

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iclusig 15 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää ponatinibihydrokloridia vastaten 15 mg ponatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Iclusig on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on

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

Katso kohdasta 4.2 kardiovaskulaarisen statuksen arviointi ennen hoidon aloitusta ja kohdasta 4.4 tilanteet, joissa voidaan harkita muuta hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Annostus

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

Hoitovastetta on seurattava normaalien kliinisten ohjeiden mukaan.

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

Verisuonitukostapahtumien riski lienee annoksen suuruudesta riippuvainen. Saatavilla ei ole riittävästi tietoa, jotta annoksen pienentämiseen voisi antaa varsinaisia suosituksia (ellei haittatapahtumaa ilmene), jos potilaalla on kroonisen vaiheen (CP) KML ja on saavutettu huomattava sytogeneettinen vaste (MCyR). Jos annoksen pienentämistä harkitaan, yksilöllisessä hyödyn ja riskien arvioinnissa on otettava huomioon seuraavat seikat: kardiovaskulaarinen riski, ponatinibihoidon haittavaikutukset, aika, jossa sytogeneettinen vaste saavutettiin, ja BCR-ABL-transkriptien määrä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Jos annosta pienennetään, vastetta on syytä seurata tarkasti.

Toksisten vaikutusten hallinta:

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

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

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

Myelosuppressio

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

Taulukko 1 Annoksen muutokset myelosuppression takia

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

Verisuonitukos

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

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

Haimatulehdus

Haimaan liittyvien haittavaikutusten yhteydessä suositeltavat muutokset esitetään yhteenvetona taulukossa 2.

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

Asteen 2 haimatulehdus ja/tai lipaasi-/amylaasiarvojen oireeton nousu	Jatka Iclusig-hoitoa samalla annoksella
Pelkkä asteen 3 tai 4 oireeton lipaasi-/amylaasiarvojen kohoaminen ($> 2,0 \times \text{IULN}^*$)	Ilmeneminen 45 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Iclusig-hoito ja jatka 30 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen ≤ 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) Uusiutumisen 30 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Iclusigin antaminen ja jatka 15 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen ≤ 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) Uusiutumisen 15 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Harkitse Iclusig-hoidon keskeyttämistä
Asteen 3 haimatulehdus	Ilmeneminen 45 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Iclusigin antaminen ja jatka 30 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen < 2 Uusiutumisen 30 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Iclusigin antaminen ja jatka 15 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen < 2 Uusiutumisen 15 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Harkitse Iclusig-hoidon keskeyttämistä
Asteen 4 haimatulehdus	Iclusig-hoito keskeytetään

*IULN = laitoksen viitearvon yläraja

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Iclusigin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

Potilaita on varoitettava nielemästä pullossa olevaa kuivausainepurkkia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tärkeät haittavaikutukset

Myelosuppressio

Iclusigiin liittyy vaikeaa (Yhdysvaltain National Cancer Institute -syöpäinstituutin Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteerien aste 3 tai 4) trombosytopeniaa, neutropeniaa ja anemiaa. Nämä tapahtumat ovat yleisempiä potilailla, joilla on akseleraatiovaiheen KML (AP-KML) tai blastivaiheen KML (BP-KML)/Ph+ ALL, kuin potilailla, joilla on kroonisen vaiheen KML (CP-KML). Täydellinen verenkuvaa on määritettävä 2 viikon välein ensimmäisen 3 kuukauden ajan ja sitten kuukausittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Myelosuppressio oli yleensä korjautuvaa ja se voitiin yleensä hoitaa keskeyttämällä Iclusig-hoito tilapäisesti tai alentamalla annosta (ks. kohta 4.2).

Verisuonitukos

Iclusig-hoitoa saaneilla potilailla on todettu laskimo- ja valtimotrombooseja ja tukoksia, kuten kuolemaan johtanut sydäninfarkti, aivohalvaus, suurten aivovaltimoiden ahtauma, vaikea ääreisverisuonisairaus ja kiireellisen revaskularisaation tarve. Näitä tapahtumia on ilmennyt sekä potilailla, joilla oli kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, että potilailla, joilla ei ollut tällaisia riskitekijöitä. Tapahtumia esiintyi myös 50-vuotiailla ja sitä nuoremmilla. Haittatapahtumat, joihin liittyi verisuonitukos, olivat yleisempiä vanhemmilla potilailla ja niillä, joilla oli anamneesissa iskemia, korkea verenpaine, diabetes tai hyperlipidemia.

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

Faasin 2 tutkimuksessa haittavaikutuksena ilmeni valtimo- ja laskimotukoksia 23 prosentilla potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Joillakin potilailla oli enemmän kuin yhdenlaisia tapahtumia. Haittavaikutuksena ilmeni kardiovaskulaarisia valtimotukoksia 9,6 prosentilla, aivovaltimoiden tukoksia 7,3 prosentilla ja ääreisvaltimoiden tukoksia 6,9 prosentilla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Laskimotukoksia (hoidon aikana ilmenneet tapaukset) oli 5,0 prosentilla potilaista.

Faasin 2 tutkimuksessa haittavaikutuksena ilmeni vakavia valtimo- ja laskimotukoksia 18 prosentilla potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Haittavaikutuksena ilmeni vakavia kardiovaskulaarisia valtimotukoksia 6,7 prosentilla, aivovaltimoiden tukoksia 5,6 prosentilla ja ääreisvaltimoiden tukoksia 5,1 prosentilla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Vakavia laskimotukoksia (hoidon aikana ilmenneet tapaukset) oli 4,5 prosentilla potilaista (ks. kohta 4.8).

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

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

Potilasta on seurattava tromboemolian ja verisuonitukoksen merkkien varalta, ja verisuonitukoksen sattuessa Iclusig-hoito on heti keskeytettävä. Iclusig-hoidon aloittamisesta uudelleen on päätettävä hyödyn ja riskien arvioinnin perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

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

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

Sydämen vajaatoiminta

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

Haimatulehdus ja seerumin lipaasi

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

Maksan toiminnan poikkeavuudet

Iclusigin käyttäminen voi johtaa kohonneisiin ALAT-, ASAT-, bilirubiini- ja AFOS-arvoihin. Maksan toimintakokeet on suoritettava ennen hoidon aloitusta ja määräajoin kliinisen tarpeen mukaisesti.

Verenvuodot

Iclusig-hoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt vakavia verenvuototapahtumia ja verenvuotoja, joista osa on johtanut kuolemaan. Vakavia verenvuototapahtumia oli eniten AP-KML-, BP-KML- ja Ph+ ALL -potilailla. Yleisimmin raportoidut vakavat verenvuototapahtumat olivat aivoverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto. Useimmat verenvuototapahtumat, joskaan eivät kaikki, ilmenivät potilailla, joilla oli asteen 3/4 trombosytopenia. Jos potilaalle tulee vakava tai vaikea verenvuoto, Iclusig-hoito on keskeytettävä ja tilanne arvioitava.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

QT-ajan pidentyminen

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aineet, jotka voivat suurentaa ponatinibin pitoisuutta seerumissa

CYP3A:n estäjät

Ponatinibi metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta.

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

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

Aineet, jotka voivat pienentää ponatinibin pitoisuutta seerumissa

CYP3A:ta indusoivat aineet

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

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

Aineet, joiden pitoisuus seerumissa voi muuttua ponatinibin vaikutuksesta

Kuljettajaproteiinien substraattit

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

Iclusigin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa riittäviä tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Iclusigia ei pidä käyttää

raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos sitä käytetään raskauden aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön kohdistuvasta mahdollisesta riskistä.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Iclusigin vaikutusta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Iclusigilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Iclusigiin liittyy haittavaikutuksia, kuten letargia, huimaus ja näön sumeneminen. Näin ollen suositellaan varovaisuutta ajettaessa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tässä kohdassa kuvatut haittavaikutukset havaittiin yksiryhmäisessä, avoimessa, kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa, jossa oli 449 KML- ja Ph+ ALL -potilasta, jotka olivat resistenttejä tai intolerantteja aikaisemmalle TKI-hoidolle. Joillakin heistä oli BCR-ABL T315I -mutaatio. Kaikki potilaat saivat 45 mg Iclusigia kerran vuorokaudessa. Annoksen säädöt 30 mg:aan kerran vuorokaudessa tai 15 mg:aan kerran vuorokaudessa sallittiin hoidon toksisuuden hallitsemista varten. Raportointiajankohtana kaikkien mukana olleiden potilaiden seuranta-aika oli vähintään 27 kuukautta. Iclusig-hoidon mediaanipituus oli 866 vuorokautta CP-KML-potilailla, 590 vuorokautta AP-KML-potilailla ja 86 vuorokautta BP-KML/Ph+ ALL -potilailla. Annosintensiteetin mediaani oli 36 mg eli 80 % odotetusta 45 mg:n annoksesta.

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli > 1 % (hoidon aikana ilmenneet tapaukset), olivat haimatulehdus (5,6 %), kuume (4,2 %), vatsakipu (4,0 %), sydäninfarkti (3,6 %), eteisvärinä (3,3 %), anemia, (3,3 %), verihiutalemäärän pieneneminen (3,1 %), kuumeinen neutropenia (2,9 %), sydämen vajaatoiminta (2,0 %), lipaasipitoisuuden suureneminen (1,8 %), dyspnea (1,6 %), ripuli (1,6 %), neutrofiilimäärän pieneneminen (1,3 %), pansytopenia (1,3 %) ja perikardiaalinen effuusio (1,3 %).

Haittavaikutuksina esiintyi vakavia kardiovaskulaarisia valtimotukoksia 6,7 prosentilla, aivovaltimoiden tukoksia 5,6 prosentilla ja ääreisvaltimoiden tukoksia 5,1 prosentilla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Vakavia laskimotukoksia (hoidon aikana ilmenneet tapaukset) oli 4,5 prosentilla potilaista.

Yleisesti ottaen yleisimmät haittavaikutukset (≥ 20 %) olivat alentunut verihiutalearvo, ihottuma, kuiva iho ja vatsakipu.

Haittavaikutuksina esiintyi kardiovaskulaarisia valtimotukoksia 9,6 prosentilla, aivovaltimoiden tukoksia 7,3 prosentilla ja ääreisvaltimoiden tukoksia 6,9 prosentilla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Laskimotukoksia (hoidon aikana ilmenneet tapaukset) oli 5,0 prosentilla potilaista. Kaikkiaan valtimo- ja laskimotukoksia ilmeni haittavaikutuksina 23 prosentilla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista faasin 2 tutkimuksessa, ja vakavia haittavaikutuksia oli 18 prosentilla potilaista. Joillakin potilailla oli enemmän kuin yhdenlaisia tapahtumia.

Hoitoon liittyvien, hoidon keskeyttämiseen johtaneiden haittatapahtumien yleisyydet olivat 14 % CP-KML:ssä, 7 % AP-KML:ssä ja 4 % BP-KML/Ph+ ALL:ssa.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Kaikilla KML- ja Ph+ ALL -potilailla raportoidut haittavaikutukset esitetään taulukossa 3. Yleisyyskategoriat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 KML- ja Ph+ ALL -potilailla havaitut haittavaikutukset – esiintymistiheys perustuu hoidon aikana ilmenneiden tapahtumien ilmaantuvuuteen

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Ylähengitysteiden infektio
	Yleinen	Keuhkokuume, sepsis, follikuliitti
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia, verihiutalemäärän pieneneminen, neutrofiilimäärän pieneneminen
	Yleinen	Pansytopenia, kuumeinen neutropenia, valkosolunmäärän pieneneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun aleneminen
	Yleinen	Nestehukka, nesteen kertyminen, hypokalsemia, hyperglykemia, hyperurikemia, hypofosfatemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia, painon lasku
	Melko harvinainen	Tuumorilyysioireyhtymä
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
	Yleinen	Aivoverenkiertohäiriö, aivoinfarkti, perifeerinen neuropatia, letargia, migreeni, hyperestesia, hypestesia, parestesia, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
	Melko harvinainen	Aivovaltimon stenoosi
Silmät	Yleinen	Näön sumeneminen, silmän kuivuminen, turvotus silmäkuopan ympärillä, silmäluomien turvotus
	Melko harvinainen	Verkkokalvon laskimotromboosi, verkkokalvon laskimotukos, verkkokalvon valtimotukos, näön huononeminen
Sydän	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimotauti, angina pectoris, perikardiaalinen effuusio, eteisvärinä, ejektiofraktion pieneneminen
	Melko harvinainen	Sydänlihaksen iskemia, sepelvaltimotautikohtaus, sydänvaivat, iskeeminen kardiomyopatia, sepelvaltimospasmi, vasemman kammion toimintahäiriö, eteislepatus
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio
	Yleinen	Ahtauttava ääreisvaltimotauti, perifeerinen iskemia, ääreisvaltimoiden ahtauma, katkokävely, syvä laskimotromboosi, kuuma aalto, punastuminen
	Melko harvinainen	Huono ääreisverenkierto, pernainfarkti, laskimoembolia, laskimotromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Hengenahdistus, yskä
	Yleinen	Keuhkoembolia, pleuraeffuusio, nenäverenvuoto, dysfonia, keuhkoverenpainetauti

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu, ripuli, oksentelu, ummetus, pahoinvointi, lipaasipitoisuuden suureneminen
	Yleinen	Haimatulehdus, veren amylaasipitoisuuden suureneminen, ruokatorven refluksitauti, suutulehdus, dyspepsia, vatsan turpoaminen, epämukava tunne vatsassa, suun kuivuminen
	Melko harvinainen	Mahan verenvuoto
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus
	Yleinen	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, suurentunut alkalisen fosfaatin pitoisuus veressä, suurentunut gamma-glutamyyliaminiotransferaasipitoisuus
	Melko harvinainen	Maksatoksisuus, ikterus
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Ihottuma, kuiva iho
	Yleinen	Kutiseva ihottuma, hilseilevä ihottuma, punoitus, hiustenlähtö, kutina, ihon hilseily, yöhikoilut, liihakiloilu, petekiat, mustelma, ihon kipu, eksfoliatiivinen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Luukipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, selkäkipu, lihasspasmit
	Yleinen	Lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, niskakipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus, astenia, ääreisosien turvotus, kuume, kipu
	Yleinen	Vilunväristykset, influenssan kaltainen sairaus, sydämeen liittymätön rintakipu, palpitaatio, kasvainten turvotus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verisuonitukos (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

Myelosuppressio

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

Keskeyttäminen myelosuppression johdosta oli harvinaista (trombositopenia 4,5 %, neutropenia ja anemia < 1 % kumpikin).

Taulukko 4 Kliinisesti relevantit, asteen 3/4* laboratorioarvojen poikkeavuudet, joita esiintyi ≥ 2 %:lla potilaista missä tahansa tautiryhmässä

Laboratoriokoe	Kaikki potilaat (N=449) (%)	CP-KML (N=270) (%)	AP-KML (N=85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Hematologia				
Trombositopenia (alentunut verihiutalearvo)	40	35	49	46
Neutropenia (ANC alentunut)	34	23	52	52
Leukopenia (valkosolunäärä alentunut)	25	12	37	53
Anemia (hemoglobiini alentunut)	20	8	31	46
Lymfopenia	17	10	25	28
Biokemialliset arvot				
Lipaasi koholla	13	12	13	14
Fosfori alentunut	9	9	12	9
Glukoosi koholla	7	7	12	1
ALAT koholla	6	4	8	7
Natrium alentunut	5	5	6	2
ASAT koholla	4	3	6	3
Kalium koholla	2	2	1	3
Alkalinen fosfataasi koholla	2	1	4	2
Bilirubiini	1	< 1	2	1
Kalium alentunut	2	< 1	5	2
Amylaasi koholla	3	3	2	3
Kalsium alentunut	1	< 1	2	1
ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ANC = absoluuttinen neutrofiilimäärä, ASAT = aspartaattiainotransferaasi.				
*Raportoitu käyttämällä National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 -kriteerejä.				

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääke, proteiinikinaasin estäjä, ATC-koodi: L01XE24

Ponatinibi on voimakas kaikkien BCR-ABL-kinaasien estäjä, jonka rakenteelliset elementit, mm. hiili-hiili-kolmoissidos, mahdollistavat natiiviin BCR-ABL:ään ja ABL-kinaasin mutanttimuotoihin sitoutumisen korkealla affiniteetilla. Ponatinibi estää ABL:n ja T315I-mutantti-ABL:n tyrosiinikinaasiaktiivisuutta IC₅₀-arvoilla 0,4 nM ja vastaavasti 2,0 nM. Solukokeissa ponatinibi kykeni voittamaan BCR-ABL-kinaasidomeenin mutaatioiden välittämän resistenssin imatinibille, dasatinibille ja nilotinibille. Prekliinisissä mutageneesitutkimuksissa todettiin, että 40 nM:n ponatinibipitoisuus riitti estämään > 50 %:lla kaikkia testattuja BCR-ABL-mutantteja (T315I mukaan lukien) ilmentävien solujen elinkelpoisuutta ja estämään mutanttikloonien ilmaantumista. Solupohjaisessa nopeutetun mutageneesin kokeessa ei havaittu mitään BCR-ABL-mutaatiota, joka voisi antaa resistenssin 40 nM:n ponatinibipitoisuuksille. Ponatinibi sai aikaan kasvaimen kutistumista ja pidensi elinaikaa hiirillä, joiden kasvaimet ilmensivät natiivia tai T315I-mutantti-BCR-ABL:ää. 30 mg:n tai tätä suuremmilla annoksilla ponatinibin vakaan tilan pienimmät pitoisuudet plasmassa ylittivät tyypillisesti arvon 21 ng/ml (40 nM). 15 mg:n tai tätä suuremmilla annoksilla 32 potilaalla 34:stä (94 %:lla) todettiin, että CRKL-fosforylaatio (BCR-ABL:n estymisen biomarkkeri) väheni perifeerisen veren mononukleaarisoluisissa $\geq 50\%$. Ponatinibi estää muiden kliinisesti relevanttien kinaasien aktiivisuuden (IC₅₀-arvo alle 20 nM), ja sillä on osoitettu solutason aktiivisuutta RET:iä, FLT3:ea ja KIT:iä vastaan, sekä FGFR-, PDGFR- ja VEGFR-kinaasiperheitä vastaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

Kaikilla potilailla toissijaisia tehon lisäpätetapahtumia olivat vahvistettu MCyR, aika vasteeseen, vasteen kesto-aika, elinaika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika.

Tutkimukseen otettiin 449 potilasta, joista 444 kelpasi analyysiin: 267 CP-KML-potilasta (R/I-kohortti: n=203, T315I-kohortti: n=64), 83 AP-KML-potilasta (R/I-kohortti: n=65, T315I-kohortti: n=18), 62 BP-KML-potilasta (R/I-kohortti: n=38, T315I-kohortti: n=24) ja 32 Ph+ ALL -potilasta (R/I-kohortti: n=10, T315I-kohortti: n=22). Vain 26 % CP-KML-potilaista oli saavuttanut aiemmin MCyR-tasoisien tai paremman vasteen (MCyR, MMR tai CMR) dasatinibille tai nilotinibille. MaHR-tasoisien tai paremman vasteen (MaHR, MCyR, MMR tai CMR) oli saavuttanut aiemmin vain 21 % AP-KML-potilaista ja 24 % BP-KML/Ph+ALL-potilaista. Lähtötilanteen demografiset tiedot esitetään taulukossa 5 alla.

Taulukko 5 Demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet

Potilaiden ominaisuudet tutkimukseen otettaessa	Kokonaisturvallisuuspopulaatio N=449
Ikä	
Mediaani, vuotta (vaihteluväli)	59 (18–94)
Sukupuoli, n (%)	
Mies	238 (53 %)
Rotu, n (%)	
Aasialainen	59 (13 %)
Musta/afroamerikkalainen	25 (6 %)
Valkoinen	352 (78 %)
Muu	13 (3 %)
ECOG-suorituskykytstatus, n (%)	
ECOG=0 tai 1	414 (92 %)
Tautihistoria	
Mediaaniaika diagnoosista ensimmäiseen annokseen, vuotta (vaihteluväli)	6,09 (0,33–28,47)
Resistentti aikaisemmalle TKI-hoidolle*, n (%)	374 (88 %)
Aikaisempi TKI-hoito – hoito-ohjelmien lukumäärä, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	262 (58 %)
BCR-ABL-mutaatioita havaittu tutkimukseen otettaessa, n (%)	
Ei mitään	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
* 427 potilaasta, jotka raportoivat saaneensa aikaisempaa TKI-hoitoa dasatinibilla tai nilotinibilla	

Yhteensä 55 %:lla potilaista oli yksi tai useampi BCR-ABL-kinaasidomeenimutaatio tutkimukseen otettaessa, ja yleisimmät mutaatiot olivat T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) ja E359V (4 %). 67 %:lla CP-KML-potilaiden R/I-kohortista ei havaittu mitään mutaatioita tutkimukseen otettaessa.

Tehokkuustulokset esitetään yhteenvetona taulukoissa 6, 7 ja 8.

Taulukko 6 Iclusigin teho resistenteissä tai intoleranteissa kroonisen vaiheen KML-potilaissa

	Kokonaismäärä (N=267)	Resistentti tai intolerantti	
		R/I- kohortti (N=203)	T315I- kohortti (N=64)
Sytogeneettinen vaste			
Huomattava (MCyR) ^a % (95 % lv)	54 % (48–60)	49 % (42–56)	70 % (58–81)
Täydellinen (CCyR) % (95 % lv)	44 % (38–50)	37 % (31–44)	66 % (53–77)
Huomattava molekulaarinen vaste^b % (95 % lv)	30 % (24–36)	23 % (18–30)	50 % (37–63)
<p>^a Ensisijainen päätetapahtuma CP-KML-kohorteissa oli MCyR, joka yhdistää sekä täydelliset (ei havaittavissa olevia Ph+-soluja) että osittaiset (1 % – 35 % Ph+-soluja) sytogeneettiset vasteet.</p> <p>^b Mitattu perifeerisestä verestä. Määritelmä: BCR-ABL-transkriptien ja ABL-transkriptien suhde ≤ 0,1 % International Scale (IS) -asteikolla (ts. ≤ 0,1 % BCR-ABL^{IS}; potilailla oli oltava b2a2/b3a2 (p210) -transkripti) perifeerisessä veressä, mittaustapa qRT-PCR (kvantitatiivinen käänteis-transkriptaasientsyymiä hyödyntävä polymeerasiketjureaktio).</p>			

CP-KML-potilaat, jotka olivat saaneet vähemmän aikaisempia TKI-valmisteita, saivat parempia sytogeneettisiä, hematologisia ja molekulaarisia vasteita. CP-KML-potilaista, joita oli aikaisemmin hoidettu yhdellä, kahdella tai kolmella TKI-valmisteella, 81 % (13/16), 61 % (65/105) ja vastaavasti 46 % (66/143) sai MCyR:n saadessaan Iclusig-hoitoa.

Niistä CP-KML-potilaista, joilla ei havaittu mutaatiota tutkimukseen otettaessa, 46 % (63/136) saavutti MCyR:n.

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

CP-KML-potilailla, jotka saavuttivat MCyR:n, mediaaniaika MCyR:iin oli 84 vuorokautta (vaihteluväli: 49-334 vuorokautta); potilailla, jotka saavuttivat MMR:n, mediaaniaika MMR:iin oli 167 vuorokautta (vaihteluväli: 55–421 vuorokautta). Raporttipäivityksen aikana, jolloin kaikkien mukana olleiden potilaiden seuranta-aika oli vähintään 27 kuukautta, MCyR:n ja MMR:n mediaanikestoajoja ei ollut vielä saavutettu. Kaplan–Meier-arviointien perusteella ennustettiin, että 87 % (95 % lv: [78 % – 92 %]) CP-KML-potilaista (hoidon mediaanikesto 866 vrk), jotka saavuttivat MCyR:n, ja 66 % (95 % lv: [55 % – 75 %]) CP-KML-potilaista, jotka saavuttivat MMR:n, säilyttää tämän vasteen 24 kuukauden kohdalla.

Taulukko 7 Iclusigin teho resistenteissä tai intoleranteissa KML-potilaissa, joilla oli pitkälle edennyt tauti

	Akseleraatiovaiheen KML			Blastivaiheen KML		
	Yht. (N=83)	Resistentti tai intolerantti		Yht. (N=62)	Resistentti tai intolerantti	
		R/I-kohortti (N=65)	T315I-kohortti (N=18)		R/I-kohortti (N=38)	T315I-kohortti (N=24)
Hematologinen vasteprosentti						
Huomattava ^a (MaHR) % (95 % lv)	58 % (47–69)	60 % (47–72)	50 % (26–74)	31 % (20–44)	32 % (18–49)	29 % (13–51)
Täydellinen ^b (CHR) % (95 % lv)	47 % (36–58)	46 % (34–49)	50 % (26–74)	21 % (12–33)	24 % (11–40)	17 % (5–37)
Huomattava sytogeneettinen vaste^c % (95 % lv)	39 % (28–50)	34 % (23–47)	56 % (31–79)	23 % (13–35)	18 % (8–34)	29 % (13–51)

^a Ensijainen päätetapahtuma AP-KML- ja BP-KML-/Ph+ ALL -kohorteissa oli MaHR, joka yhdistää täydelliset hematologiset vasteet ja leukemian merkkien puuttumisen.
^b CHR: Valkosolumäärä ≤ hoitolaitoksen ULN, ANC ≥ 1000/mm³, verihiutaleet ≥ 100 000/mm³, ei blasteja tai promyelosyyttejä perifeerisessä veressä, luuydinblastit ≤ 5 %, myelosyyttejä ja metamyelosyyttejä yhteensä < 5 % perifeerisessä veressä, basofiilejä < 5 % perifeerisessä veressä, ei ekstramedullaarista affisiota (mm. ei hepatomegaliaa tai splenomegaliaa).
^c MCyR yhdistää sekä täydelliset (ei havaittavia Ph+-soluja) että osittaiset (1 % – 35 % Ph+-soluja) sytogeneettiset vasteet.

Taulukko 8 Iclusigin teho resistenteissä tai intoleranteissa Ph+ ALL -potilaissa

	Yht. (N=32)	Resistentti tai intolerantti	
		R/I-kohortti (N=10)	T315I-kohortti (N=22)
Hematologinen vasteprosentti			
Huomattava ^a (MaHR) % (95 % lv)	41 % (24–59)	50 % (19–81)	36 % (17–59)
Täydellinen ^b (CHR) % (95 % lv)	34 % (19–53)	40 % (12–73)	32 % (14–55)
Huomattava sytogeneettinen vaste^c % (95 % lv)	47 % (29–65)	60 % (26–88)	41 % (21–64)

^a Ensijainen päätetapahtuma AP-KML- ja BP-KML-/Ph+ ALL -kohorteissa oli MaHR, joka yhdistää täydelliset hematologiset vasteet ja leukemian merkkien puuttumisen.
^b CHR: Valkosolumäärä ≤ hoitolaitoksen ULN, ANC ≥ 1000/mm³, verihiutaleet ≥ 100 000/mm³, ei blasteja eikä promyelosyyttejä perifeerisessä veressä, luuydinblastit ≤ 5 %, myelosyyttejä ja metamyelosyyttejä yhteensä < 5 % perifeerisessä veressä, basofiilejä < 5 % perifeerisessä veressä, ei ekstramedullaarista affisiota (mm. ei hepatomegaliaa tai splenomegaliaa).
^c MCyR yhdistää sekä täydelliset (ei havaittavia Ph+-soluja) että osittaiset (1 % – 35 % Ph+-soluja) sytogeneettiset vasteet.

AP-KML- ja BP-KML/Ph+ ALL -potilailla, jotka saavuttivat MaHR:n, mediaaniaika MaHR:iin oli AP-KML-potilailla 21 vuorokautta (vaihteluväli 12–176 vuorokautta), BP-KML-potilailla 29 vuorokautta (vaihteluväli 12–113 vuorokautta) ja Ph+ ALL -potilailla 20 vuorokautta (vaihteluväli 11–168 vuorokautta). Raporttipäivituksen aikana, jolloin kaikkien mukana olleiden potilaiden seuranta-aika oli vähintään 27 kuukautta, MaHR:n mediaanikesto aika AP-KML-potilailla (hoidon mediaanikesto 590 vrk), BP-KML-potilailla (hoidon mediaanikesto 89 vrk) ja Ph+ ALL -potilailla (hoidon mediaanikesto 81 vrk) oli arviolta 13,1 kk (vaihteluväli: 1,2–35,8+ kk), 6,1 kk (vaihteluväli: 1,8–31,8+ kk) ja 3,3 kk (vaihteluväli: 1,8-13,0 kk).

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

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

Annoksen vähentäminen CP-KML-potilailla

Faasin 2 tutkimuksessa annoksen vähentämistä suositeltiin, jos ilmeni haittatapahtumia. Lisäksi lokakuussa 2013 tutkimuksessa annettiin verisuonitukostapahtumien riskin vähentämiseksi uusi suositus vähentää kaikkien CP-KML-potilaiden annoksia, vaikkei haittatapahtumia olisikaan.

Turvallisuus

Faasin 2 tutkimuksessa 87 CP-KML-potilaalla saavutettiin MCyR annoksen ollessa 45 mg, ja 45 CP-KML-potilaalla MCyR saavutettiin, kun annosta oli vähennetty 30 mg:aan, yleensä haittatapahtumien vuoksi.

Verisuonitukostapahtumia oli 44:llä näistä 132 potilaasta. Useimmat tapahtumista ilmenivät käytettäessä sitä annosta, jolla potilas saavutti MCyR:n, harvemmat annoksen vähentämisen jälkeen.

Taulukko 9 Ensimmäiset verisuonitukoshaittatapahtumat CP-KML-potilailla, joilla MCyR saavutettiin annoksen ollessa 45 mg tai 30 mg (tiedonhakupäivä 7. huhtikuuta 2014)

	Viimeisin annos ensimmäisen verisuonitukostapahtuman alkaessa		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR saavutettu annoksen ollessa 45 mg (N = 87)	19	6	0
MCyR saavutettu annoksen ollessa 30 mg (N = 45)	1	13	5

Teho

Faasin 2 tutkimuksesta on saatu alustavat tiedot hoitovasteen (MCyR ja MMR) säilymisestä kaikilta CP-KML-potilailta, joiden annosta vähennettiin, olipa syy vähentämiseen mikä tahansa. Taulukossa 10 on nämä tiedot niistä potilaista, jotka saavuttivat MCyR:n ja MMR:n annoksen ollessa 45 mg. Vastaavat tiedot on saatavana myös potilaista, jotka saavuttivat MCyR:n ja MMR:n annoksen ollessa 30 mg.

Hoitovaste (MCyR ja MMR) on säilynyt tähän mennessä saatavilla olevien seurantatietojen perusteella suurimmalla osalla niistä potilaista, joiden annosta vähennettiin. Useimmilla potilailla, joiden annos vähennettiin lopulta 15 mg:aan, se vähennettiin ensin joksikin aikaa 30 mg:aan. Osalla potilaista annosta ei yksilöllisen hyöty- ja riskiarvion perusteella vähennetty lainkaan. Hoitovasteen säilymisestä tarvitaan lisätietoa, jotta voitaisiin antaa muodollinen suositus annoksen muutoksesta riskien minimoimiseksi, ellei potilaalle tule haittatapahtumia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Taulukko 10 Hoitovasteen säilyminen CP-KML-potilailla, jotka saavuttivat MCyR:n tai MMR:n annoksen ollessa 45 mg (tiedonhakupäivä 7. huhtikuuta 2014)

	MCyR saavutettu annoksen ollessa 45 mg (N = 87)		MMR saavutettu annoksen ollessa 45 mg (N = 63)	
	Potilaiden määrä	MCyR säilynyt	Potilaiden määrä	MMR säilynyt
Ei annoksen vähennystä	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
Annos vähennetty vain 30 mg:aan	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90 vrk vähennys 30 mg:aan	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180 vrk vähennys 30 mg:aan	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360 vrk vähennys 30 mg:aan	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
Mikä tahansa annoksen vähennys 15 mg:aan	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90 vrk vähennys 15 mg:aan	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180 vrk vähennys 15 mg:aan	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360 vrk vähennys 15 mg:aan	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Iclusigin antileukeeminen vaikutus arvioitiin myös faasin 1 annossuurentamistutkimuksessa, joka sisälsi 65 KML- ja Ph+ ALL -potilasta; tutkimus on meneillään. 31 CP-KML-potilasta 43:sta saavutti MCyR:n, seurannan mediaanikestoajan ollessa 25,3 kuukautta (vaihteluväli: 1,7–38,4 kuukautta). Raportointiaikana 25:lla CP-KML-potilaalla oli MCyR (MCyR:n mediaanikestoajaa ei ollut vielä saavutettu).

Sydämen elektrofysiologia

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

Pediatriiset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

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

Eliminaatio

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

Munuaisten vajaatoiminta

Iclusigia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Munuaisteitse tapahtuva erittyminen ei kuulu ponatinibin keskeisiin eliminaatioreitteihin, mutta keskivaikean tai vaikean munuaisten

vajaatoiminnan mahdollista vaikutusta maksan kautta tapahtuvaan eliminaatioon ei ole määritetty (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Ponatinibin PK-arvoissa ei todettu merkittävää eroa terveiden vapaaehtoisten, joilla on normaali maksan toiminta, ja eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden välillä. Iclusigin aloitusannosta ei tarvitse pienentää potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ponatinibin farmakokinetiikkaan vaikuttavat potilaskohtaiset tekijät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Talkki
Makrogoli 4000
Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Hävittäminen:

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käsittely:

Potilaita on varoitettava nielemästä pullossa olevaa kuivausainepurkkia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1 heinäkuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iclusig 45 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää ponatinibihydrokloridia vastaten 45 mg ponatinibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää 120 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Iclusig on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on

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

Katso kohdasta 4.2 kardiovaskulaarisen statuksen arviointi ennen hoidon aloitusta ja kohdasta 4.4 tilanteet, joissa voidaan harkita muuta hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Annostus

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

Hoitovastetta on seurattava normaalien kliinisten ohjeiden mukaan.

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

Verisuonitukostapahtumien riski lienee annoksen suuruudesta riippuvainen. Saatavilla ei ole riittävästi tietoa, jotta annoksen pienentämiseen voisi antaa varsinaisia suosituksia (ellei haittatapahtumaa ilmene), jos potilaalla on kroonisen vaiheen (CP) KML ja on saavutettu huomattava sytogeneettinen vaste (MCyR). Jos annoksen pienentämistä harkitaan, yksilöllisessä hyödyn ja riskien arvioinnissa on otettava huomioon seuraavat seikat: kardiovaskulaarinen riski, ponatinibihoidon haittavaikutukset, aika, jossa sytogeneettinen vaste saavutettiin, ja BCR-ABL-transkriptien määrä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Jos annosta pienennetään, vastetta on syytä seurata tarkasti.

Toksisten vaikutusten hallinta:

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

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

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

Myelosuppressio

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

Taulukko 1 Annoksen muutokset myelosuppression takia

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

Verisuonitukos

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

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

Haimatulehdus

Haimaan liittyvien haittavaikutusten yhteydessä suositeltavat muutokset esitetään yhteenvetona taulukossa 2.

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

Asteen 2 haimatulehdus ja/tai lipaasi-/amylaasiarvojen oireeton nousu	Jatka Iclusig-hoitoa samalla annoksella
Pelkkä asteen 3 tai 4 oireeton lipaasi-/amylaasiarvojen kohoaminen (> 2,0 x IULN*)	Ilmeneminen 45 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Iclusig-hoito ja jatka 30 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen ≤ 1 (< 1,5 x IULN) Uusiutumisen 30 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Iclusigin antaminen ja jatka 15 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen ≤ 1 (< 1,5 x IULN) Uusiutumisen 15 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Harkitse Iclusig-hoidon keskeyttämistä
Asteen 3 haimatulehdus	Ilmeneminen 45 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Iclusigin antaminen ja jatka 30 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen < 2 Uusiutumisen 30 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Iclusigin antaminen ja jatka 15 mg:n annoksella, kun parantunut asteeseen < 2 Uusiutumisen 15 mg:n annoksella: <ul style="list-style-type: none">• Harkitse Iclusig-hoidon keskeyttämistä
Asteen 4 haimatulehdus	Iclusig-hoito keskeytetään

*IULN = laitoksen viitearvon yläraja

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Iclusigin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

Potilaita on varoitettava nielemästä pullossa olevaa kuivausainepurkkia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tärkeät haittavaikutukset

Myelosuppressio

Iclusigiin liittyy vaikeaa (Yhdysvaltain National Cancer Institute -syöpäinstituutin Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteerien aste 3 tai 4) trombosytopeniaa, neutropeniaa ja anemiaa. Nämä tapahtumat ovat yleisempiä potilailla, joilla on akseleraatiovaiheen KML (AP-KML) tai blastivaiheen KML (BP-KML)/Ph+ ALL, kuin potilailla, joilla on kroonisen vaiheen KML (CP-KML). Täydellinen verenkuva on määritettävä 2 viikon välein ensimmäisen 3 kuukauden ajan ja sitten kuukausittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Myelosuppressio oli yleensä korjautuvaa ja se voitiin yleensä hoitaa keskeyttämällä Iclusig-hoito tilapäisesti tai alentamalla annosta (ks. kohta 4.2).

Verisuonitukos

Iclusig-hoitoa saaneilla potilailla on todettu laskimo- ja valtimotrombooseja ja tukoksia, kuten kuolemaan johtanut sydäninfarkti, aivohalvaus, suurten aivovaltimoiden ahtauma, vaikea ääreisverisuonisairaus ja kiireellisen revaskularisaation tarve. Näitä tapahtumia on ilmennyt sekä potilailla, joilla oli kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, että potilailla, joilla ei ollut tällaisia riskitekijöitä. Tapahtumia esiintyi myös 50-vuotiailla ja sitä nuoremmilla. Haittatapahtumat, joihin liittyi verisuonitukos, olivat yleisempiä vanhemmilla potilailla ja niillä, joilla oli anamneesissa iskemia, korkea verenpaine, diabetes tai hyperlipidemia.

Verisuonitukostapahtumien riski riippuu todennäköisesti annoksen suuruudesta (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Faasin 2 tutkimuksessa haittavaikutuksena ilmeni valtimo- ja laskimotukoksia 23 prosentilla potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Joillakin potilailla oli enemmän kuin yhdenlaisia tapahtumia. Haittavaikutuksena ilmeni kardiovaskulaarisia valtimotukoksia 9,6 prosentilla, aivovaltimoiden tukoksia 7,3 prosentilla ja ääreisvaltimoiden tukoksia 6,9 prosentilla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Laskimotukoksia (hoidon aikana ilmenneet tapaukset) oli 5,0 prosentilla potilaista.

Faasin 2 tutkimuksessa haittavaikutuksena ilmeni vakavia valtimo- ja laskimotukoksia 18 prosentilla potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Haittavaikutuksena ilmeni vakavia kardiovaskulaarisia valtimotukoksia 6,7 prosentilla, aivovaltimoiden tukoksia 5,6 prosentilla ja ääreisvaltimoiden tukoksia 5,1 prosentilla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Vakavia laskimotukoksia (hoidon aikana ilmenneet tapaukset) oli 4,5 prosentilla potilaista (ks. kohta 4.8).

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

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

Potilasta on seurattava tromboembolian ja verisuonitukoksen merkkien varalta, ja verisuonitukoksen sattuessa Iclusig-hoito on heti keskeytettävä. Iclusig-hoidon aloittamisesta uudelleen on päätettävä hyödyn ja riskien arvioinnin perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

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

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

Sydämen vajaatoiminta

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

Haimatulehdus ja seerumin lipaasi

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

Maksan toiminnan poikkeavuudet

Iclusigin käyttäminen voi johtaa kohonneisiin ALAT-, ASAT-, bilirubiini- ja AFOS-arvoihin. Maksan toimintakokeet on suoritettava ennen hoidon aloitusta ja määräajoin kliinisen tarpeen mukaisesti.

Verenvuodot

Iclusig-hoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt vakavia verenvuototapahtumia ja verenvuotoja, joista osa on johtanut kuolemaan. Vakavia verenvuototapahtumia oli eniten AP-KML-, BP-KML- ja Ph+ ALL -potilailla. Yleisimmin raportoidut vakavat verenvuototapahtumat olivat aivoverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto. Useimmat verenvuototapahtumat, joskaan eivät kaikki, ilmenivät potilailla, joilla oli asteen 3/4 trombosytopenia. Jos potilaalle tulee vakava tai vaikea verenvuoto, Iclusig-hoito on keskeytettävä ja tilanne arvioitava.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

QT-ajan pidentyminen

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aineet, jotka voivat suurentaa ponatinibin pitoisuutta seerumissa

CYP3A:n estäjät

Ponatinibi metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta.

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

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

Aineet, jotka voivat pienentää ponatinibin pitoisuutta seerumissa

CYP3A:ta indusoivat aineet

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

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

Aineet, joiden pitoisuus seerumissa voi muuttua ponatinibin vaikutuksesta

Kuljettajaproteiinien substraattit

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

Iclusigin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa riittäviä tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Iclusigia ei pidä käyttää

raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos sitä käytetään raskauden aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön kohdistuvasta mahdollisesta riskistä.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Iclusigin vaikutusta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Iclusigilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Iclusigiin liittyy haittavaikutuksia, kuten letargia, huimaus ja näön sumeneminen. Näin ollen suositellaan varovaisuutta ajettaessa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tässä kohdassa kuvatut haittavaikutukset havaittiin yksiryhmäisessä, avoimessa, kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa, jossa oli 449 KML- ja Ph+ ALL -potilasta, jotka olivat resistenttejä tai intolerantteja aikaisemmalle TKI-hoidolle. Joillakin heistä oli BCR-ABL T315I -mutaatio. Kaikki potilaat saivat 45 mg Iclusigia kerran vuorokaudessa. Annoksen säädöt 30 mg:aan kerran vuorokaudessa tai 15 mg:aan kerran vuorokaudessa sallittiin hoidon toksisuuden hallitsemista varten. Raportointiajankohtana kaikkien mukana olleiden potilaiden seuranta-aika oli vähintään 27 kuukautta. Iclusig-hoidon mediaanipituus oli 866 vuorokautta CP-KML-potilailla, 590 vuorokautta AP-KML-potilailla ja 86 vuorokautta BP-KML/Ph+ ALL -potilailla. Annosintensiteetin mediaani oli 36 mg eli 80 % odotetusta 45 mg:n annoksesta.

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli > 1 % (hoidon aikana ilmenneet tapaukset), olivat haimatulehdus (5,6 %), kuume (4,2 %), vatsakipu (4,0 %), sydäninfarkti (3,6 %), eteisvärinä (3,3 %), anemia (3,3 %), verihiutalemäärän pieneneminen (3,1 %), kuumeinen neutropenia (2,9 %), sydämen vajaatoiminta (2,0 %), lipaasipitoisuuden suureneminen (1,8 %), dyspnea (1,6 %), ripuli (1,6 %), neutrofiilimäärän pieneneminen (1,3 %), pansytopenia (1,3 %) ja perikardiaalinen effuusio (1,3 %).

Haittavaikutuksina esiintyi vakavia kardiovaskulaarisia valtimotukoksia 6,7 prosentilla, aivovaltimoiden tukoksia 5,6 prosentilla ja ääreisvaltimoiden tukoksia 5,1 prosentilla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Vakavia laskimotukoksia (hoidon aikana ilmenneet tapaukset) oli 4,5 prosentilla potilaista.

Yleisesti ottaen yleisimmät haittavaikutukset (≥ 20 %) olivat alentunut verihiutalearvo, ihottuma, kuiva iho ja vatsakipu.

Haittavaikutuksina esiintyi kardiovaskulaarisia valtimotukoksia 9,6 prosentilla, aivovaltimoiden tukoksia 7,3 prosentilla ja ääreisvaltimoiden tukoksia 6,9 prosentilla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista (hoidon aikana ilmenneet tapaukset). Laskimotukoksia (hoidon aikana ilmenneet tapaukset) oli 5,0 prosentilla potilaista. Kaikkiaan valtimo- ja laskimotukoksia ilmeni haittavaikutuksina 23 prosentilla Iclusig-hoitoa saaneista potilaista faasin 2 tutkimuksessa, ja vakavia haittavaikutuksia oli 18 prosentilla potilaista. Joillakin potilailla oli enemmän kuin yhdenlaisia tapahtumia.

Hoitoon liittyvien, hoidon keskeyttämiseen johtaneiden haittatapahtumien yleisyydet olivat 14 % CP-KML:ssä, 7 % AP-KML:ssä ja 4 % BP-KML/Ph+ ALL:ssa.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Kaikilla KML- ja Ph+ ALL -potilailla raportoidut haittavaikutukset esitetään taulukossa 3.

Yleisyyskategoriat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 KML- ja Ph+ ALL -potilailla havaitut haittavaikutukset – esiintymistiheys perustuu hoidon aikana ilmenneiden tapahtumien ilmaantuvuuteen

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Ylähengitysteiden infektio
	Yleinen	Keuhkokuume, sepsis, follikuliitti
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia, verihiutalemäärän pieneneminen, neutrofiilimäärän pieneneminen
	Yleinen	Pansytopenia, kuumeinen neutropenia, valkosolumäärän pieneneminen
Aineenvaihdunta ja ravitus	Hyvin yleinen	Ruokahalun aleneminen
	Yleinen	Nestehukka, nesteen kertyminen, hypokalsemia, hyperglykemia, hyperurikemia, hypofosfatemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia, painon lasku
	Melko harvinainen	Tuumorilyysioireyhtymä
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
	Yleinen	Aivoverenkiertohäiriö, aivoinfarkti, perifeerinen neuropatia, letargia, migreeni, hyperestesia, hypestesia, parestesia, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
	Melko harvinainen	Aivovaltimon stenoosi
Silmät	Yleinen	Näön sumeneminen, silmän kuivuminen, turvotus silmäkuopan ympärillä, silmäluomien turvotus
	Melko harvinainen	Verkkokalvon laskimotromboosi, verkkokalvon laskimotukos, verkkokalvon valtimotukos, näön huononeminen
Sydän	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimotauti, angina pectoris, perikardiaalinen effuusio, eteisvärinä, ejektiofraktion pieneneminen
	Melko harvinainen	Sydänlihaksen iskemia, sepelvaltimotautikohtaus, sydänvaivat, iskeeminen kardiomyopatia, sepelvaltimospasmi, vasemman kammion toimintahäiriö, eteislepatus
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio
	Yleinen	Ahtauttava ääreisvaltimotauti, perifeerinen iskemia, ääreisvaltimoiden ahtauma, katkokävely, syvä laskimotromboosi, kuuma aalto, punastuminen
	Melko harvinainen	Huono ääreisverenkierto, pernainfarkti, laskimoembolia, laskimotromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Hengenahdistus, yskä
	Yleinen	Keuhkoembolia, pleuraeffuusio, nenäverenvuoto, dysfonia, keuhkoverenpainetauti

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu, ripuli, oksentelu, ummetus, pahoinvointi, lipaasipitoisuuden suureneminen
	Yleinen	Haimatulehdus, veren amylaasipitoisuuden suureneminen, ruokatorven refluksitauti, suutulehdus, dyspepsia, vatsan turpoaminen, epämukava tunne vatsassa, suun kuivuminen
	Melko harvinainen	Mahan verenvuoto
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus
	Yleinen	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, suurentunut alkalisen fosfataasin pitoisuus veressä, suurentunut gamma-glutamyyliaminiotransferaasipitoisuus
	Melko harvinainen	Maksatoksisuus, ikterus
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Ihottuma, kuiva iho
	Yleinen	Kutiseva ihottuma, hilseilevä ihottuma, punoitus, hiustenlähtö, kutina, ihon hilseily, yöhikoilut, liihakiloilu, petekiat, mustelma, ihon kipu, eksfoliatiivinen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Luukipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, selkäkipu, lihasspasmit
	Yleinen	Lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, niskakipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus, astenia, ääreisosien turvotus, kuume, kipu
	Yleinen	Vilunväristykset, influenssan kaltainen sairaus, sydämeen liittymätön rintakipu, palpitoitavissa oleva kyhmy, kasvojen turvotus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verisuonitukos (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

Myelosuppressio

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

Keskeyttäminen myelosuppression johdosta oli harvinaista (trombositopenia 4,5 %, neutropenia ja anemia < 1 % kumpikin).

Taulukko 4 Kliinisesti relevantit, asteen 3/4* laboratoriarvojen poikkeavuudet, joita esiintyi ≥ 2 %:lla potilaista missä tahansa tautiryhmässä

Laboratoriokoe	Kaikki potilaat (N=449) (%)	CP-KML (N=270) (%)	AP-KML (N=85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Hematologia				
Trombositopenia (alentunut verihiutalearvo)	40	35	49	46
Neutropenia (ANC alentunut)	34	23	52	52
Leukopenia (valkosolumäärä alentunut)	25	12	37	53
Anemia (hemoglobiini alentunut)	20	8	31	46
Lymfopenia	17	10	25	28
Biokemialliset arvot				
Lipaasi koholla	13	12	13	14
Fosfori alentunut	9	9	12	9
Glukoosi koholla	7	7	12	1
ALAT koholla	6	4	8	7
Natrium alentunut	5	5	6	2
ASAT koholla	4	3	6	3
Kalium koholla	2	2	1	3
Alkalinen fosfataasi koholla	2	1	4	2
Bilirubiini	1	< 1	2	1
Kalium alentunut	2	< 1	5	2
Amylaasi koholla	3	3	2	3
Kalsium alentunut	1	< 1	2	1
ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ANC = absoluuttinen neutrofiilimäärä, ASAT = aspartaattiainotransferaasi. *Raportoitu käyttämällä National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 -kriteerejä.				

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääke, proteiinikinaasin estäjä, ATC-koodi: L01XE24

Ponatinibi on voimakas kaikkien BCR-ABL-kinaasien estäjä, jonka rakenteelliset elementit, mm. hiili-hiili-kolmoissidos, mahdollistavat natiiviin BCR-ABL:ään ja ABL-kinaasin mutanttimuotoihin sitoutumisen korkealla affiniteetilla. Ponatinibi estää ABL:n ja T315I-mutantti-ABL:n tyrosiinikinaasiaktiivisuutta IC₅₀-arvoilla 0,4 nM ja vastaavasti 2,0 nM. Solukokeissa ponatinibi kykeni voittamaan BCR-ABL-kinaasidomeenin mutaatioiden välittämän resistenssin imatinibille, dasatinibille ja nilotinibille. Prekliinisissä mutageneesitutkimuksissa todettiin, että 40 nM:n ponatinibipitoisuus riitti estämään > 50 %:lla kaikkia testattuja BCR-ABL-mutantteja (T315I mukaan lukien) ilmentävien solujen elinkelpoisuutta ja estämään mutanttikloonien ilmaantumista. Solupohjaisessa nopeutetun mutageneesin kokeessa ei havaittu mitään BCR-ABL-mutaatiota, joka voisi antaa resistenssin 40 nM:n ponatinibipitoisuuksille. Ponatinibi sai aikaan kasvaimen kutistumista ja pidensi elinaikaa hiirillä, joiden kasvaimet ilmensivät natiivia tai T315I-mutantti-BCR-ABL:ää. 30 mg:n tai tätä suuremmilla annoksilla ponatinibin vakaan tilan pienimmät pitoisuudet plasmassa ylittivät tyypillisesti arvon 21 ng/ml (40 nM). 15 mg:n tai tätä suuremmilla annoksilla 32 potilaalla 34:stä (94 %:lla) todettiin, että CRKL-fosforylaatio (BCR-ABL:n estymisen biomarkkeri) väheni perifeerisen veren mononukleaarisoluisissa $\geq 50\%$. Ponatinibi estää muiden kliinisesti relevanttien kinaasien aktiivisuuden (IC₅₀-arvo alle 20 nM), ja sillä on osoitettu solutason aktiivisuutta RET:iä, FLT3:ea ja KIT:iä vastaan, sekä FGFR-, PDGFR- ja VEGFR-kinaasiperheitä vastaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

Kaikilla potilailla toissijaisia tehon lisäpätetapahtumia olivat vahvistettu MCyR, aika vasteeseen, vasteen kesto-aika, elinaika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika.

Tutkimukseen otettiin 449 potilasta, joista 444 kelpasi analyysiin: 267 CP-KML-potilasta (R/I-kohortti: n=203, T315I-kohortti: n=64), 83 AP-KML-potilasta (R/I-kohortti: n=65, T315I-kohortti: n=18), 62 BP-KML-potilasta (R/I-kohortti: n=38, T315I-kohortti: n=24) ja 32 Ph+ ALL -potilasta (R/I-kohortti: n=10, T315I-kohortti: n=22). Vain 26 % CP-KML-potilaista oli saavuttanut aiemmin MCyR-tasoisien tai paremman vasteen (MCyR, MMR tai CMR) dasatinibille tai nilotinibille. MaHR-tasoisien tai paremman vasteen (MaHR, MCyR, MMR tai CMR) oli saavuttanut aiemmin vain 21 % AP-KML-potilaista ja 24 % BP-KML/Ph+ALL-potilaista. Lähtötilanteen demografiset tiedot esitetään taulukossa 5 alla.

Taulukko 5 Demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet

Potilaiden ominaisuudet tutkimukseen otettaessa	Kokonaisturvallisuuspopulaatio N=449
Ikä	
Mediaani, vuotta (vaihteluväli)	59 (18–94)
Sukupuoli, n (%)	
Mies	238 (53 %)
Rotu, n (%)	
Aasialainen	59 (13 %)
Musta/afroamerikkalainen	25 (6 %)
Valkoinen	352 (78 %)
Muu	13 (3 %)
ECOG-suorituskykystatus, n (%)	
ECOG=0 tai 1	414 (92 %)
Tautihistoria	
Mediaaniaika diagnoosista ensimmäiseen annokseen, vuotta (vaihteluväli)	6,09 (0,33–28,47)
Resistentti aikaisemmalle TKI-hoidolle*, n (%)	374 (88 %)
Aikaisempi TKI-hoito – hoito-ohjelmien lukumäärä, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	262 (58 %)
BCR-ABL-mutaatioita havaittu tutkimukseen otettaessa, n (%)	
Ei mitään	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
* 427 potilaasta, jotka raportoivat saaneensa aikaisempaa TKI-hoitoa dasatinibilla tai nilotinibilla	

Yhteensä 55 %:lla potilaista oli yksi tai useampi BCR-ABL-kinaasidomeenimutaatio tutkimukseen otettaessa, ja yleisimmät mutaatiot olivat T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) ja E359V (4 %). 67 %:lla CP-KML-potilaiden R/I-kohortista ei havaittu mitään mutaatioita tutkimukseen otettaessa.

Tehokkuustulokset esitetään yhteenvetona taulukoissa 6, 7 ja 8.

Taulukko 6 Iclusigin teho resistenteissä tai intoleranteissa kroonisen vaiheen KML-potilaissa

	Kokonaismäärä (N=267)	Resistentti tai intolerantti	
		R/I- kohortti (N=203)	T315I- kohortti (N=64)
Sytogeneettinen vaste			
Huomattava (MCyR) ^a % (95 % lv)	54 % (48–60)	49 % (42–56)	70 % (58–81)
Täydellinen (CCyR) % (95 % lv)	44 % (38–50)	37 % (31–44)	66 % (53–77)
Huomattava molekulaarinen vaste^b % (95 % lv)	30 % (24–36)	23 % (18–30)	50 % (37–63)

^a Ensisijainen päätetapahtuma CP-KML-kohorteissa oli MCyR, joka yhdistää sekä täydelliset (ei havaittavissa olevia Ph+-soluja) että osittaiset (1 % – 35 % Ph+-soluja) sytogeneettiset vasteet.
^b Mitattu perifeerisestä verestä. Määritelmä: BCR-ABL-transkriptien ja ABL-transkriptien suhde ≤ 0,1 % International Scale (IS) -asteikolla (ts. ≤ 0,1 % BCR-ABL^{IS}; potilailla oli oltava b2a2/b3a2 (p210) -transkripti) perifeerisessä veressä, mittaustapa qRT-PCR (kvantitatiivinen käänteis-transkriptaasientsyymiä hyödyntävä polymeerasiketjureaktio).

CP-KML-potilaat, jotka olivat saaneet vähemmän aikaisempia TKI-valmisteita, saivat parempia sytogeneettisiä, hematologisia ja molekulaarisia vasteita. CP-KML-potilaista, joita oli aikaisemmin hoidettu yhdellä, kahdella tai kolmella TKI-valmisteella, 81 % (13/16), 61 % (65/105) ja vastaavasti 46 % (66/143) sai MCyR:n saadessaan Iclusig-hoitoa.

Niistä CP-KML-potilaista, joilla ei havaittu mutaatiota tutkimukseen otettaessa, 46 % (63/136) saavutti MCyR:n.

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

CP-KML-potilailla, jotka saavuttivat MCyR:n, mediaaniaika MCyR:iin oli 84 vuorokautta (vaihteluväli: 49-334 vuorokautta); potilailla, jotka saavuttivat MMR:n, mediaaniaika MMR:iin oli 167 vuorokautta (vaihteluväli: 55–421 vuorokautta). Raporttipäivityksen aikana, jolloin kaikkien mukana olleiden potilaiden seuranta-aika oli vähintään 27 kuukautta, MCyR:n ja MMR:n mediaanikestoajoja ei ollut vielä saavutettu. Kaplan–Meier-arviointien perusteella ennustettiin, että 87 % (95 % lv: [78 % – 92 %]) CP-KML-potilaista (hoidon mediaanikesto 866 vrk), jotka saavuttivat MCyR:n, ja 66 % (95 % lv: [55 % – 75 %]) CP-KML-potilaista, jotka saavuttivat MMR:n, säilyttää tämän vasteen 24 kuukauden kohdalla.

Taulukko 7 Iclusigin teho resistenteissä tai intoleranteissa KML-potilaissa, joilla oli pitkälle edennyt tauti

	Akseleraatiovaiheen KML			Blastivaiheen KML		
	Yht. (N=83)	Resistentti tai intolerantti		Yht. (N=62)	Resistentti tai intolerantti	
		R/I-kohortti (N=65)	T315I-kohortti (N=18)		R/I-kohortti (N=38)	T315I-kohortti (N=24)
Hematologinen vasteprosentti						
Huomattava ^a (MaHR) % (95 % lv)	58 % (47–69)	60 % (47–72)	50 % (26–74)	31 % (20–44)	32 % (18–49)	29 % (13–51)
Täydellinen ^b (CHR) % (95 % lv)	47 % (36–58)	46 % (34–49)	50 % (26–74)	21 % (12–33)	24 % (11–40)	17 % (5–37)
Huomattava sytogeneettinen vaste^c % (95 % lv)	39 % (28–50)	34 % (23–47)	56 % (31–79)	23 % (13–35)	18 % (8–34)	29 % (13–51)

^a Ensijainen päätetapahtuma AP-KML- ja BP-KML-/Ph+ ALL -kohorteissa oli MaHR, joka yhdistää täydelliset hematologiset vasteet ja leukemian merkkien puuttumisen.
^b CHR: Valkosolumäärä ≤ hoitolaitoksen ULN, ANC ≥ 1000/mm³, verihiutaleet ≥ 100 000/mm³, ei blasteja tai promyelosyyttejä perifeerisessä veressä, luuydinblastit ≤ 5 %, myelosyyttejä ja metamyelosyyttejä yhteensä < 5 % perifeerisessä veressä, basofiilejä < 5 % perifeerisessä veressä, ei ekstramedullaarista affisiota (mm. ei hepatomegaliaa tai splenomegaliaa).
^c MCyR yhdistää sekä täydelliset (ei havaittavia Ph+-soluja) että osittaiset (1 % – 35 % Ph+-soluja) sytogeneettiset vasteet.

Taulukko 8 Iclusigin teho resistenteissä tai intoleranteissa Ph+ ALL -potilaissa

	Yht. (N=32)	Resistentti tai intolerantti	
		R/I-kohortti (N=10)	T315I-kohortti (N=22)
Hematologinen vasteprosentti			
Huomattava ^a (MaHR) % (95 % lv)	41 % (24–59)	50 % (19–81)	36 % (17–59)
Täydellinen ^b (CHR) % (95 % lv)	34 % (19–53)	40 % (12–73)	32 % (14–55)
Huomattava sytogeneettinen vaste^c % (95 % lv)	47 % (29–65)	60 % (26–88)	41 % (21–64)

^a Ensijainen päätetapahtuma AP-KML- ja BP-KML-/Ph+ ALL -kohorteissa oli MaHR, joka yhdistää täydelliset hematologiset vasteet ja leukemian merkkien puuttumisen.
^b CHR: Valkosolumäärä ≤ hoitolaitoksen ULN, ANC ≥ 1000/mm³, verihiutaleet ≥ 100 000/mm³, ei blasteja eikä promyelosyyttejä perifeerisessä veressä, luuydinblastit ≤ 5 %, myelosyyttejä ja metamyelosyyttejä yhteensä < 5 % perifeerisessä veressä, basofiilejä < 5 % perifeerisessä veressä, ei ekstramedullaarista affisiota (mm. ei hepatomegaliaa tai splenomegaliaa).
^c MCyR yhdistää sekä täydelliset (ei havaittavia Ph+-soluja) että osittaiset (1 % – 35 % Ph+-soluja) sytogeneettiset vasteet.

AP-KML- ja BP-KML/Ph+ ALL -potilailla, jotka saavuttivat MaHR:n, mediaaniaika MaHR:iin oli AP-KML-potilailla 21 vuorokautta (vaihteluväli 12–176 vuorokautta), BP-KML-potilailla 29 vuorokautta (vaihteluväli 12–113 vuorokautta) ja Ph+ ALL -potilailla 20 vuorokautta (vaihteluväli 11–168 vuorokautta). Raporttipäivityksen aikana, jolloin kaikkien mukana olleiden potilaiden seuranta-aika oli vähintään 27 kuukautta, MaHR:n mediaanikesto aika AP-KML-potilailla (hoidon mediaanikesto 590 vrk), BP-KML-potilailla (hoidon mediaanikesto 89 vrk) ja Ph+ ALL -potilailla (hoidon mediaanikesto 81 vrk) oli arviolta 13,1 kk (vaihteluväli: 1,2–35,8+ kk), 6,1 kk (vaihteluväli: 1,8–31,8+ kk) ja 3,3 kk (vaihteluväli: 1,8–13,0 kk).

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

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

Annoksen vähentäminen CP-KML-potilailla

Faasin 2 tutkimuksessa annoksen vähentämistä suositeltiin, jos ilmeni haittatapahtumia. Lisäksi lokakuussa 2013 tutkimuksessa annettiin verisuonitukostapahtumien riskin vähentämiseksi uusi suositus vähentää kaikkien CP-KML-potilaiden annoksia, vaikkei haittatapahtumia olisikaan.

Turvallisuus

Faasin 2 tutkimuksessa 87 CP-KML-potilaalla saavutettiin MCyR annoksen ollessa 45 mg, ja 45 CP-KML-potilaalla MCyR saavutettiin, kun annosta oli vähennetty 30 mg:aan, yleensä haittatapahtumien vuoksi.

Verisuonitukostapahtumia oli 44:llä näistä 132 potilaasta. Useimmat tapahtumista ilmenivät käytettäessä sitä annosta, jolla potilas saavutti MCyR:n, harvemmat annoksen vähentämisen jälkeen.

Taulukko 9 Ensimmäiset verisuonitukoshaittatapahtumat CP-KML-potilailla, joilla MCyR saavutettiin annoksen ollessa 45 mg tai 30 mg (tiedonhakupäivä 7. huhtikuuta 2014)

	Viimeisin annos ensimmäisen verisuonitukostapahtuman alkaessa		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR saavutettu annoksen ollessa 45 mg (N = 87)	19	6	0
MCyR saavutettu annoksen ollessa 30 mg (N = 45)	1	13	5

Teho

Faasin 2 tutkimuksesta on saatu alustavat tiedot hoitovasteen (MCyR ja MMR) säilymisestä kaikilta CP-KML-potilailta, joiden annosta vähennettiin, olipa syy vähentämiseen mikä tahansa. Taulukossa 10 on nämä tiedot niistä potilaista, jotka saavuttivat MCyR:n ja MMR:n annoksen ollessa 45 mg. Vastaavat tiedot on saatavana myös potilaista, jotka saavuttivat MCyR:n ja MMR:n annoksen ollessa 30 mg.

Hoitovaste (MCyR ja MMR) on säilynyt tähän mennessä saatavilla olevien seurantatietojen perusteella suurimmalla osalla niistä potilaista, joiden annosta vähennettiin. Useimmilla potilailla, joiden annos vähennettiin lopulta 15 mg:aan, se vähennettiin ensin joksikin aikaa 30 mg:aan. Osalla potilaista annosta ei yksilöllisen hyöty- ja riskiarvion perusteella vähennetty lainkaan. Hoitovasteen säilymisestä tarvitaan lisätietoa, jotta voitaisiin antaa muodollinen suositus annoksen muutoksesta riskien minimoimiseksi, ellei potilaalle tule haittatapahtumia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Taulukko 10 Hoitovasteen säilyminen CP-KML-potilailla, jotka saavuttivat MCyR:n tai MMR:n annoksen ollessa 45 mg (tiedonhakupäivä 7. huhtikuuta 2014)

	MCyR saavutettu annoksen ollessa 45 mg (N = 87)		MMR saavutettu annoksen ollessa 45 mg (N = 63)	
	Potilaiden määrä	MCyR säilynyt	Potilaiden määrä	MMR säilynyt
Ei annoksen vähennystä	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
Annos vähennetty vain 30 mg:aan	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90 vrk vähennys 30 mg:aan	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180 vrk vähennys 30 mg:aan	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360 vrk vähennys 30 mg:aan	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
Mikä tahansa annoksen vähennys 15 mg:aan	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90 vrk vähennys 15 mg:aan	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180 vrk vähennys 15 mg:aan	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360 vrk vähennys 15 mg:aan	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Iclusigin antileukeeminen vaikutus arvioitiin myös faasin 1 annossuurentamistutkimuksessa, joka sisälsi 65 KML- ja Ph+ ALL -potilasta; tutkimus on meneillään. 31 CP-KML-potilasta 43:sta saavutti MCyR:n, seurannan mediaanikestoajan ollessa 25,3 kuukautta (vaihteluväli: 1,7–38,4 kuukautta). Raportointiaikana 25:lla CP-KML-potilaalla oli MCyR (MCyR:n mediaanikestoaikaa ei ollut vielä saavutettu).

Sydämen elektrofysiologia

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

Pediatriiset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

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

Eliminaatio

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

Munuaisten vajaatoiminta

Iclusigia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Munuaisteitse tapahtuva erittyminen ei kuulu ponatinibin keskeisiin eliminaatioreitteihin, mutta keskivaikean tai vaikean munuaisten

vajaatoiminnan mahdollista vaikutusta maksan kautta tapahtuvaan eliminaatioon ei ole määritetty (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Ponatinibin PK-arvoissa ei todettu merkittävää eroa terveiden vapaaehtoisten, joilla on normaali maksan toiminta, ja eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden välillä. Iclusigin aloitusannosta ei tarvitse pienentää potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ponatinibin farmakokinetiikkaan vaikuttavat potilaskohtaiset tekijät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Talkki
Makrogoli 4000
Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Hävittäminen:

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käsittely:

Potilaita on varoitettava nielemästä pullossa olevaa kuivausainepurkkia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/839/003
EU/1/13/839/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1 heinäkuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

Päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee toimittaa viimeistään 24. marraskuuta 2014.

• Lisätoimet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on kussakin jäsenvaltiossa sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman muodosta ja sisällöstä, kuten käytettävistä viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä asioista.

Koulutusohjelman tavoitteena on antaa tietoa, joka auttaa löytämään ne potilaat, joille hoito sopii, ymmärtämään kuinka ponatinibia pitää käyttää, jotta se olisi turvallista, riskit potilaiden kannalta ja tärkeät haittavaikutukset, joita suositellaan seurattavaksi ja joiden ilmetessä annoksen muutos on tarpeen.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa ICLUSIG-valmiste on

markkinoilla, kaikille lääkäreille, joiden odotetaan määrävän ICLUSIG-valmistetta, toimitetaan terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu esite.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun esitteen pääkohdat:

- kuinka tärkeää on arvioida riskit ennen ponatinibihoidon aloittamista
 - saatavilla olevat tiedot annoksen ja verisuonitukostapahtumien riskin suhteesta; mitä pitää ottaa huomioon harkittaessa annoksen vähentämistä CP-KML-potilailla, jotka ovat saavuttaneet MCyR:n ilman haittatapahtumia; suositus seurata vastetta tarkasti, jos annosta vähennetään
 - suositus harkita ponatinibihoidon lopettamista, ellei täydellistä hematologista vastetta ole saavutettu 3 kuukauden (90 vuorokauden) kuluessa
 - tietoa merkittävistä haittavaikutuksista, joiden seuranta valmisteyhteenvedossa suositellaan tai joiden sattuessa suositellaan annoksen muuttamista: haimatulehdus, suurentuneet amylaasi- ja lipaasiarvot, myelosuppressio, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, verenvuoto, sydämen vajaatoiminta / vasemman kammion toimintahäiriö, verisuonitukostapahtumat ja korkea verenpaine
 - ohjeet haittatapahtumien hoitoon seurannan perusteella ja annoksen muuttamiseen tai hoidon keskeyttämiseen.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Iclusig-valmisteen optimaalisen aloitusannoksen määrittämiseksi ja Iclusig-valmisteen turvallisuuden ja tehon selvittämiseksi, kun CP-KML-potilaiden saamaa annosta vähennetään MCyR:n saavuttamiseen jälkeen, myyntiluvan haltijan on tehtävä annostutkimus ja toimitettava sen tulokset.	Heinäkuu 2019

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS JA PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iclusig 15 mg kalvopäällysteiset tabletit
ponatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää ponatinibihydrokloridia vastaten 15 mg ponatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 tablettia
180 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ulkopakkaus:
Älä niele pullossa olevaa kuivausainepurkkia.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/839/001 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/839/002 180 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus:
Iclusig 15 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS JA PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iclusig 45 mg kalvopäällysteiset tabletit
ponatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää ponatinibihydrokloridia vastaten 45 mg ponatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia
90 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ulkopakkaus:
Älä niele pullossa olevaa kuivausainepurkkia.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus:
Iclusig 45 mg

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Iclusig 15 mg kalvopäällysteiset tabletit Iclusig 45 mg kalvopäällysteiset tabletit ponatinibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Iclusig on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Iclusigia

Älä ota Iclusigia

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Iclusigia

- jos sinulla on maksa- tai haimasairaus tai munuaisten vajaatoimintaa. Lääkäri haluaa kenties ryhtyä lisävarotoimiin.

- jos olet väärinkäyttänyt joskus alkoholia
- jos sinulla on ollut sydänkohtaus tai aivohalvaus
- jos sinulla on ollut veritulppia verisuonissa
- jos sinulla on sydänvaivoja, kuten sydämen vajaatoimintaa, sydämen rytmihäiriöitä tai pitkä QT-aika
- jos sinulla on korkea verenpaine
- jos sinulla on aiempia verenvuoto-ongelmia

Lääkäri

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Iclusig

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

Seuraavat lääkevalmisteet voivat vaikuttaa Iclusigiin tai Iclusig voi vaikuttaa niihin:

- **ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli:** sieni-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä.
- **indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri:** HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä.
- **klaritromysiini, telitromysiini, troleandomysiini:** bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä.
- **nefatsodoni:** masennuslääke.
- **mäkikuisma:** masennuksen hoitoon käytettävä kasvirohdosvalmiste.
- **karbamatsepiini:** lääke, jota käytetään epilepsian, euforia-/masennusvaiheiden ja tiettyjen kiputilojen hoitoon.
- **fenobarbitaali, fenytoiini:** epilepsialääkkeitä.
- **rifabutiini, rifampisiini:** tuberkuloosin tai tiettyjen muiden infektioiden hoitoon käytettyjä lääkkeitä.
- **digoksiini:** sydämen vajaatoiminnan hoitamiseen käytetty lääke.
- **dabigatraani:** lääke, jolla estetään veritulppien muodostumista.
- **kolkisiini:** kihtikohtauksien hoitamiseen käytettävä lääke.
- **pravastatiini, rosuvastatiini:** kohonneiden kolesteroliarvojen alentamiseen käytettäviä lääkkeitä.
- **metotreksaatti:** lääke, jolla hoidetaan vaikeita nivel tulehduksia (nivelreumaa), syöpää ja psoriaasi-ihotautia.
- **sulfasalatsiini:** lääke, jolla hoidetaan vaikeita suolitulehduksia ja nivelreumaa.

Iclusig ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippituotteita kuten greippimehua.

Raskaus ja imetys

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Iclusig sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on intoleranssi maitosokeria (laktoosia) kohtaan, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Iclusigia otetaan

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

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

Iclusig on saatavilla seuraavasti:

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

Suosittelun aloitusannos on yksi 45 mg kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa

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

- neutrofiilivalkosolujen lukumäärä on alentunut.
- verihiutaleiden lukumäärä on alentunut.
- ilmenee muu kuin vereen liittyvä vaikea haittavaikutus
 - haimatulehdus.
 - lipaasi- tai amylaasiproteiinien määrä seerumissa suurenee.
- sinulle tulee sydän- tai verisuoniongelmia.

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

Käyttötapa

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

Älä niele pullossa olevaa kuivausainepurkkia.

Käytön kesto

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

Jos otat enemmän Iclusigia kuin sinun pitäisi

Kerro heti lääkärille, jos näin käy.

Jos unohdat ottaa Iclusigia

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

Jos lopetat Iclusigin oton

Älä lopeta Iclusigin ottamista kysymättä ensin lupaa lääkäriltä.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

65-vuotiailla ja tätä vanhemmilla potilailla on todennäköisemmin haittavaikutuksia.

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

Jos saat poikkeavia tuloksia verikokeista, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Vakavia haittavaikutuksia (yleisiä: esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta):

- haimatulehdus. Kerro heti lääkärille, jos saat haimatulehduksen. Sen oireita ovat vaikea vatsa- ja selkäkipu.
- kuume, johon liittyy usein muita infektion merkkejä ja veren valkosolun määrän pienenemistä
- sydänkohtaus
- veriarvojen muutokset:
 - pienentynyt punasolun määrä (oireita ovat mm. heikkous, huimaus, uupumus)
 - pienentynyt verihiutalemäärä (oireita ovat mm. lisääntynyt taipumus vuotaa verta tai saada mustelmia)
 - pienentynyt neutrofiilivalkosolun määrä (oireita ovat mm. lisääntynyt taipumus saada infektioita)
 - suurentunut seerumin lipaasiproteiinipitoisuus
- sydämen rytmihäiriö, epänormaali pulssi
- sydämen vajaatoiminta (oireita ovat mm. heikkous, uupumus, jalkojen turpoaminen)
- hengitysvaikeudet
- ripuli
- syvä laskimotukos, äkillinen laskimotukos, keuhkoverisuonen veritulppa (oireita ovat mm. kuuma aalto, punastuminen, kasvojen punoitus, hengitysvaikeudet)
- aivohalvaus (oireita ovat mm. puhumis- tai liikkumisvaikeudet, uneliaisuus, migreeni, epänormaali tuntemukset)
- verenkierto-ongelmat (oireita ovat mm. kipu jaloissa tai käsissä, raajojen ääreisosien kylmyys)
- lisääntynyt taipumus vuotaa verta tai saada mustelmia

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

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- ylähengitysteiden infektio
- ruokahalun heikkeneminen
- unettomuus
- päänsärky, huimaus
- korkea verenpaine
- yskä
- ripuli, oksentelu, ummetus, pahoinvointi
- useiden mahaentsyymien suurentunut määrä veressä, näitä entsyymejä kutsutaan nimellä:
 - alaniiniaminotransferaasi
 - aspartaattiaminotransferaasi
- ihottuma, kuiva iho
- luusto-, nivel-, selkä-, käsivarsi- tai jalkakipu, lihasspasmit
- uupumus, nesteen kerääntyminen käsivarsiin ja/tai jalkoihin, kuume, kipu

Yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta):

- keuhkoinfektio, veri-infektio, karvatuppien tulehdus
- nesteen kertyminen elimistöön
- nestehukka
- matalat kalsium-, fosfaatti- tai kaliumarvot veressä
- kohonnut verensokeri- tai virtsahappomäärät veressä, korkeat veren triglyseriditasvot
- laihtuminen
- pieni aivohalvaus, aivoinfarkti
- käsivarsien ja/tai jalkojen hermojen häiriö (aiheuttaa usein käsien tai jalkaterien tunnottomuutta ja kipua)
- horrostila, migreeni
- lisääntynyt tai vähentynyt kosketuksen tai tuntoaistin aistiminen, epänormaalit tuntemukset kuten pistely, kihelmöinti ja kutina
- näön sumentuminen, silmän kuivuminen
- silmäluomien tai silmänympäryksen turvotus, joka johtuu nesteen kertymisestä kudoksiin
- epämiellyttävä painon, täyteyden tai puristuksen tunne tai kipu rintakehän keskellä (rasitusrintakipu)
- sydämentykytys
- kävellessä tai liikuntaa harrastaessa ilmenevä toisen jalan tai molempien jalkojen kipu, joka häviää, kun on levännyt muutaman minuutin
- kuuma aalto, punastuminen
- nestettä rintakehässä (voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia), nenäverenvuoto, äänneiden tuottamiseen liittyvät ongelmat, keuhkoverenpainetauti
- maksa- ja haimaentsyymien suurentuneet määrät veressä:
 - amylaasi
 - alkalinen fosfataasi
 - gammaglutamylitransferaasi
- mahanesteiden takaisinvirtauksen aiheuttama närästys, suutulehdus, vatsan turvotus tai epämukava tunne vatsassa tai vatsavaivat, suun kuivuminen
- lisääntynyt bilirubiinin määrä veressä – bilirubiini on verenpunan keltainen hajoamistuote
- lihas-, luusto-, niska- tai rintakipu
- ihottuma, kutina, ihon hilseily, punoitus, mustelmat, ihon kipu, karvojen lähtö
- kasvojen turvotus, joka johtuu nesteen kertymisestä kudoksiin
- yöhikoilu, hikoilun lisääntyminen
- sydämeen liittymätön rintakipu
- erektiohäiriöt
- vilunväristykset, flunssan kaltainen sairaus

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (esiintyy 1–10 käyttäjällä 1 000:sta)

- kuolevien syöpäsolujen hajoamistuotteiden aiheuttama aineenvaihduntahäiriö
- aivovaltimoiden ahtautuminen
- silmän verisuonitukos, näköhäiriö
- sydänvaivat, ongelmat sydänlihaksen verisuonissa, vasemmanpuoleinen rintakipu, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö
- verisuonten ahtautuminen, huono verenkierto
- pernan verenkiertohäiriöt
- mahalaukun verenvuoto (oireita ovat mm. mahakipu, veren oksentaminen)
- maksavaurio, keltaisuus (oireita ovat mm. ihon ja silmien kellastuminen)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös [suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Iclusigin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Iclusig sisältää

- Vaikuttava aine on ponatinibi.
Kukin 15 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää ponatinibihydrokloridia vastaten 15 mg ponatinibia.
Kukin 45 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää ponatinibihydrokloridia vastaten 45 mg ponatinibia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti, talkki, makrogoli 4000, polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset Iclusig-tabletit ovat valkoisia, pyöreitä ja kaarevia ylä- ja alapuolella.

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

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

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Iso-Britannia

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

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