasutamist uuesti alustada sama või vähendatud annusega. Teie arst võib teie ravivastust regulaarsete intervallidega hinnata.

### **Kasutamiskiis**

Neelake tablett tervelt alla koos klaasi veega. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Ärge tablette purustage ega lahustage.

Pudelis sisalduvat kuivatusaine pakikest ei tohi alla neelata.

### **Kasutamise kestus**

Võtke Iclusig'i kindlasti iga päev nii kaua, kui arst on seda määranud. Ravi on pikaajaline.

## **Kui te võtate Iclusig'i rohkem kui ette nähtud**

Sel juhul pidage kohe nõu arstiga.

## **Kui te unustate Iclusig'i võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Järgmine annus võtke tavalisel ajal.

## **Kui te lõpetate Iclusig'i võtmise**

Ärge lõpetage ilma arsti loata Iclusig'i võtmist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

65-aastastel ja vanematel patsientidel tekib kõrvaltoimeid tõenäolisemalt.

### **Ükskõik millise järgmise tõsise kõrvaltoime tekkimisel pöörduge kohe arsti poole.**

Vereanalüüside kõrvalekallete korral tuleb kohe pöörduda arsti poole.

#### **Tõsised kõrvaltoimed (sage: esinevad 1–10 kasutajal 100st):**

- kõhunäärmepeõletik. Kõhunäärmepeõletiku tekkimisel teatage sellest kohe oma arstile. Sümptomiteks on tugev valu kõhu ja selja piirkonnas.
- palavik, sageli koos muude infektsiooninähtudega valgeliblede arvu vähenemise tõttu
- südameinfarkt
- muutused vereanalüüsides:
  - vere punaliblede arvu vähenemine (sümptomiteks on: nõrkus, pearinglus, kurnatus)
  - trombotsüütide arvu vähenemine (sümptomiteks on: suurenenud soodumus verejooksude või verevalumite tekkimisele)
  - neutrofiilideks nimetatavate vere valgeliblede arvu vähenemine (sümptomiteks on: suurenenud soodumus infektsioonide tekkeks)
  - seerumi valgu, mida teatakse lipaasina, taseme tõus
- südame rütmihäire, ebanormaalne pulss
- südamepuudulikkus (sümptomiteks on: nõrkus, kurnatus, jalgade turse)
- hingamisraskused
- kõhulahtisus
- süvaveeni tromb, äkki tekkiv veeniummistus, kopsu veresoone tromb (sümptomiteks on: kuumahood, õhetus, näopunetus, hingamisraskus)
- insult (sümptomiteks on: kõne- või liikumisraskused, unisus, migreen, tundlikkuse häired)
- vereringehäired (sümptomiteks on: sääрте või käsivarte valu, käe- või jalalabade külmus)
- suurenenud soodumus verejooksude või verevalumite tekkimisele

**Muud** võimalikud kõrvaltoimed, mis võivad tekkida järgmiste esinemissagedustega, on:

#### **Väga sagedad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 1 kasutajal 10st):**

- ülemiste hingamisteede infektsioon
- isu vähenemine
- unetus
- peavalu, pearinglus

- kõrge vererõhk
- köha
- kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, iiveldus
- mitme maksaensüümi taseme tõus veres:
  - alaniinaminotransferaas
  - aspartaataminotransferaas
- lööve, nahakuivus
- luu-, liigese-, selja-, käe- või jalavalu, lihasspasmid
- väsimus, vedeliku kogunemine kättesse ja/või jalgadesse, palavik, valu

**Sagedad kõrvaltoimed** (esinevad 1–10 kasutajal 100st):

- kopsuinfektsioon, vereinfektsioon, juuksenäpsooletik
- vedelikupeetus
- dehüdratsioon
- vere madal kaltsiumi-, fosfaadi- või kaaliumitase
- vere glükoositaseme või kusi happetaseme tõus, kõrge vererasvade triglütseriidide tase
- kehakaalulangus
- miniinsult, ajuinfarkt
- käte ja/või jalgade närvihäired (põhjustavad sageli käte või jalgade tuimust ja valu)
- letargia, migreen
- puuetundlikkuse või tundlikkuse suurenemine või vähenemine, tundlikkusehäired, näiteks torkimis-, kipitus- või kihelustunne
- ähmane nägemine, silmade kuivus
- silmalaugude või silmaümbruse kudede turse ülemäärase vedelikusisalduse tõttu
- ebamugav surve, täistunne, pigistus või valu rindkere keskel (stenokardia)
- südamepekslemine
- kõndimisel või kehalise koormuse ajal ühes või mõlemas jalas valu, mis kaob pärast mõneminutilist puhkust
- kuumahood, õhetus
- vedelik rindkeres (võib põhjustada hingamisraskust), ninaverejooks, raskused hääle tekitamisel, kõrge vererõhk kopsudes
- maksa ja kõhunäärme ensüümide taseme tõus veres:
  - amülaas
  - aluseline fosfataas
  - gamma-glutamüültransferaas
- kõrvetised maomahla tagasivoolu tõttu, suupõletik, kõhu paisumine või ebamugavustunne kõhupiirkonnas või seedehäire, suukuivus
- bilirubiini (verepigmenti kollane laguprodukt) taseme tõus veres
- lihas-, luustiku-, kaela- või rindkerevalu
- nahalööve, kihelus, naha koorumine, punetus, verevalumid, nahavalu, juuste väljalangemine
- liigest vedelikusisaldusest põhjustatud kudede turse näos
- öine higistamine, suurenenud higistamine
- südamega mitteseotud valu rindkeres
- võimetus saada või hoida erektsiooni
- külmavärinad, gripilaadne haigus

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (esinevad 1–10 kasutajal 1000st):

- hävivate vähirakkude laguproduktidest põhjustatud ainevahetushäired
- ajuarterite ahenemine
- silmaveresoonte ummistus, nägemishäire
- südame probleemid, südamelihase veresoonte häired, valu rindkeres vasakul pool, südame vasaku kambri funktsioonihäire
- veresoonte ahenemine, vereringehäired
- põrna vereringehäired

- maoverejooks (sümptomiteks on: maovalu, veriokse)
- maksakahjustus, kollatõbi (sümptomiteks on: naha ja silmade kollaseks muutumine)

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Iclusig'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli etiketil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Pudel sisaldab üht molekulaarsõel-kuivatusaine õhukindlalt suletud plastpakikest. Hoida kuivatusaine pakike pudelis. Kuivatusaine pakikest ei tohi alla neelata.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Iclusig sisaldab**

- Toimeaine on ponatiniib.  
Üks 15 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg ponatiniibi (ponatiniibvesinikkloriidina).  
Üks 45 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg ponatiniibi (ponatiniibvesinikkloriidina).
- Teised koostisained on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, talk, makrogool 4000, polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171).

### **Kuidas Iclusig välja näeb ja pakendi sisu**

Iclusig'i õhukese polümeerikattega tabletid on valged, ümmargused ja kumera ülemise ja alumise küljega.

Iclusig 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ligikaudu 6 mm diameetriga tabletid, mille ühel küljel on "A5".

Iclusig 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ligikaudu 9 mm diameetriga tabletid, mille ühel küljel on "AP4".

Iclusig'i turustatakse plastpudelites, millest igas on üks molekulaarsõel-kuivatusaine pakike. Pudelid on pakitud pappkarpi.

Iclusig 15 mg pudelites on kas 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Iclusig 45 mg pudelites on kas 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House

Guildford Road  
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Ühendkuningriik

**Tootja**

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Str. 378  
93055 Regensburg, Saksamaa

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.