

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Iclusig 15 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg ponatinibo (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Baltos spalvos, abipus išgaubtos, apvalios formos, apytiksliai 6 mm skersmens plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta žyma „A5”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Iclusig skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems

- lėtinės mieloidinės leukemijos (LML) lėtine, akceleracijos ar blastų faze, kuriems gydymas dazatinibu ar nilotinibu buvo neveiksmingas ar netoleruojamas, o vėlesnis gydymas imatinibu kliniškai netinkamas, arba kurie turi T315I mutaciją;
- Filadelfijos chromosomai teigiama ūmine limfoblastine leukemija (Ph+ŪLL), kuriems gydymas dazatinibu buvo neveiksmingas ar netoleruojamas, o vėlesnis gydymas imatinibu kliniškai netinkamas, arba kurie turi T315I mutaciją.

Žiūrėkite 4.2 skyriuje širdies ir kraujagyslių būklės įvertinimą prieš gydymą ir 4.4 skyriuje atvejus, kai galima taikyti alternatyvų gydymą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis leukemijos diagnozavimo ir gydymo patirties. Jeigu kliniškai reikalinga, gydymo metu galima naudoti pagalbines hematologines priemones, tokias kaip trombocitų perpylimą ir hematopoetinius augimo faktorius.

Prieš pradėdant gydymą ponatinibu turi būti įvertinta paciento širdies ir kraujagyslių būklė, įskaitant anamnezę ir medicininę apžiūrą, ir aktyviai valdomi širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniai. Gydant ponatinibu toliau turi būti stebima širdies ir kraujagyslių būklė ir optimizuojamas medicininis bei pagalbinis būklių, kurios sukelia širdies ir kraujagyslių ligų riziką, gydymas.

Dozavimas

Rekomenduojama ponatinibo pradinė dozė yra 45 mg kartą per parą. Įprastai 45 mg dozei vartoti yra tiekiamos 45 mg plėvele dengtos tabletės. Gydomą reikia tęsti tol, kol pacientui nepasireiškų ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio požymiai.

Pacientus reikia stebėti dėl organizmo atsako į gydymą pagal standartines klinikines gaires.

Jei visiško hematologinio atsako nebuvo per 3 mėnesius (90 dienų), įvertinkite galimybę nutraukti ponatinibo vartojimą.

Tikėtina, kad kraujagyslių okliuzijos reakcijų rizika yra susijusi su dozavimu. Nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima pateikti oficialias rekomendacijas dėl dozės sumažinimo (nesant šalutinių reiškinių) LML lėtinės fazės (LF) pacientams, kuriems nustatytas dydysis citogenetinis atsakas. Jei vertinama dozės sumažinimo galimybė, reikia atsižvelgti į šiuos individualius naudos ir rizikos įvertinimo faktorius: širdies ir kraujagyslių ligų riziką, gydymo ponatinibu nepageidaujamas reakcijas, laiką į citogenetinį atsaką ir BCR-ABL transkriptų lygius (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Jei dozė sumažinama, rekomenduojama atidžiai stebėti poveikį gydymui.

Toksiškumo valdymas:

Dozę reikia koreguoti arba vartojimą laikinai nutraukti norint sumažinti pasireiškusių hematologinių arba nehematologinių toksinių poveikį. Sunkių nepageidaujamų reakcijų atveju gydymą reikia nutraukti.

Pacientams, kuriems nepageidaujamos reakcijos išnyko arba jų stiprumas sumažėjo, Iclusig vartojimą galima atnaujinti, taip pat, jei kliniškai reikalinga, galima įvertinti galimybę vėl skirti paros dozę, kuri buvo vartojama prieš pasireiškiant nepageidaujamai reakcijai.

Kad būtų patogiau vartoti kartą per parą 30 mg arba 15 mg dozę, tiekiamos 15 mg plėvele dengtos tabletės.

Kaulų čiulpų slopinimas

Dozės koregavimas, pasireiškus neutropenijai ($ANS^* < 1,0 \times 10^9/l$) ir trombocitopenijai (trombocitų $< 50 \times 10^9/l$), kurios nesusijusios su leukemija, apibendrintas 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozės koregavimas dėl kaulų čiulpų slopinimo

ANS* $< 1,0 \times 10^9/l$ arba trombocitų $< 50 \times 10^9/l$	Pirmas pasireiškimas: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti pradine 45 mg doze po to, kai ANS bus $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius $\geq 75 \times 10^9/l$.
	Antras pasireiškimas: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti 30 mg doze po to, kai ANS bus $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius $\geq 75 \times 10^9/l$.
	Trečias pasireiškimas: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti 15 mg doze po to, kai ANS bus $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius $\geq 75 \times 10^9/l$.
*ANS = absoliutus neutrofilų skaičius	

Kraujagyslių okliuzija

Jeigu pacientui įtariamas arterijos arba venos okliuzijos reiškinių vystymasis, reikia nedelsiant nutraukti Iclusig vartojimą. Sprendimas, ar galima atnaujinti gydymą Iclusig, turi būti priimtas įvertinus galimą naudą ir riziką (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius) po to, kai trombo pavojus praeina.

Hipertenzija gali būti viena iš priežasčių, keliančių arterinės trombozės reiškinių pavojų. Gydymas Iclusig turi būti laikinai nutrauktas, jeigu hipertenzija nėra mediciniškai kontroliuojama.

Pankreatitas

Dozės koregavimo rekomendacijos dėl pasireiškiančių kasos nepageidaujamų reakcijų apibendrintos 2 lentelėje.

2 lentelė. Dozės koregavimas dėl pankreatito ir lipazės (ar) amilazės aktyvumo padidėjimo

2 laipsnio pankreatitas ir (arba) simptomų nesukeliantis lipazės (ar) amilazės aktyvumo padidėjimas	Tęsti Iclusig tos pačios dozės vartojimą
3 arba 4 laipsnio simptomų nesukeliantis tik lipazės (ar) amilazės aktyvumo padidėjimas (> 2,0 x NVNR*)	Pasireiškimas vartojant 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti 30 mg doze po to, kai bus ≤ 1 laipsnio (< 1,5 x NVNR). Pakartotinas pasireiškimas vartojant 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti 15 mg doze po to, kai bus ≤ 1 laipsnio (< 1,5 x NVNR). Pakartotinas pasireiškimas vartojant 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• svarstyti Iclusig vartojimo nutraukimą.
3 laipsnio pankreatitas	Pasireiškimas vartojant 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti 30 mg doze po to, kai bus < 2 laipsnio. Pakartotinas pasireiškimas vartojant 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti 15 mg doze po to, kai bus < 2 laipsnio. Pakartotinas pasireiškimas vartojant 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• svarstyti Iclusig vartojimo nutraukimą.
4 laipsnio pankreatitas	<ul style="list-style-type: none">• Nutraukti Iclusig vartojimą.

*NVNR = nustatyta viršutinės normos riba

Senyvo amžiaus pacientai

Iš 449 pacientų, dalyvavusių Iclusig klinikiniame tyrime, 155 (35 %) pacientai buvo ≥ 65 metų amžiaus. Vyresniems pacientams nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo tikimybė yra didesnė, lyginant su < 65 metų pacientais.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, gali vartoti rekomenduojamą pradinę dozę. Rekomenduojama atsargiai skirti Iclusig pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Išsiskyrimas per inkstus nėra pagrindinis ponatinibo šalinimo būdas. Iclusig vartojimas pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, nebuvo ištirtas. Pacientai, kurių apskaičiuotas kreatinino klirensas ≥ 50 ml/min, gali saugiai vartoti Iclusig nekoreguojant dozės. Pacientams, kurių apskaičiuotas kreatinino klirensas < 50 ml/min arba jie serga paskutinės stadijos inkstų liga, rekomenduojama atsargiai skirti Iclusig.

Vaikų populiacija

Iclusig saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tabletes reikia nuryti nekramčius. Pacientams negalima tablečių traiškyti ar tirpinti. Iclusig galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Pacientus reikia įspėti nepraryti buteliuke esančio sausiklio dėžutės.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Svarbios nepageidaujamos reakcijos

Kaulų čiulpų slopinimas

Iclusig vartojimas yra susijęs su sunkia (pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijus 3 arba 4 laipsnio) trombocitopenija, neutropenija ir anemija. Šie reiškiniai dažniau pasireiškia pacientams, sergantiems akceleracijos fazės AF-LML) ar blastų fazės (BF-LML) LML arba Ph+ ŪLL nei lėtinės fazės LML (LF-LML). Visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti kas 2 savaites pirmuosius 3 mėnesius, o vėliau kas mėnesį arba pagal klinikinį poreikį. Kaulų čiulpų slopinimas paprastai būdavo laikinas ir dažniausiai praeidavo laikinai nutraukus Iclusig vartojimą arba sumažinus jo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Kraujagyslių okliuzija

Iclusig gydytiems pacientams pasireiškė arterijų ir venų trombozė, įskaitant mirtiną miokardo infarktą, insultą, galvos smegenų stambiųjų arterijų stenozę, sunkią periferinių kraujagyslių ligą ir poreikį skubiai taikyti revaskuliarizacijos procedūras. Šie reiškiniai pasireiškė pacientams su širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniais ir be jų, įskaitant 50 metų ar jaunesnius pacientus. Kraujagyslių okliuzijos šalutiniai reiškiniai dažniau pasireiškė vyresniems bei anksčiau išemija, hipertenzija, diabetu ar hiperlipidemija sirgusiems pacientams.

Tikėtina, kad kraujagyslių okliuzijos reiškiniai gali būti susiję su dozavimu (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius). 2 fazės tyrime arterijų ir venų okliuzijos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 23 % pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Kai kuriems pacientams pasireiškė daugiau nei 1 tipo reiškinį. Arterinių kardiovaskulinių, cerebrovaskulinių ir periferinių kraujagyslių okliuzinių nepageidaujamų reakcijų atitinkamai pasireiškė 9,6 %, 7,3 %, ir 6,9 % Iclusig gydytų pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Venų okliuzinių reakcijų pasireiškė 5,0 % pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis).

2 fazės tyrime sunkių arterijų ir venų okliuzinių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 18 % pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Sunkių arterinių kardiovaskulinių, cerebrovaskulinių ir periferinių kraujagyslių okliuzinių nepageidaujamų reakcijų atitinkamai pasireiškė 6,7 %, 5,6 % ir 5,1 % Iclusig gydytų pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Sunkių venų okliuzinių reakcijų pasireiškė 4,5 % pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis) (žr. 4.8 skyrių).

Iclusig neturi vartoti pacientai, patyrę miokardo infarktą, prieš revaskuliarizaciją ar insultą, išskyrus atvejus, kai galima gydymo nauda yra didesnė nei potenciali rizika (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Šiems pacientams prieš gydymą ponatinibu reikia įvertinti alternatyvias gydymo galimybes.

Prieš pradėdamas gydyti ponatinibu turi būti įvertinta paciento širdies ir kraujagyslių būklė, įskaitant anamnezę ir medicininę apžiūrą, ir aktyviai valdomi širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniai. Gydant ponatinibu toliau turi būti stebima širdies ir kraujagyslių būklė ir optimizuojamas medicininis bei pagalbinis būklė, kurios sukelia širdies ir kraujagyslių ligų riziką, gydymas.

Turi būti vykdomas tromboembolijos pasireiškimo ir kraujagyslių okliuzijos įrodymų stebėjimas ir esant kraujagyslių okliuzijai Iclusig vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas. Sprendimas, ar galima atnaujinti gydymą Iclusig, turi būti priimtas įvertinus galimą naudą ir riziką (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Hipertenzija gali būti viena iš priežasčių, keliančių arterinės trombozės reiškinį pavojų. Gydant Iclusig kiekvieno klinikinio vizito metu turi būti stebimas ir valdomas kraujospūdis, o hipertenzija gydoma, kol bus pasiektas normalus lygis. Gydymas Iclusig turi būti laikinai nutrauktas, jei hipertenzija nėra mediciniškai kontroliuojama (žr. 4.2 skyrių).

Su gydymu susijusi hipertenzija gali pasireikšti Iclusig gydytiems pacientams. Pacientams gali būti reikalinga skubi klinikinė intervencija, kai esant hipertenzijai pasireiškia sumišimas, galvos skausmas, krūtinės skausmas arba dusulys.

Stazinis širdies nepakankamumas

Iclusig gydytiems pacientams pasireiškė mirtimi pasibaigęs arba sunkus širdies nepakankamumas, arba kairiojo širdies skilvelio disfunkcija, įskaitant reakcijas, susijusias su ankstesniais kraujagyslių okliuzijos reiškiniais. Stebėkite pacientus dėl požymių ar simptomų, kurie atitinka širdies nepakankamumą, ir gydykite juos kaip kliniškai nurodyta, įskaitant laikiną Iclusig vartojimo nutraukimą. Įvertinkite galimybę nutraukti ponatinibo vartojimą pacientams, kuriems atsirado sunkus širdies nepakankamumas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pankreatitas ir lipazė serume

Iclusig vartojimas susijęs su pankreatitu. Pankreatitas dažniau pasireiškia per pirmuosius 2 mėnesius nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios. Reikia tikrinti lipazės aktyvumą kas 2 savaites pirmuosius 2 mėnesius, o vėliau periodiškai. Gali prireikti laikinai nutraukti gydymą arba koreguoti dozę. Jeigu padidėjęs lipazės aktyvumui kartu pasireiškia pilvo simptomai, Iclusig vartojimą reikia nutraukti ir patikrinti, ar pacientui nepasireiškia pankreatito požymiai (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kurie anksčiau sirgo pankreatitu ar piktnaudžiavo alkoholiu, rekomenduojama atsargiai skirti Iclusig. Pacientus, kuriems pasireiškia sunki arba labai sunki hipertrigliceridemija, reikia tinkamai gydyti siekiant sumažinti pankreatito riziką.

Kepenų funkcijos nenormalūs pokyčiai

Iclusig gali sukelti ALT, AST, šarminės fosfatazės aktyvumo bei bilirubino koncentracijos padidėjimą. Jei kliniškai reikalinga, prieš gydymo pradžią reikia periodiškai tirti ir stebėti kepenų funkciją.

Kraujavimas

Iclusig gydytiems pacientams pasireiškė sunkių kraujavimo reiškinių ir hemoragija, įskaitant atvejus, pasibaigusius mirtimi. Sunkių kraujavimo atvejų daugiau pasitaikė pacientams, kuriems nustatyta AF-LML, BF-LML ir Ph+ ŪLL. Cerebrinis kraujavimas ir kraujavimas iš virškinimo trakto buvo dažniausiai nustatyti sunkūs kraujavimo reiškiniai. Dauguma kraujavimo atvejų, bet ne visi, pasireiškė pacientams, kuriems buvo nustatyta 3/4 laipsnio trombocitopenija. Jei pasireiškia sunkus ar smarkus kraujavimas, Iclusig vartojimą reikia laikinai nutraukti ir įvertinti būklę.

Vaistinių preparatų sąveika

Iclusig reikia atsargiai vartoti kartu su vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A inhibitoriais bei vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kuriems yra kraujavimo pavojus (žr. „Kaulų čiulpų slopinimas“ ir „Kraujavimas“), kraujo krešėjimą mažinančias priemones su ponatinibu reikia vartoti atsargiai. Oficialių ponatinibo vartojimo kartu su kraujo krešėjimą mažinančiais vaistiniais preparatais tyrimų atlikta nebuvo.

QT pailgėjimas

Iclusig gebėjimas prailginti QT intervalą buvo vertinamas 39 leukemija sergantiems pacientams. Kliniškai reikšmingo QT pailgėjimo nebuvo pastebėta (žr. 5.1 skyrių). Tačiau išsamus QT tyrimas nebuvo atliktas, todėl negalima atmesti vaistinio preparato sukeliama kliniškai reikšmingo poveikio QT intervalui.

Specialiosios populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, gali vartoti rekomenduojamą pradinę dozę. Rekomenduojama atsargiai skirti Iclusig pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus (žr. 5.2 skyrių).

Inkštų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių apskaičiuotas kreatinino klirensas < 50 ml/min arba jie serga paskutinės stadijos inkštų liga, rekomenduojama atsargiai skirti Iclusig (žr. 4.2 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Medžiagos, kurios gali padidinti ponatinibo koncentraciją serume

CYP3A inhibitoriai

Ponatinibą metabolizuoja CYP3A4.

Išgėrus Iclusig vienkartinę 15 mg dozę kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi ketokonazolu (400 mg per parą), ponatinibo sisteminė ekspozicija padidėjo nedaug, ponatinibo AUC_{0-∞} ir C_{max} reikšmės atitinkamai buvo 78 % ir 47 % didesnės nei nustatytos ponatinibą vartojant atskirai.

Reikia būti atsargiems ir įvertinti pradinės Iclusig dozės sumažinimą iki 30 mg vartojant stiprius CYP3A inhibitorius, pavyzdžiui, klaritromiciną, indinavirą, itrakonazolą, ketokonazolą, nefazodoną, nelfinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, telitromiciną, troleandomiciną, vorikonazolą ir greipfrutų sultis.

Medžiagos, kurios gali sumažinti ponatinibo koncentraciją serume

CYP3A induktoriai

19 sveikų savanorių suvartojus vienkartinę Iclusig 45 mg dozę su rifampinu (600 mg per parą), kuris yra stiprus CYP3A induktorius, ponatinibo AUC_{0-∞} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 62 % ir 42 %, palyginti su vieno ponatinibo vartojimu.

Reikia vengti stiprių CYP3A4 induktorių, tokių kaip karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifabutinas, rifampicinas ir jonažolė, vartojimo su ponatinibu, CYP3A4 induktoriams reikia ieškoti alternatyvų, išskyrus atvejus, kai nauda nusveria mažesnės ponatinibo ekspozicijos galimą riziką.

Medžiagos, kurių koncentraciją serume gali pakeisti ponatinibas

Pernešėjų substratai

Ponatinibas yra P-gp (P glikoproteino) ir BCRP (ang. *Breast Cancer Resistant Protein*) inhibitorius *in vitro*. Taigi ponatinibas gali padidinti kartu skiriamų P-gp substratų (pvz., digoksino, dabigatrano, kolchicino, pravastatino) arba BCRP (pvz., metotreksato, rozuvastatino, sulfasalazino) koncentracijas plazmoje ir gali padidinti jų sukeltą terapinį poveikį bei nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą. Rekomenduojama atidi klinikinė priežiūra ponatinibą skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims, gydomoms Iclusig, reikia patarti nepastoti, o vyrams, gydomiems Iclusig, reikia patarti neapvaisinti moters gydymo metu. Reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Nežinoma, ar ponatinibas veikia sisteminių hormoninių kontraceptinių priemonių efektyvumą. Turi būti naudojamas alternatyvus arba papildomas kontracepcijos būdas.

Nėštumas

Tinkamų duomenų apie Iclusig vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui yra nežinoma. Iclusig nėštumo

metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais. Jeigu jis vartojamas nėštumo metu, pacientės reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar Iclusig išsiskiria į motinos pieną. Turimi farmakodinamikos (ar) toksikologinių tyrimų duomenys rodo, kad išsiskyrimo į moterų pieną atmesti negalima. Gydomo Iclusig metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Iclusig poveikis vyrų ir moterų vaisingumui yra nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Iclusig gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Su Iclusig vartojimu buvo susijusios tokios nepageidaujamos reakcijos, kaip letargija, svaigulys ir neryškus matymas. Taigi pacientams vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus rekomenduojama atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Šiame skyriuje apibūdinamos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos vienos grupės, atviro, tarptautinio, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 449 LML ir Ph+ ŪLL sergantys pacientai, kuriems anksčiau taikytas gydymas tirozinkinazės inhibitoriais (TKI) buvo neveiksmingas arba netoleruojamas, įskaitant pacientus, turinčius BCR-ABL T315I mutaciją. Visi pacientai vartojo Iclusig 45 mg kartą per parą. Siekiant sumažinti gydymo metu pasireiškusį toksinį poveikį, buvo galima koreguoti dozę iki 30 mg kartą per parą arba iki 15 mg kartą per parą. Pranešimo metu visi toliau tyrime dalyvaujantys pacientai buvo stebimi mažiausiai 27 mėnesius. LF-LML sergančių pacientų vidutinė gydymo Iclusig trukmė buvo 866 dienos, AF-LML sergančių pacientų – 590 dienų ir BF-LML arba Ph+ ŪLL sergančiųjų pacientų – 86 dienos. Vidutinis dozės stiprumas buvo 36 mg arba 80 % numatytos 45 mg dozės.

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, sudariusios > 1 % (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis), buvo pankreatitas (5,6 %), karščiavimas (4,2 %), pilvo skausmas (4,0 %), miokardo infarktas (3,6 %), prieširdžių virpėjimas (3,3 %), anemija (3,3 %), trombocitų skaičiaus sumažėjimas (3,1 %), febrilinė neutropenija (2,9 %), širdies nepakankamumas (2,0 %), lipazės aktyvumo padidėjimas (1,8 %), dusulys (1,6 %), viduriavimas (1,6 %), neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (1,3 %), pancitopenija (1,3 %) ir perikardo efuzija (1,3 %).

Sunkios arterinės kardiovaskulinės, cerebrovaskulinės ir periferinių kraujagyslių okliuzinės nepageidaujamos reakcijos atitinkamai pasireiškė 6,7 %, 5,6 %, ir 5,1 % Iclusig gydytų pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Sunkios venų okliuzinės reakcijos pasireiškė 4,5 % pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis).

Apibendrinant dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 20 %) buvo trombocitų skaičiaus sumažėjimas, bėrimas, sausa oda ir pilvo skausmas.

Arterinės kardiovaskulinės, cerebrovaskulinės ir periferinių kraujagyslių okliuzinės nepageidaujamos reakcijos atitinkamai pasireiškė 9,6 %, 7,3 % ir 6,9 % Iclusig gydytų pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Venų okliuzinės reakcijos pasireiškė 5,0 % pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Bendrai 2 fazės tyrime arterijų ir venų okliuzinės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 23 % Iclusig gydytų pacientų, sunkios nepageidaujamos reakcijos nustatytos 18 % pacientų. Kai kuriems pacientams pasireiškė daugiau nei vienas reiškinių tipas.

Dėl nepageidaujamų reiškinių gydymas buvo nutrauktas 14 % LF-LML, 7 % AF-LML ir 4 % BF-LML arba Ph+ ŪLL sirgusiems pacientams.

Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios visiems LML ir Ph+ ŪLL sergantiems pacientams, pateikiamos 3 lentelėje. Dažnio grupės apibūdinamos taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos LML ir Ph+ ŪLL sergantiems pacientams, kurių dažnis apskaičiuotas pagal reiškinių, dėl kurių reikėjo taikyti gydymą, dažnį

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažni	viršutinių kvėpavimo takų infekcija
	Dažni	pneumonija, sepsis, folikulitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	anemija, sumažėjęs trombocitų skaičius, sumažėjęs neutrofilų skaičius
	Dažni	pancitopenija, febrilinė neutropenija, sumažėjęs leukocitų skaičius
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	sumažėjęs apetitas
	Dažni	dehidratacija, skysčių susilaikymas, hipokalcemija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipofosfatemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija, sumažėjęs svoris
	Nedažni	naviko lizės sindromas
Psichikos sutrikimai	Labai dažni	nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	galvos skausmas, svaigulys
	Dažni	cerebrovaskulinis įvykis (insultas), smegenų infarktas, periferinė neuropatija, letargija, migrena, hiperestezija, hipestezija, parestezija, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis
	Nedažni	smegenų arterijos stenozė
Akių sutrikimai	Dažni	neryškus matymas, sausos akys, patinimas apie akis, akių vokų edema
	Nedažni	tinklainės venos trombozė, tinklainės venos okliuzija, tinklainės arterijos okliuzija, regos suprastėjimas
Širdies sutrikimai	Dažni	širdies nepakankamumas, miokardo infarktas, stazinis širdies nepakankamumas, vainikinių arterijų liga, krūtinės angina, perikardo efuzija, prieširdžių virpėjimas, sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija
	Nedažni	miokardo išemija, ūminis koronarinis (vainikinis) sindromas, širdies diskomfortas, išeminė kardiomiopatija, vainikinių arterijų spazmas, kairiojo skilvelio disfunkcija, prieširdžių virpėjimas
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažni	hipertenzija
	Dažni	periferinių arterijų okliuzinė liga, periferinė išemija, periferinės arterijos stenozė, protarpinis šlubumas, giliųjų venų trombozė, karščio pylimas, veido ir kaklo paraudimas
	Nedažni	prasta periferinė kraujotaka, blužnies infarktas, venų embolija, venų trombozė

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažni	dusulys, kosulys
	Dažni	Plaučių embolija, pleuros efuzija, kraujavimas iš nosies, disfonija, plautinė hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	pilvo skausmas, viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, lipazės aktyvumo padidėjimas
	Dažni	pankreatitas, padidėjęs amilazės aktyvumas kraujyje, gastroezofaginio reflukso liga, stomatitas, dispepsija, pilvo pūtimas, diskomfortas pilve, sausa burna
	Nedažni	kraujavimas iš skrandžio
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažni	padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas
	Dažni	padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs gama-gliutamiltransferazės aktyvumas
	Nedažni	toksinis poveikis kepenims, gelta.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	bėrimas, sausa oda
	Dažni	niežtintis bėrimas, eksfoliacinis bėrimas, eritema, alopecija, niežėjimas, odos eksfoliacija, naktinis prakaitavimas, hiperhidrozė, petechijos, ekchimozė, skausminga oda, eksfoliacinis dermatitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažni	kaulų skausmas, artralgija, mialgija, skausmas galūnėse, nugaros skausmas, raumenų spazmai
	Dažni	raumenų ir skeleto skausmas, kaklo skausmas, krūtinės raumenų ir skeleto skausmas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažni	erekcijos sutrikimai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	nuovargis, astenija, periferinė edema, karščiavimas, skausmas
	Dažni	šaltkrėtis, į gripą panašus susirgimas, skausmas krūtinėje ne dėl širdies ligų, gumbas, veido edema

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujagyslių okliuzija (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Pacientams, gydytiems Iclusig, pasireiškė sunki kraujagyslių okliuzija, įskaitant širdies ir kraujagyslių, cerebrovaskulinių ir periferinių kraujagyslių sutrikimus bei venų trombozės atvejus. Šie atvejai pasireiškė pacientams su širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniais ir be jų, įskaitant 50 metų ar jaunesnius pacientus. Kraujagyslių okliuzijos šalutiniai reiškiniai dažniau pasireiškė vyresniems bei anksčiau išemija, hipertenzija, diabetu ar hiperlipidemija sirgusiems pacientams.

Kaulų čiulpų slopinimas

Kaulų čiulpų slopinimas dažnai pasireiškė visoms pacientų populiacijoms. 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, neutropenija ir anemija dažniau pasireiškė pacientams, sergantiems AF-LML ir BF-LML arba Ph⁺ ŪLL, negu pacientams, sergantiems LF-LML (žr. 4 lentelę). Buvo pranešta apie kaulų čiulpų slopinimą pacientams, kurių laboratorinių tyrimų rodikliai tyrimo pradžioje buvo normalūs, bei pacientams, kuriems tyrimo pradžioje šie rodikliai buvo pakitę.

Dėl kaulų čiulpų slopinimo gydymą reikėjo nutraukti nedažnai (dėl trombocitopenijos 4,5 %, dėl neutropenijos ir anemijos po < 1 %).

**4 lentelė. Kliniškai reikšmingi 3/4*laipsnio laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai
≥ 2 % pacientų bet kurios ligos grupėje**

Laboratoriniai tyrimai	Visi pacientai (N=449) (%)	LF-LML (N=270) (%)	AF-LML (N=85) (%)	BF-LML/Ph+ ŪLL (N=94) (%)
Hematologija				
Trombocitopenija (sumažėjęs trombocitų skaičius)	40	35	49	46
Neutropenija (sumažėjęs ANS)	34	23	52	52
Leukopenija (sumažėjęs BKL)	25	12	37	53
Anemija (sumažėjęs Hb)	20	8	31	46
Limfopenija	17	10	25	28
Biochemija				
Padidėjęs lipazės aktyvumas	13	12	13	14
Sumažėjęs fosforo kiekis	9	9	12	9
Padidėjęs gliukozės kiekis	7	7	12	1
Padidėjęs ALT aktyvumas	6	4	8	7
Sumažėjęs natrio kiekis	5	5	6	2
Padidėjęs AST aktyvumas	4	3	6	3
Padidėjęs kalio kiekis	2	2	1	3
Padidėjęs šarminės fosfotazės aktyvumas	2	1	4	2
Bilirubinas	1	< 1	2	1
Sumažėjęs kalio kiekis	2	< 1	5	2
Padidėjęs amilazės aktyvumas	3	3	2	3
Sumažėjęs kalcio kiekis	1	< 1	2	1
ALT=alaninaminotransferazė, ANS=absolūtus neutrofilų skaičius, AST=aspartataminotransferazė, Hb=hemoglobinas, BKL=baltųjų kraujo ląstelių skaičius. *Pranešta vadovaujantis Nacionalinio vėžio instituto bendraisiais nepageidaujamų reiškinų terminijos kriterijais pagal 4.0 versiją.				

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo gauta pavienių pranešimų apie netyčinį Iclusig perdozavimą. Vienkartinės 165 mg ir apskaičiuotos 540 mg dozės, kurias vartojo du pacientai, vartojimas nesukėlė jokių kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų. 12 dienų vartojamos daugkartinės 90 mg paros dozės pacientams sukėlė pneumoniją, sisteminį uždegiminį atsaką, prieširdžių virpėjimą ir simptomų nesukeliantį vidutinio sunkumo perikardo efuziją. Gydymas buvo laikinai nutrauktas ir reiškiniai išnyko. Vėliau gydymas buvo atnaujintas Iclusig 45 mg doze kartą per parą. Iclusig perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti ir jam taikyti tinkamą pagalbinį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE24.

Ponatinibas yra stiprus BCR-ABL inhibitorius, kurio sudėtyje yra struktūriniai elementai, įskaitant triguba jungtimi sujungtus anglies atomus, pasižymintys dideliu afinitetu jungiantis prie įgimto BCR-ABL ir ABL kinazės mutantinių formų. Ponatinibas slopina ABL tirozinkinazės aktyvumą ir T315I mutantinį ABL esant IC_{50} (ang. *Inhibiting concentration*) reikšmėms atitinkamai 0,4 ir 2,0 nmol/l. Ląstelių tyrimų metu ponatinibas buvo pranašesnis už imatinibą, dazatinibą ir nilotinibą rezistenciniu poveikiu, kurį sukėlė BCR-ABL kinazės domeno mutacijos. Ikiklinikinių mutagenezės tyrimų metu buvo nustatyta, kad ponatinibo 40 nmol/l koncentracija yra pakankama, kad galėtų nuslopinti ląstelių, išreiškiančių visus tiriamus BCR-ABL mutantus, gyvybingumą 50 % (įskaitant T315I) ir sumažinti mutantinių klonų pasireiškimą. Remiantis ląstelių akceleruotos mutagenezės tyrimų rezultatais, BCR-ABL mutacijų, kurios galėtų parodyti rezistentiškumą 40 nmol/l ponatinibui, nebuvo nustatyta. Ponatinibas sumažino naviką ir pailgino navikais sergančių pelių išgyvenamumą pasireiškiant įgimtam arba T315I mutantiniam BCR-ABL.

Vartojant 30 mg arba didesnės dozės, ponatinibo pusiausvyrinė koncentracija plazmoje paprastai viršijo 21 ng/ml (40 nmol/l). 32 pacientams iš 34 (94 %), vartojusiems 15 mg arba didesnės dozės, CRKL fosforilimas, BCR-ABL slopinimo biomarkeris, sumažėjo ≥ 50 % kraujo periferinėse mononuklearinėse ląstelėse. Ponatinibas, esant IC_{50} reikšmėms mažesnėms nei 20 nmol/l, slopino kitų kliniškai susijusių kinazių aktyvumą, o taip pat jam buvo būdingas ląstelinis aktyvumas prieš RET, FLT3 ir KIT bei FGFR, PDGFR ir VEGFR kinazių šeimos atstovus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Iclusig saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems LML ir Ph+ ŪLL, kuriems anksčiau taikytas gydymas tirozinkinazės inhibitoriais (TKI) buvo neveiksmingas (pasireiškė rezistentiškumas gydymui) arba jie jo netoleravo, buvo vertinamas vienos grupės, atviro, tarptautinio, daugiacentrio tyrimo metu. Visiems pacientams buvo paskirtas Iclusig 45 mg kartą per parą, sudarant galimybę dozę sumažinti arba laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, o vėliau jo vartojimą vėl atnaujinti ir padidinti dozę. Pacientai buvo suskirstyti į vieną iš šešių kohortų pagal ligos fazę (LF-LML; AF-LML arba BF-LML arba Ph+ ŪLL), rezistentiškumą dazatinibui arba nilotinibui arba jų netoleravimą (A/N) bei pagal tai, ar turėjo T315I mutaciją. Tyrimas tebevyksta.

Rezistentiškumas LF-LML sergantiems pacientams buvo apibūdinamas negebėjimu pasiekti pilną hematologinį atsaką (iki 3 mėnesių) arba mažąjį citogenetinį atsaką (iki 6 mėnesių) ar didįjį citogenetinį atsaką (iki 12 mėnesių) gydant dazatinibu arba nilotinibu. LF-LML sergantys pacientai, kuriems nebuvo atsako ar atsirado kinazės domeno mutacija be pilno citogenetinio atsako, arba kurių liga bet kuriuo metu progresavo į AF-LML ar BF-LML gydant dazatinibu arba nilotinibu, taip pat buvo vertinami rezistentiškais. Rezistentiškumas AF-LML ir BF-LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams buvo apibūdinamas negebėjimu pasiekti pilną didįjį hematologinį atsaką (AF-LML iki 3 mėnesių, BF-LML arba Ph+ ŪLL iki 1 mėnesio) arba didžiojo hematologinio atsako praradimu (bet kuriuo metu) ar kinazės domeno mutacijos atsiradimu, jeigu nepasireiškė didysis hematologinis atsakas gydant dazatinibu arba nilotinibu.

Netoleravimas buvo apibūdinamas gydymo dazatinibu arba nilotinibu nutraukimu dėl jų sukkelto toksinio poveikio neatsižvelgiant į optimalų gydymą, jeigu LF-LML sergantiems pacientams nepasireiškė pilnas citogenetinis atsakas arba AF-LML ar BF-LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams nepasireiškė didysis hematologinis atsakas.

LF-LML sergančių pacientų pagrindinė veiksmingumo vertinimo baigtis buvo didysis citogenetinis atsakas (ang. *major cytogenetic response*, MCyR), kurį sudarė pilnas ir dalinis citogenetinis atsakas (ang. *complete cytogenetic response and partial cytogenetic response*, CCyR ir PCyR). LF-LML sergančių pacientų antrinės veiksmingumo vertinimo baigtis buvo pilnas hematologinis atsakas (ang.

complete haematological response, CHR) ir didysis molekulinis atsakas (ang. *major molecular response*, MMR).

AF-LML arba BF-LML arba Ph+ ŪLL sergančių pacientų pagrindinė veiksmingumo vertinimo baigtis buvo didysis hematologinis atsakas (ang. *major haematological response*, MaHR), kuris apibūdinamas pilnu hematologiniu atsaku (CHR) arba leukemijos požymių nebuvimu (ang. *no evidence of leukaemia*, NEL). AF-LML arba BF-LML arba Ph+ ŪLL sergančiųjų pacientų antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys buvo MCyR ir MMR.

Visiems pacientams papildomos antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys buvo: patvirtintas MCyR, laikas iki atsako, atsako trukmė, išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir bendras išgyvenamumas.

Į tyrimą buvo įtraukti 449 pacientai, iš kurių 444 buvo tinkami analizei: 267 LF-LML sergantys pacientai (A/N kohorta: n=203, T315I kohorta: n=64), 83 AF-LML sergantys pacientai (A/N kohorta: n=65, T315I kohorta: n=18), 62 BF-LML (A/N kohorta: n=38, T315I kohorta: n=24) ir 32 Ph+ ŪLL sergantys pacientai (A/N kohorta: n=10, T315I kohorta: n=22). Dazatinibui arba nilotinibui ankstesnis arba geresnis MCyR (MCyR, MMR arba CHR) buvo pasiektas tik 26 % LF-LML sergantiems pacientams, o ankstesnis ar geresnis MaHR (MaHR, MCyR, MMR arba CHR) buvo pasiektas atitinkamai tik 21 % ir 24 % AF-LML bei BF-LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams. Demografinės charakteristikos prieš pradėdant tyrimą pateikiamos 5 lentelėje.

5 lentelė. Demografinės ir ligos charakteristikos

Paciento charakteristikos įtraukimo į tyrimą metu	Bendra saugumo populiacija N=449
Amžius	
Mediana, metais (ribos)	59 (18 - 94)
Lytis, n (%)	
Vyras	238 (53 %)
Rasė, n (%)	
Azijos	59 (13 %)
Juodaodžiai/Afroamerikiečiai	25 (6 %)
Baltaodžiai	352 (78 %)
Kita	13 (3 %)
ECOG bendra būklė, n (%)	
ECOG=0 arba 1	414 (92 %)
Ligos istorija	
Vidutinis laikas nuo diagnozės iki pirmosios dozės, metais (ribos)	6,09 (0,33 – 28,47)
Atsparūs ankstesniam TKI gydymui*, n (%)	374 (88 %)
Ankstesnis TKI gydymas– gydymo schemų skaičius, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	262 (58 %)
BCR-ABL mutacija, nustatyta įtraukimo į tyrimą metu, n (%)	
Nėra	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
* iš 427 pacientų, kuriems anksčiau buvo taikytas TKI gydymas dazatinibu arba nilotinibu	
ECOG – ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	

Įtraukimo į tyrimą metu iš viso 55 % pacientų turėjo vieną ar daugiau BCR-ABL kinazės domeno mutacijų, iš kurių dažniausios buvo: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) ir E359V (4 %). Įtraukimo į tyrimą metu 67 % LF-LML sergantiems pacientams A/N kohortoje mutacijų nebuvo nustatyta.

Veiksmingumo rezultatų santrauka pateikiama 6, 7 ir 8 lentelėse.

6 lentelė. Iclusig veiksmingumas gydymui rezistentiškiems ar jo netoleruojantiems LML lėtine faze sergantiems pacientams

	Iš viso (N=267)	Gydymui rezistentiški arba jo netoleruojantys pacientai	
		A/N kohorta (N=203)	T315I kohorta (N=64)
Citogenetinis atsakas			
Didysis(MCyR) ^a % (95% PI)	54 % (48-60)	49 % (42-56)	70 % (58-81)
Pilnas (CCyR) % (95 % PI)	44 % (38-50)	37 % (31-44)	66 % (53-77)
Didysis molekulinis atsakas ^b % (95 % PI)	30 % (24-36)	23 % (18-30)	50 % (37-63)
^a Pagrindinė vertinimo baigtis LF-LML kohortoje buvo MCyR, kuri sudarė pilnas (nenustatytos Ph+ ląstelės) ir dalinis (nuo 1 % iki 35% Ph+ ląstelės) citogenetinis atsakas. ^b Ištirta periferiniame kraujyje. Apibūdinama BCR-ABL virsmu į ABL transkriptus ≤ 0,1 % dažniu pagal tarptautinę skalę (TS) (pvz., ≤0,1 % BCR-ABL ^{IS} ; pacientai turi turėti b2a2/b3a2 (p210) transkriptą), ištyrus periferiniame kraujyje kiekybinės atvirkštinės transkriptazės polimerazės grandininės reakcijos (ang. <i>quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction</i> qRT PCR) būdu.			

LF-LML sergantys pacientai, kurie anksčiau buvo mažiau gydomi TKI, pasireiškė didesnis citogenetinis, hematologinis ir molekulinis atsakas. Iclusig gydymo metu LF-LML sergantiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi vienu, dvejais ar trimis TKI, MCyR pasireiškė atitinkamai 81 % (13/16), 61 % (65/105) ir 46 % (66/143).

MCyR pasireiškė 46 % (63/136) LF-LML sergantiejiems pacientams, kuriems įtraukimo į tyrimą metu nebuvo nustatyta mutacijų.

Kiekvienos BCR-ABL mutacijos, nustatytos daugiau nei vienam LF-LML sergančiam pacientui įtraukimo į tyrimą metu, atveju gydant Iclusig pasireiškė MCyR.

LF-LML sergantiems pacientams, kuriems pasireiškė MCyR, laiko mediana iki MCyR pasireiškimo buvo 84 dienos (ribos: nuo 49 iki 334 dienų), o pacientams, kuriems pasireiškė MMR, laiko mediana iki MMR pasireiškimo buvo 167 dienos (ribos: nuo 55 iki 421 dienos). Atnaujintos ataskaitos metu visų toliau tyrime dalyvaujančių pacientų minimaliam stebėjimo laikotarpiui esant 27 mėnesiams, MCyR ir MMR trukmės mediana dar nebuvo pasiekta. Skaičiuojant *Kaplan-Meier* metodu, numatoma, kad atsakas išliks 24 mėnesius 87 % (95 % PI: [78 %-92 %]) LF-LML (gydymo trukmės mediana: 866 dienos) sergančių pacientų, kuriems pasireiškė MCyR, ir 66 % (95 % PI: [55 %-75 %]) LF-LML sergančių pacientų, kuriems pasireiškė MMR.

7 lentelė. Iclusig veiksmingumas gydymui rezistentiškiems ar jo netoleruojantiems progresavusia faze LML sergantiems pacientams

	Akceleracijos fazės LML			Blastų fazės LML		
	Iš viso (N=83)	Gydymui rezistentiški arba jo netoleruojantys pacientai		Iš viso (N=62)	Gydymui rezistentiški arba jo netoleruojantys pacientai	
		A/N kohorta (N=65)	T315I kohorta (N=18)		A/N kohorta (N=38)	T315I kohorta (N=24)
Hematologinio atsako dažnis						
Didysis (MaHR) % (95 % PI)	58 % (47-69)	60 % (47-72)	50 % (26-74)	31 % (20-44)	32 % (18-49)	29 % (13-51)
Pilnas (CHR) % (95 % PI)	47 % (36-58)	46 % (34-49)	50 % (26-74)	21 % (12-33)	24 % (11-40)	17 % (5-37)
Didysis citogenetinis atsakas^c % (95 % PI)	39 % (28-50)	34 % (23-47)	56 % (31-79)	23 % (13-35)	18 % (8-34)	29 % (13-51)

^a Pagrindinė vertinimo baigtis AF-LML ir BF-LML (arba) Ph+ ŪLL kohortose buvo MaHR, kuris apima pilną hematologinį atsaką ir leukemijos požymių nebuvimą.
^b CHR: BKL ≤ nustatytos VNR, ANS ≥ 1000/mm³, trombocitų ≥ 100 000/mm³, nėra blastų ar promielocitų periferiniame kraujyje, blastų kraujo čiulpuose ≤ 5 %, mielocitų ir metamielocitų periferiniame kraujyje < 5 %, bazofilų periferiniame kraujyje < 5 %, nėra ekstramedulinių židinių (įskaitant hepatomegaliją ir splenomegaliją).
^c MCyR apima pilną (nenustatytos Ph+ ląstelės) ir dalinį (1 % iki 35 % Ph+ ląsteles) citogenetinį atsaką.

8 lentelė. Iclusig veiksmingumas gydymui rezistentiškiems ar jo netoleruojantiems Ph+ ŪLL sergantiems pacientams

	Iš viso (N=32)	Gydymui rezistentiški arba jo netoleruojantys pacientai	
		A/N kohorta (N=10)	T315I kohorta (N=22)
Hematologinio atsako dažnis			
Didysis (MaHR) % (95 % PI)	41 % (24-59)	50 % (19-81)	36 % (17-59)
Pilnas (CHR) % (95 % PI)	34 % (19-53)	40 % (12-73)	32 % (14-55)
Didysis citogenetinis atsakas^c % (95 % PI)	47 % (29-65)	60 % (26-88)	41 % (21-64)

^a Pagrindinė vertinimo baigtis AF-LML ir BF-LML (arba) Ph+ ŪLL kohortose buvo MaHR, kuris apima pilną hematologinį atsaką ir leukemijos požymių nebuvimą.
^b CHR: BKL ≤ nustatytos VNR, ANS ≥ 1000/mm³, trombocitų ≥ 100 000/mm³, nėra blastų ar promielocitų periferiniame kraujyje, blastų kraujo čiulpuose ≤ 5 %, mielocitų ir metamielocitų periferiniame kraujyje < 5 %, bazofilų periferiniame kraujyje < 5 %, nėra ekstramedulinių židinių (įskaitant hepatomegaliją ir splenomegaliją).
^c MCyR apima pilną (nenustatytos Ph+ ląstelės) ir dalinį (1 % iki 35 % Ph+ ląsteles) citogenetinį atsaką.

AF-LML, BF-LML ir Ph+ ŪLL sergantiesiems pacientams, laiko mediana iki MaHR pasireiškimo atitinkamai buvo 21 diena (svyravo nuo 12 iki 176 dienų), 29 dienos (svyravo nuo 12 iki 113 dienų) ir 20 dienų (svyravo nuo 11 iki 168 dienų). Atnaujintos ataskaitos metu visų toliau tyrime dalyvaujančių pacientų minimaliam stebėjimo laikotarpiui esant 27 mėnesiams, apskaičiuota MaHR trukmės mediana AF-LML (gydymo trukmės mediana: 590 dienų), BF-LML (gydymo trukmės mediana: 89 dienos) ir Ph+ ŪLL (gydymo trukmės mediana: 81 diena) sergantiems pacientams atitinkamai buvo 13,1 mėnesio (svyravo nuo 1,2 iki 35,8+ mėnesio), 6,1 mėnesio (svyravo nuo 1,8 iki 31,8+ mėnesio) ir 3,3 mėnesio (svyravo nuo 1,8 iki 13,0 mėnesių).

Visiems 2 fazės tyrimo pacientams dozės intensyvumo ir saugumo santykis parodė, kad, didinant dozę nuo 15 iki 45 mg vieną kartą per parą, reikšmingai padaugėjo ≥ 3 laipsnio nepageidaujamų reiškinių (širdies nepakankamumo, arterijų trombozės, hipertenzijos, trombocitopenijos, pankreatito, neutropenijos, bėrimo, ALT aktyvumo padidėjimo, AST aktyvumo padidėjimo, lipazės aktyvumo padidėjimo, kaulų čiulpų slopinimo).

2 fazės tyrimo dozės intensyvumo ir saugumo santykio analizė parodė, kad po kovariančių suderinimo bendras dozės aktyvumas yra reikšmingai susijęs su padidėjusia kraujagyslių okliuzijos rizika, tikimybės santykis (ang. *odds ratio*) apytiksliai 1,6 kiekvienam 15 mg padidėjimui. Be to, 1 fazės tyrimo pacientų logistinės regresijos duomenų analizės rezultatai parodo ryšį tarp sisteminės ekspozicijos (AUC) ir arterijų trombozinių reiškinių atsiradimo. Todėl tikėtina, kad dozės sumažinimas turėtų sumažinti kraujagyslių okliuzijos reiškinių riziką, tačiau analizė rodo, kad gali būti didesnių dozių „užsitęsęs“ poveikis, kuris gali užtrukti iki kelių mėnesių, kol dozės sumažinimas turės poveikį rizikos sumažinimui. Kitos kovariantės, kurios analizėje rodo statistiškai reikšmingą ryšį su kraujagyslių okliuziniais reiškiniais, yra išemijos anamnezė ir amžius.

Dozės sumažinimas LF-LML sergantiems pacientams

2 fazės tyrime dozės sumažinimas buvo rekomenduojamas pasireiškus nepageidaujamiems reiškiniais; papildomai 2013 m. spalio mėn. buvo pristatytos naujos rekomendacijos numatomam dozės sumažinimui visiems LF-LML sergantiems pacientams, kuriems tyrime nepasireiškė nepageidaujamų reiškinių, tikslas – sumažinti kraujagyslių okliuzinių reiškinių riziką.

Saugumas

2 fazės tyrime 87 LF-LML sergantys pacientai pasiekė MCyR vartodami 45 mg dozę, 45 LF-LML sergantys pacientai pasiekė MCyR po dozės sumažinimo iki 30 mg, daugiausiai dėl nepageidaujamų reiškinių.

Kraujagyslių okliuzinių reiškinių nustatyta 44 iš 132 pacientų. Dauguma šių reiškinių įvyko vartojant tokio dydžio dozę, kai pacientai pasiekė MCyR; po dozės sumažinimo pasitaikė mažiau reiškinių.

9 lentelė. Kraujagyslių okliuzinės pirmos nepageidaujamos reakcijos LF-LML sergantiems pacientams, kurie pasiekė MCyR vartodami 45 mg ar 30 mg dozę (duomenys gauti 2014 m. balandžio 7 d.)

	Paskutinė dozė prasidėjus pirmai kraujagyslių okliuzinei reakcijai		
	45 mg	30 mg	15 mg
Pasiektas MCyR vartojant 45 mg dozę (N=87)	19	6	0
Pasiektas MCyR vartojant 30 mg dozę (N=45)	1	13	5

Veiksmingumas

Yra prieinami 2 fazės tyrimo preliminarūs duomenys apie atsako išlaikymą (MCyR ir MMR) visiems LF-LML sergantiems pacientams, kuriems dėl kokių nors priežasčių buvo sumažinta dozė. 10 lentelėje pateikiami duomenys apie pacientus, kurie pasiekė MCyR ir MMR vartodami 45 mg dozę; prieinami panašūs duomenys pacientams, kurie pasiekė MCyR ir MMR vartodami 30 mg dozę.

Dauguma pacientų, kuriems buvo sumažinta dozė, atsaką (MCyR ir MMR) išlaikė įmanomo stebėjimo laikotarpiu. Dauguma pacientų, kuriems galiausiai dozė buvo sumažinta iki 15 mg, pradžioje dozė atitinkamą laiką jau buvo sumažinta iki 30 mg. Pacientų, kuriems nebuvo sumažinta dozė, santykis pagrįstas individualiu naudos ir rizikos įvertinimu.

Norint pateikti oficialias dozės keitimo rekomendacijas kaip rizikos mažinimo strategiją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius) nesant nepageidaujamų reiškinių, reikia tolesnių atsako išlaikymo duomenų.

10 lentelė. Atsako išlaikymas LF-LML sergantiems pacientams, kurie pasiekė MCyR ar MMR vartodami 45 mg dozę (duomenys gauti 2014 m. balandžio 7 d.)

	Pasiektas MCyR vartojant 45 mg (N=87)		Pasiektas MMR vartojant 45 mg (N=63)	
	Pacientų skaičius	Išlaikomas MCyR	Pacientų skaičius	Išlaikomas MMR
Dozės sumažinimo nėra	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
Dozės sumažinimas tik iki 30 mg	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90 diena, vartojant sumažintą 30 mg dozę	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180 diena, vartojant sumažintą 30 mg dozę	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360 diena, vartojant sumažintą 30 mg dozę	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
Bet koks dozės sumažinimas iki 15 mg	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90 diena, vartojant sumažintą 15 mg dozę	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180 diena, vartojant sumažintą 15 mg dozę	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360 diena, vartojant sumažintą 15 mg dozę	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Iclusig antileukeminis aktyvumas taip pat buvo vertinamas dozės didinimo tyrimo 1 fazės metu, kuriame dalyvavo 65 LML ir Ph+ ŪLL sergantys pacientai; tyrimas tebevyksta. 31 iš 43 LF-LML sergančiųjų pacientų pasiekė MCyR, kurio papildomo stebėjimo trukmės mediana buvo 25,3 mėnesiai (ribos: nuo 1,7 iki 38,4 mėnesių). Pranešimo metu 25 LF-LML sergantiems pacientams buvo pasiektas MCyR (MCyR trukmės mediana dar nebuvo pasiekta).

Širdies elektrofiziologija

QT intervalo pailgėjimas, kurį galėjo sukelti Iclusig, buvo tiriamas 39 leukemija sergantiems pacientams, vartojusiems Iclusig 30 mg, 45 mg arba 60 mg kartą per parą. Ponatinibo poveikio QT intervalo įvertinimui tris kartus iš eilės buvo užrašomos EKG prieš pradėdant tyrimą bei nusistovėjus pusiausvyrai. Tyrimo metu kliniškai reikšmingų pokyčių vidutiniam QTc intervalui (pvz., > 20 ms), lyginant su rezultatais prieš pradėdant tyrimą, nebuvo nustatyta. Be to, farmakokinetikos-farmakodinamikos modeliai nerodo ekspozicijos ir poveikio tarpusavio ryšio, kai apskaičiuotas QTcF vidutinis pokytis –6,4 ms (viršutinė pasikliautinio intervalo riba –0,9 ms) esant C_{max} 60 mg grupėje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Iclusig tyrimų su vaikais nuo gimimo iki 1 metų amžiaus duomenis LML ir Ph+ ŪLL indikacijai. Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Iclusig tyrimų su vaikais nuo 1 iki 18 metų duomenis LML ir Ph+ ŪLL indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Išgėrus ponatinibo, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro apytiksliai po 4 valandų. pacientams, vartojusiems kliniškai reikšmingas ponatinibo dozes (nuo 15 mg iki 60 mg), C_{max} ir AUC padidėjimas buvo proporcingas dozės padidimui. Vartojant ponatinibo 45 mg per parą, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai C_{max} ir $AUC_{(0-\tau)}$ ekspozicijos geometrinis vidurkis (CV%) buvo atitinkamai 77 ng/ml (50 %) ir 1296 ng•val./ml (48 %). Ponatibą vartojant po riebaus ar lieso maisto, palyginti su vartojimu nevalgius, ekspozicija (C_{max} ir AUC) plazmoje nepakito. Iclusig galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Iclusig skiriamas kartu su stipriu skrandžio sulčių išskyrimo inhibitoriumi, buvo nežymiai sumažintas ponatinibo C_{max} , o $AUC_{0-\infty}$ nesumažėjo.

Pasiskirstymas

In vitro ponatinibas intensyviai (> 99 %) jungiasi prie plazmos baltymų. Ponatinibo kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,96. Ponatinibas neišstumiamas kartu skiriant ibuprofeną, nifedipiną, propranololį, salicilo rūgštį ar varfariną. Vartojant 45 mg paros dozes, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai tariamojo pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis (CV%) yra 1101 l (94 %) ir parodo, kad ponatinibas ekstensyviai pasiskirsto ekstravaskuliniėje terpėje. *In vitro* tyrimai rodo, kad ponatinibas nėra P-gp ar krūties vėžiui atsparaus baltymo BCRP substratas ar silpnas substratas. Ponatinibas nėra žmogaus organinius anijonus transportuojančių polipeptidų OATP1B1, OATP1B3 ir organinių katijonų pernešėjo OCT-1 substratas.

Biotransformacija

Ponatinibas metabolizuojamas į neaktyvią karboksilo rūgštį, dalyvaujant esterazėms ir (arba) amidazėms, bei dalyvaujant CYP3A4 - į N-desmetilo metabolitą, kurio aktyvumas yra 4 kartus mažesnis nei ponatinibo. Karboksilo rūgštis ir N-desmetilo metabolitas sudaro atitinkamai 58 % ir 2 % cirkuliuojančio ponatinibo kiekio.

Ponatinibas, esant terapinei koncentracijai plazmoje, neslopina OATP1B1 ar OATP1B3, OCT1 arba OCT2, organinių anijonų pernešėjų OAT1 arba OAT3, arba tulžies druskas išskiriančio siurblio (TDIS) *in vitro*. Taigi klinikinė vaistinių preparatų sąveika dėl ponatinibo sukkelto šių pernešėjų substratų slopinimo yra mažai tikėtina. *In vitro* tyrimai rodo, kad klinikinė vaistinių preparatų sąveika dėl ponatinibo sukkelto CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ar CYP2D6 substratų metabolizmo slopinimo yra mažai tikėtina.

In vitro tyrimai su žmogaus hepatocitais rodo, kad klinikinė vaistinių preparatų sąveika dėl ponatinibo sukeltos CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A substratų metabolizmo indukcijos taip pat yra mažai tikėtina.

Eliminacija

Vartojant Iclusig vienkartinę arba kartotines 45 mg dozes, ponatinibo galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo 22 valandos, o pusiausvyrinė koncentracija paprastai buvo pasiekama tęsiant vartojimą per 1 savaitę. Vartojant kartą per parą, ponatinibo ekspozicija plazmoje nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai būna apytiksliai 1,5 karto padidėjusi palyginti su ekspozicija po pirmosios dozės pavartojimo. Nors pastoviai vartojant ponatibą, jo ekspozicija plazmoje padidėjo iki pusiausvyrinės koncentracijos lygių, pagal populiacijos farmakokinetinę analizę per pirmas dvi pastovaus vartojimo savaites numatomas ribotas oralinio klirenso padidėjimas, kuris nėra vertinamas kaip kliniškai svarbus. Ponatinibas daugiausia pašalinamas su išmatomis. Išgėrus vieną [¹⁴C] žymėto ponatinibo dozę, maždaug 87 % radioaktyvios dozės pasišalino su išmatomis ir maždaug 5 % – su šlapimu. Nepakitęs ponatinibas šlapime ir išmatose atitinkamai sudarė 24 % ir < 1 % pavartotos dozės, įvertinant ir dozėje esančius metabolitus.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Iclusig vartojimas pacientams, kurių inkštų funkcija yra sutrikusi, nebuvo ištirtas. Nors išsiskyrimas per inkstus nėra pagrindinis ponatinibo šalinimo būdas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkštų funkcijos sutrikimas, galintis turėti įtakos ponatinibo išsiskyrimui nebuvo ištirtas (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vienkartinė 30 mg ponatinibo dozė buvo skirta pacientams, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų sutrikimu, ir sveikiems savanoriams, kurių kepenų funkcija buvo normali. Pacientų, sergančių lengvu kepenų sutrikimu, ir sveikų savanorių su normalia kepenų funkcija ponatinibo C_{max} buvo panaši. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų sutrikimu, ponatinibo C_{max} ir $AUC_{0-\infty}$ buvo mažesnis, o ponatinibo plazmos galutinės pusinės eliminacijos laikas pacientams, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų sutrikimu, buvo ilgesnis, tačiau skirtumas nėra kliniškai reikšmingas, palyginti su sveikų savanorių, kurių kepenų funkcija normali.

Palyginus su sveikais savanoriais, kurių kepenų funkcija yra normali, didesnių ponatinibo farmakokinetikos skirtumų pacientams su kintančiu kepenų sutrikimo laipsniu pastebėta nebuvo. Pradinės Iclusig dozės sumažinimas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nebūtinus (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Veiksniai, galintys turėti įtakos ponatinibo farmakokinetikai

Specialių tyrimų, skirtų įvertinti lyties, amžiaus, rasės ir kūno svorio įtaką ponatinibo farmakokinetikai, neatlikta. Užbaigta ponatinibo integruota populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad pagal amžių galima prognozuoti išgerto ponatinibo klirensą (CL/F) kintamumą. Lyties, rasės ir kūno svorio skirtumais nebuvo galima paaiškinti ponatinibo farmakokinetikos kintamumo skirtingiems tiriamiesiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iclusig buvo vertinamas farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir fototoksinių tyrimų metu.

Ponatinibas genotoksinėmis savybėmis nepasižymėjo atliekant tyrimus standartinėse *in vitro* ir *in vivo* sistemose.

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės, apibūdintos žemiau.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis ir makakomis metu buvo stebimas limfoidinių organų nykimas. Šis poveikis buvo grįžtamas nutraukus gydymą.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis metu buvo nustatyti hiperplastiniai (ar) hipoplastiniai pokyčiai chondrocitų augimo zonoje.

Žiurkėms ilgalaikio dozavimo metu buvo nustatyti uždegiminiai pokyčiai, kurių metu padidėjo neutrofilų, monocitų, eozinofilų ir fibrinogeno kiekis apyvarpėje bei klitoryje.

Toksiškumo tyrimų su makakomis metu buvo nustatyti odos pokyčiai, pasireiškiantys šašais, hiperkeratoze ar eritema. Toksiškumo tyrimų su žiurkėmis metu buvo stebima sausa besilupanti oda.

Tyrimų su žiurkėmis metu difuzinė ragenos edema su neutrofilų infiltracija bei hiperplastiniai pokyčiai lentikuliniame epitelyje rodo lengvą fototoksinę reakciją, pasireiškusią vartojant ponatinibo 5 ir 10 mg/kg dozę.

Tyrimų su makakomis metu sistoliniai širdies ūžesiai be makroskopinių ar mikroskopinių pokyčių buvo pastebėti pavieniems gyvūnams, kurie buvo gydomi vienkartinėmis 5 ir 45 mg/kg doze toksiškumo tyrimų metu ir 1, 2,5 ir 5 mg/kg doze 4 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu. Šių radinių klinikinė reikšmė yra nežinoma.

4 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su makakomis metu buvo pastebėta skydliaukės folikulų atrofija, dažnai lydima T3 kiekio sumažėjimu, bei TSH kiekio padidėjimo tendencija.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su makakomis metu gyvūnams, kurie buvo gydomi ponatinibo 5 mg/kg doze, buvo pastebėti su ponatinibu susiję mikroskopiniai radiniai kiaušidėse (padidėjusi folikulų atrezija) ir sėklidėse (minimali germinatyvinių ląstelių degeneracija).

Farmakologinio saugumo tyrimų su žiurkėmis metu ponatinibas, vartojamas 3, 10 ir 30 mg/kg dozėmis, padidino šlapimo išsiskyrimą ir elektrolitų ekskreciją bei sulėtino skrandžio išsituštinimą.

Tyrimų su žiurkėmis metu vartojant vaikingai patelei toksinį poveikį sukeliančias dozes, embrionui ir vaisiui buvo stebimas toksinis poveikis, pasireiškiantis embrionų žuvimu, sumažėjusiu vaisiaus svoriu ir daugybiniais minkštųjų audinių bei skeleto pakitimais. Daugybiniai vaisiaus minkštųjų audinių bei skeleto pakitimai taip pat buvo stebimi vartojant dozes, nesukeliančias toksinio poveikio vaikingai patelei.

Žiurkių jaunikliams mirtingumas susijęs su uždegiminiu poveikiu buvo stebtas gyvūnuose, kuriems buvo skirta 3 mg/kg/parą dozė ir kūno svorio sumažėjimas buvo stebėtas vartojant vaistinį preparatą 0,75, 1,5 ir 3 mg/kg/parą dozėmis prieš atjunkymą ir ankstyvuojant laikotarpiu po atjunkymo tyrimo metu. Žiurkių jauniklių toksiškumo tyrime ponatinibas neturėjo neigiamos įtakos svarbiems vystymosi parametrams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Karboksietilkrakmolo natrio druska

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Talkas

Makrogolis 4000

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Buteliuke yra viena sandari kapsulė, užpildyta molekulinį sietų sausikliu. Šią kapsulę laikykite buteliuke.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su užsukamais uždoriais, kuriuose yra 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių, kartu su plastikine molekulinį sietų sausiklio kapsule.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atliekų tvarkymas:

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Naudojimas:

Pacientus reikia įspėti nepraryti buteliuke esančio sausiklio dėžutės.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2013 m. liepos 1 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Iclusig 45 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg ponatinibo (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 120 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Baltos spalvos, abipus išgaubtos, apvalios formos, apytiksliai 9 mm skersmens plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta žyma „AP4”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Iclusig skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems

- lėtinės mieloidinės leukemijos (LML) lėtine, akceleracijos ar blastų faze, kuriems gydymas dazatinibu buvo neveiksmingas ar netoleruojamas, o vėlesnis gydymas imatinibu kliniškai netinkamas, arba kurie turi T315I mutaciją;
- Filadelfijos chromosomai teigiama ūmine limfoblastine leukemija (Ph+ŪLL), kuriems gydymas dazatinibu ar nilotinibu buvo neveiksmingas ar netoleruojamas, o vėlesnis gydymas imatinibu kliniškai netinkamas, arba kurie turi T315I mutaciją.

Žiūrėkite 4.2 skyriuje širdies ir kraujagyslių būklės įvertinimą prieš gydymą ir 4.4 skyriuje atvejus, kai galima taikyti alternatyvų gydymą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis leukemijos diagnozavimo ir gydymo patirties. Jeigu kliniškai reikalinga, gydymo metu galima naudoti pagalbines hematologines priemones, tokias kaip trombocitų perpylimą ir hematopoetinius augimo faktorius.

Prieš pradėdant gydymą ponatinibu turi būti įvertinta paciento širdies ir kraujagyslių būklė, įskaitant anamnezę ir medicininę apžiūrą, ir aktyviai valdomi širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniai. Gydant ponatinibu toliau turi būti stebima širdies ir kraujagyslių būklė ir optimizuojamas medicininis bei pagalbinis būklė, kurios sukelia širdies ir kraujagyslių ligų riziką, gydymas.

Dozavimas

Rekomenduojama ponatinibo pradinė dozė yra 45 mg kartą per parą. Įprastai 45 mg dozei vartoti yra tiekiamos 45 mg plėvele dengtos tabletės. Gydomą reikia tęsti tol, kol pacientui nepasireiškų ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio požymiai.

Pacientus reikia stebėti dėl organizmo atsako į gydymą pagal standartines klinikines gaires.

Jei visiško hematologinio atsako nebuvo per 3 mėnesius (90 dienų), įvertinkite galimybę nutraukti ponatinibo vartojimą.

Tikėtina, kad kraujagyslių okliuzijos reakcijų rizika yra susijusi su dozavimu. Nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima pateikti oficialias rekomendacijas dėl dozės sumažinimo (nesant šalutinių reiškinių) LML lėtinės fazės (LF) pacientams, kuriems nustatytas dydysis citogenetinis atsakas. Jei vertinama dozės sumažinimo galimybė, reikia atsižvelgti į šiuos individualius naudos ir rizikos įvertinimo faktorius: širdies ir kraujagyslių ligų riziką, gydymo ponatinibu nepageidaujamas reakcijas, laiką į citogenetinį atsaką ir BCR-ABL transkriptų lygius (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Jei dozė sumažinama, rekomenduojama atidžiai stebėti poveikį gydymui.

Toksiškumo valdymas:

Dozę reikia koreguoti arba vartojimą laikinai nutraukti norint sumažinti pasireiškusių hematologinių arba nehematologinių toksinių poveikį. Sunkių nepageidaujamų reakcijų atveju gydymą reikia nutraukti.

Pacientams, kuriems nepageidaujamos reakcijos išnyko arba jų stiprumas sumažėjo, Iclusig vartojimą galima atnaujinti, taip pat, jei kliniškai reikalinga, galima įvertinti galimybę vėl skirti paros dozę, kuri buvo vartojama prieš pasireiškiant nepageidaujamai reakcijai.

Kad būtų patogiau vartoti kartą per parą 30 mg arba 15 mg dozę, tiekiamos 15 mg plėvele dengtos tabletės.

Kaulų čiulpų slopinimas

Dozės koregavimas, pasireiškus neutropenijai ($ANS^* < 1,0 \times 10^9/l$) ir trombocitopenijai (trombocitų $< 50 \times 10^9/l$), kurios nesusijusios su leukemija, apibendrintas 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozės koregavimas dėl kaulų čiulpų slopinimo

ANS* $< 1,0 \times 10^9/l$ arba trombocitų $< 50 \times 10^9/l$	Pirmas pasireiškimas: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti pradine 45 mg doze po to, kai ANS bus $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius $\geq 75 \times 10^9/l$.
	Antras pasireiškimas: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti 30 mg doze po to, kai ANS bus $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius $\geq 75 \times 10^9/l$.
	Trečias pasireiškimas: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti 15 mg doze po to, kai ANS bus $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius $\geq 75 \times 10^9/l$.
*ANS = absoliutus neutrofilų skaičius	

Kraujagyslių okliuzija

Jeigu pacientui įtariamas arterijos arba venos okliuzijos reiškinių vystymasis, reikia nedelsiant nutraukti Iclusig vartojimą. Sprendimas, ar galima atnaujinti gydymą Iclusig, turi būti priimtas įvertinus galimą naudą ir riziką (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius) po to, kai trombo pavojus praeina.

Hipertenzija gali būti viena iš priežasčių, keliančių arterinės trombozės reiškinių pavojų. Gydymas Iclusig turi būti laikinai nutrauktas, jeigu hipertenzija nėra mediciniškai kontroliuojama.

Pankreatitas

Dozės koregavimo rekomendacijos dėl pasireiškiančių kasos nepageidaujamų reakcijų apibendrintos 2 lentelėje.

2 lentelė. Dozės koregavimas dėl pankreatito ir lipazės (ar) amilazės aktyvumo padidėjimo

2 laipsnio pankreatitas ir (arba) simptomų nesukeliantis lipazės (ar) amilazės aktyvumo padidėjimas	Tęsti Iclusig tos pačios dozės vartojimą
3 arba 4 laipsnio simptomų nesukeliantis tik lipazės (ar) amilazės aktyvumo padidėjimas (> 2,0 x NVNR*)	Pasireiškimas vartojant 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti 30 mg doze po to, kai bus ≤ 1 laipsnio (< 1,5 x NVNR). Pakartotinas pasireiškimas vartojant 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti 15 mg doze po to, kai bus ≤ 1 laipsnio (< 1,5 x NVNR). Pakartotinas pasireiškimas vartojant 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• svarstyti Iclusig vartojimo nutraukimą.
3 laipsnio pankreatitas	Pasireiškimas vartojant 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti 30 mg doze po to, kai bus < 2 laipsnio. Pakartotinas pasireiškimas vartojant 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• nutraukti Iclusig vartojimą ir gydymą tęsti 15 mg doze po to, kai bus < 2 laipsnio. Pakartotinas pasireiškimas vartojant 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• svarstyti Iclusig vartojimo nutraukimą.
4 laipsnio pankreatitas	<ul style="list-style-type: none">• Nutraukti Iclusig vartojimą.

*NVNR = nustatyta viršutinės normos riba

Senyvo amžiaus pacientai

Iš 449 pacientų, dalyvavusių Iclusig klinikiniame tyrime, 155 (35 %) pacientai buvo ≥ 65 metų amžiaus. Vyresniems pacientams nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo tikimybė yra didesnė, lyginant su < 65 metų pacientais.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, gali vartoti rekomenduojamą pradinę dozę. Rekomenduojama atsargiai skirti Iclusig pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Išsiskyrimas per inkstus nėra pagrindinis ponatinibo šalinimo būdas. Iclusig vartojimas pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, nebuvo iširtas. pacientai, kurių apskaičiuotas kreatinino klirensas ≥ 50 ml/min, gali saugiai vartoti Iclusig nekoreguojant dozės. pacientams, kurių apskaičiuotas kreatinino klirensas < 50 ml/min arba jie serga paskutinės stadijos inkstų liga, rekomenduojama atsargiai skirti Iclusig.

Vaikų populiacija

Iclusig saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tabletes reikia nuryti nekramčius. pacientams negalima tablečių traiškyti ar tirpinti. Iclusig galima vartoti valgio metu arba nevalgus.

Pacientus reikia įspėti nepraryti buteliuke esančio sausiklio dėžutės.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Svarbios nepageidaujamos reakcijos

Kaulų čiulpų slopinimas

Iclusig vartojimas yra susijęs su sunkia (pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidajamų reiškinių terminijos kriterijus 3 arba 4 laipsnio) trombocitopenija, neutropenija ir anemija. Šie reiškiniai dažniau pasireiškia pacientams, sergantiems akceleracijos fazės AF-LML) ar blastų fazės (BF-LML) LML arba Ph+ ŪLL nei lėtinės fazės LML (LF-LML). Visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti kas 2 savaites pirmuosius 3 mėnesius, o vėliau kas mėnesį arba pagal klinikinį poreikį. Kaulų čiulpų slopinimas paprastai būdavo laikinas ir dažniausiai praeidavo laikinai nutraukus Iclusig vartojimą arba sumažinus jo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Kraujagyslių okliuzija

Iclusig gydytiems pacientams pasireiškė arterijų ir venų trombozė, įskaitant mirtiną miokardo infarktą, insultą, galvos smegenų stambiųjų arterijų stenozę, sunkią periferinių kraujagyslių ligą ir poreikį skubiai taikyti revaskuliarizacijos procedūras. Šie reiškiniai pasireiškė pacientams su širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniais ir be jų, įskaitant 50 metų ar jaunesnius pacientus. Kraujagyslių okliuzijos šalutiniai reiškiniai dažniau pasireiškė vyresniems bei anksčiau išemija, hipertenzija, diabetu ar hiperlipidemija sirgusiems pacientams.

Tikėtina, kad kraujagyslių okliuzijos reiškiniai gali būti susiję su dozavimu (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius). 2 fazės tyrime arterijų ir venų okliuzijos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 23 % pacientų (nepageidajamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Kai kuriems pacientams pasireiškė daugiau nei 1 tipo reiškinį. Arterinių kardiovaskulinių, cerebrovaskulinių ir periferinių kraujagyslių okliuzinių nepageidajamų reakcijų atitinkamai pasireiškė 9,6 %, 7,3 %, ir 6,9 % Iclusig gydytų pacientų (nepageidajamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Venų okliuzinių reakcijų pasireiškė 5,0 % pacientų (nepageidajamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis).

2 fazės tyrime sunkių arterijų ir venų okliuzinių nepageidajamų reakcijų pasireiškė 18 % pacientų (nepageidajamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Sunkių arterinių kardiovaskulinių, cerebrovaskulinių ir periferinių kraujagyslių okliuzinių nepageidajamų reakcijų atitinkamai pasireiškė 6,7 %, 5,6 % ir 5,1 % Iclusig gydytų pacientų (nepageidajamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Sunkių venų okliuzinių reakcijų pasireiškė 4,5 % pacientų (nepageidajamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis) (žr. 4.8 skyrių).

Iclusig neturi vartoti pacientai, patyrę miokardo infarktą, prieš revaskuliarizaciją ar insultą, išskyrus atvejus, kai galima gydymo nauda yra didesnė nei potenciali rizika (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Šiems pacientams prieš gydymą ponatinibu reikia įvertinti alternatyvias gydymo galimybes.

Prieš pradėdant gydyti ponatinibu turi būti įvertinta paciento širdies ir kraujagyslių būklė, įskaitant anamnezę ir medicininę apžiūrą, ir aktyviai valdomi širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniai. Gydant ponatinibu toliau turi būti stebima širdies ir kraujagyslių būklė ir optimizuojamas medicininis bei pagalbinis būklė, kurios sukelia širdies ir kraujagyslių ligų riziką, gydymas.

Turi būti vykdomas tromboembolijos pasireiškimo ir kraujagyslių okliuzijos įrodymų stebėjimas ir esant kraujagyslių okliuzijai Iclusig vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas. Sprendimas, ar galima atnaujinti gydymą Iclusig, turi būti priimtas įvertinus galimą naudą ir riziką (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Hipertenzija gali būti viena iš priežasčių, keliančių arterinės trombozės reiškinį pavojų. Gydant Iclusig kiekvieno klinikinio vizito metu turi būti stebimas ir valdomas kraujospūdis, o hipertenzija gydoma, kol bus pasiektas normalus lygis. Gydymas Iclusig turi būti laikinai nutrauktas, jei hipertenzija nėra mediciniškai kontroliuojama (žr. 4.2 skyrių).

Su gydymu susijusi hipertenzija gali pasireikšti Iclusig gydytiems pacientams. Pacientams gali būti reikalinga skubi klinikinė intervencija, kai esant hipertenzijai pasireiškia sumišimas, galvos skausmas, krūtinės skausmas arba dusulys.

Stazinis širdies nepakankamumas

Iclusig gydytiems pacientams pasireiškė mirtimi pasibaigęs arba sunkus širdies nepakankamumas, arba kairiojo širdies skilvelio disfunkcija, įskaitant reakcijas, susijusias su ankstesniais kraujagyslių okliuzijos reiškiniais. Stebėkite pacientus dėl požymių ar simptomų, kurie atitinka širdies nepakankamumą, ir gydykite juos kaip kliniškai nurodyta, įskaitant laikiną Iclusig vartojimo nutraukimą. Įvertinkite galimybę nutraukti ponatinibo vartojimą pacientams, kuriems atsirado sunkus širdies nepakankamumas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pankreatitas ir lipazė serume

Iclusig vartojimas susijęs su pankreatitu. Pankreatitas dažniau pasireiškia per pirmuosius 2 mėnesius nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios. Reikia tikrinti lipazės aktyvumą kas 2 savaites pirmuosius 2 mėnesius, o vėliau periodiškai. Gali prireikti laikinai nutraukti gydymą arba koreguoti dozę. Jeigu padidėjęs lipazės aktyvumui kartu pasireiškia pilvo simptomai, Iclusig vartojimą reikia nutraukti ir patikrinti, ar pacientui nepasireiškia pankreatito požymiai (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kurie anksčiau sirgo pankreatitu ar piktnaudžiavo alkoholiu, rekomenduojama atsargiai skirti Iclusig. Pacientus, kuriems pasireiškia sunki arba labai sunki hipertrigliceridemija, reikia tinkamai gydyti siekiant sumažinti pankreatito riziką.

Kepenų funkcijos nenormalūs pokyčiai

Iclusig gali sukelti ALT, AST, šarminės fosfatazės aktyvumo bei bilirubino koncentracijos padidėjimą. Jei kliniškai reikalinga, prieš gydymo pradžią reikia periodiškai tirti ir stebėti kepenų funkciją.

Kraujavimas

Iclusig gydytiems pacientams pasireiškė sunkių kraujavimo reiškinių ir hemoragija, įskaitant atvejus, pasibaigusius mirtimi. Sunkių kraujavimo atvejų daugiau pasitaikė pacientams, kuriems nustatyta AF-LML, BF-LML ir Ph+ ŪLL. Cerebrinis kraujavimas ir kraujavimas iš virškinimo trakto buvo dažniausiai nustatyti sunkūs kraujavimo reiškiniai. Dauguma kraujavimo atvejų, bet ne visi, pasireiškė pacientams, kuriems buvo nustatyta 3/4 laipsnio trombocitopenija. Jei pasireiškia sunkus ar smarkus kraujavimas, Iclusig vartojimą reikia laikinai nutraukti ir įvertinti būklę.

Vaistinių preparatų sąveika

Iclusig reikia atsargiai vartoti kartu su vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A inhibitoriais bei vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kuriems yra kraujavimo pavojus (žr. „Kaulų čiulpų slopinimas“ ir „Kraujavimas“), kraujo krešėjimą mažinančias priemones su ponatinibu reikia vartoti atsargiai. Oficialių ponatinibo vartojimo kartu su kraujo krešėjimą mažinančiais vaistiniais preparatais tyrimų atlikta nebuvo.

QT pailgėjimas

Iclusig gebėjimas prailginti QT intervalą buvo vertinamas 39 leukemija sergantiems pacientams. Kliniškai reikšmingo QT pailgėjimo nebuvo pastebėta (žr. 5.1 skyrių). Tačiau išsamus QT tyrimas nebuvo atliktas, todėl negalima atmesti vaistinio preparato sukeliama kliniškai reikšmingo poveikio QT intervalui.

Specialiosios populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, gali vartoti rekomenduojamą pradinę dozę. Rekomenduojama atsargiai skirti Iclusig pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus (žr. 5.2 skyrių).

Inkštų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių apskaičiuotas kreatinino klirensas < 50 ml/min arba jie serga paskutinės stadijos inkštų liga, rekomenduojama atsargiai skirti Iclusig (žr. 4.2 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Medžiagos, kurios gali padidinti ponatinibo koncentraciją serume

CYP3A inhibitoriai

Ponatinibą metabolizuoja CYP3A4.

Išgėrus Iclusig vienkartinę 15 mg dozę kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi ketokonazolu (400 mg per parą), ponatinibo sisteminė ekspozicija padidėjo nedaug, ponatinibo AUC_{0-∞} ir C_{max} reikšmės atitinkamai buvo 78 % ir 47 % didesnės nei nustatytos ponatinibą vartojant atskirai.

Reikia būti atsargiems ir įvertinti pradinės Iclusig dozės sumažinimą iki 30 mg vartojant stiprius CYP3A inhibitorius, pavyzdžiui, klaritromiciną, indinavirą, itrakonazolą, ketokonazolą, nefazodoną, nelfinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, telitromiciną, troleandomiciną, vorikonazolą ir greipfrutų sultis.

Medžiagos, kurios gali sumažinti ponatinibo koncentraciją serume

CYP3A induktoriai

19 sveikų savanorių suvartojus vienkartinę Iclusig 45 mg dozę su rifampinu (600 mg per parą), kuris yra stiprus CYP3A induktorius, ponatinibo AUC_{0-∞} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 62 % ir 42 %, palyginti su vieno ponatinibo vartojimu.

Reikia vengti stiprių CYP3A4 induktorių, tokių kaip karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifabutinas, rifampicinas ir jonažolė, vartojimo su ponatinibu, CYP3A4 induktoriams reikia ieškoti alternatyvų, išskyrus atvejus, kai nauda nusveria mažesnės ponatinibo ekspozicijos galimą riziką.

Medžiagos, kurių koncentraciją serume gali pakeisti ponatinibas

Pernešėjų substratai

Ponatinibas yra P-gp (P glikoproteino) ir BCRP (ang. *Breast Cancer Resistant Protein*) inhibitorius *in vitro*. Taigi ponatinibas gali padidinti kartu skiriamų P-gp substratų (pvz., digoksino, dabigatrano, kolchicino, pravastatino) arba BCRP (pvz., metotreksato, rozuvastatino, sulfasalazino) koncentracijas plazmoje ir gali padidinti jų sukeltą terapinį poveikį bei nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą. Rekomenduojama atidi klinikinė priežiūra ponatinibą skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims, gydomoms Iclusig, reikia patarti nepastoti, o vyrams, gydomiems Iclusig, reikia patarti neapvaisinti moters gydymo metu. Reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Nežinoma, ar ponatinibas veikia sisteminių hormoninių kontraceptinių priemonių efektyvumą. Turi būti naudojamas alternatyvus arba papildomas kontracepcijos būdas.

Nėštumas

Tinkamų duomenų apie Iclusig vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui yra nežinoma. Iclusig nėštumo

metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais. Jeigu jis vartojamas nėštumo metu, pacientės reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar Iclusig išsiskiria į motinos pieną. Turimi farmakodinamikos (ar) toksikologinių tyrimų duomenys rodo, kad išsiskyrimo į moterų pieną atmesti negalima. Gydomo Iclusig metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Iclusig poveikis vyrų ir moterų vaisingumui yra nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Iclusig gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Su Iclusig vartojimu buvo susijusios tokios nepageidaujamos reakcijos, kaip letargija, svaigulys ir neryškus matymas. Taigi pacientams vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus rekomenduojama atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Šiame skyriuje apibūdinamos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos vienos grupės, atviro, tarptautinio, daugiacentrio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 449 LML ir Ph+ ŪLL sergantys pacientai, kuriems anksčiau taikytas gydymas tirozinkinazės inhibitoriais (TKI) buvo neveiksmingas arba netoleruojamas, įskaitant pacientus, turinčius BCR-ABL T315I mutaciją. Visi pacientai vartojo Iclusig 45 mg kartą per parą. Siekiant sumažinti gydymo metu pasireiškusį toksinį poveikį, buvo galima koreguoti dozę iki 30 mg kartą per parą arba iki 15 mg kartą per parą. Pranešimo metu visi toliau tyrime dalyvaujantys pacientai buvo stebimi mažiausiai 27 mėnesius. LF-LML sergančių pacientų vidutinė gydymo Iclusig trukmė buvo 866 dienos, AF-LML sergančių pacientų – 590 dienų ir BF-LML arba Ph+ ŪLL sergančiųjų pacientų – 86 dienos. Vidutinis dozės stiprumas buvo 36 mg arba 80 % numatytos 45 mg dozės.

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, sudariusios > 1 % (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis), buvo pankreatitas (5,6 %), karščiavimas (4,2 %), pilvo skausmas (4,0 %), miokardo infarktas (3,6 %), prieširdžių virpėjimas (3,3 %), anemija (3,3 %), trombocitų skaičiaus sumažėjimas (3,1 %), febrilinė neutropenija (2,9 %), širdies nepakankamumas (2,0 %), lipazės aktyvumo padidėjimas (1,8 %), dusulys (1,6 %), viduriavimas (1,6 %), neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (1,3 %), pancitopenija (1,3 %) ir perikardo efuzija (1,3 %).

Sunkios arterinės kardiovaskulinės, cerebrovaskulinės ir periferinių kraujagyslių okliuzinės nepageidaujamos reakcijos atitinkamai pasireiškė 6,7 %, 5,6 %, ir 5,1 % Iclusig gydytų pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Sunkios venų okliuzinės reakcijos pasireiškė 4,5 % pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis).

Apibendrinant dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 20 %) buvo trombocitų skaičiaus sumažėjimas, bėrimas, sausa oda ir pilvo skausmas.

Arterinės kardiovaskulinės, cerebrovaskulinės ir periferinių kraujagyslių okliuzinės nepageidaujamos reakcijos atitinkamai pasireiškė 9,6 %, 7,3 % ir 6,9 % Iclusig gydytų pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Venų okliuzinės reakcijos pasireiškė 5,0 % pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Bendrai 2 fazės tyrime arterijų ir venų okliuzinės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 23 % Iclusig gydytų pacientų, sunkios nepageidaujamos reakcijos nustatytos 18 % pacientų. Kai kuriems pacientams pasireiškė daugiau nei vienas reiškinys tipas.

Dėl nepageidaujamų reiškinų gydymas buvo nutrauktas 14 % LF-LML, 7 % AF-LML ir 4 % BF-LML arba Ph+ ŪLL sirgusiems pacientams.

Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios visiems LML ir Ph+ ŪLL sergantiems pacientams, pateikiamos 3 lentelėje. Dažnio grupės apibūdinamos taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos LML ir Ph+ ŪLL sergantiems pacientams, kurių dažnis apskaičiuotas pagal reiškinių, dėl kurių reikėjo taikyti gydymą, dažnį

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažni	viršutinių kvėpavimo takų infekcija
	Dažni	pneumonija, sepsis, folikulitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	anemija, sumažėjęs trombocitų skaičius, sumažėjęs neutrofilų skaičius
	Dažni	pancitopenija, febrilinė neutropenija, sumažėjęs leukocitų skaičius
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	sumažėjęs apetitas
	Dažni	dehidratacija, skysčių susilaikymas, hipokalcemija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipofosfatemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija, sumažėjęs svoris
	Nedažni	naviko lizės sindromas
Psichikos sutrikimai	Labai dažni	nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	galvos skausmas, svaigulys
	Dažni	cerebrovaskulinis įvykis (insultas), smegenų infarktas, periferinė neuropatija, letargija, migrena, hiperestezija, hipostezija, parestezija, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis
	Nedažni	smegenų arterijos stenozė
Akių sutrikimai	Dažni	neryškus matymas, sausos akys, patinimas apie akis, akių vokų edema
	Nedažni	tinklainės venos trombozė, tinklainės venos okliuzija, tinklainės arterijos okliuzija, regos suprastėjimas
Širdies sutrikimai	Dažni	širdies nepakankamumas, miokardo infarktas, stazinis širdies nepakankamumas, vainikinių arterijų liga, krūtinės angina, perikardo efuzija, prieširdžių virpėjimas, sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija
	Nedažni	miokardo išemija, ūminis koronarinis (vainikinis) sindromas, širdies diskomfortas, išeminė kardiomiopatija, vainikinių arterijų spazmas, kairiojo skilvelio disfunkcija, prieširdžių virpėjimas
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažni	hipertenzija
	Dažni	periferinių arterijų okliuzinė liga, periferinė išemija, periferinės arterijos stenozė, protarpinis šlubumas, giliųjų venų trombozė, karščio pylimas, veido ir kaklo paraudimas
	Nedažni	prasta periferinė kraujotaka, blužnies infarktas, venų embolija, venų trombozė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės	Labai dažni	dusulys, kosulys

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Plaučių embolija, pleuros efuzija, kraujavimas iš nosies, disfonija, plautinė hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	pilvo skausmas, viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, lipazės aktyvumo padidėjimas
	Dažni	pankreatitas, padidėjęs amilazės aktyvumas kraujyje, gastroezofaginio reflukso liga, stomatitas, dispepsija, pilvo pūtimas, diskomfortas pilve, sausa burna
	Nedažni	kraujavimas iš skrandžio
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažni	padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas
	Dažni	padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs gama-gliutamilttransferazės aktyvumas
	Nedažni	toksinis poveikis kepenims, gelta.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	bėrimas, sausa oda
	Dažni	niežtintis bėrimas, eksfoliacinis bėrimas, eritema, alopecija, niežėjimas, odos eksfoliacija, naktinis prakaitavimas, hiperhidrozė, petechijos, ekchimozė, skausminga oda, eksfoliacinis dermatitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažni	kaulų skausmas, artralgija, mialgija, skausmas galūnėse, nugaros skausmas, raumenų spazmai
	Dažni	raumenų ir skeleto skausmas, kaklo skausmas, krūtinės raumenų ir skeleto skausmas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažni	erekcijos sutrikimai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	nuovargis, astenija, periferinė edema, karščiavimas, skausmas
	Dažni	šaltkrėtis, į gripą panašus susirgimas, skausmas krūtinėje ne dėl širdies ligų, gumbas, veido edema

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujagyslių okliuzija (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Pacientams, gydytiems Iclusig, pasireiškė sunki kraujagyslių okliuzija, įskaitant širdies ir kraujagyslių, cerebrovaskulinių ir periferinių kraujagyslių sutrikimus bei venų trombozės atvejus. Šie atvejai pasireiškė pacientams su širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniais ir be jų, įskaitant 50 metų ar jaunesnius pacientus. Kraujagyslių okliuzijos šalutiniai reiškiniai dažniau pasireiškė vyresniems bei anksčiau išemija, hipertenzija, diabetu ar hiperlipidemija sirgusiems pacientams.

Kaulų čiulpų slopinimas

Kaulų čiulpų slopinimas dažnai pasireiškė visoms pacientų populiacijoms. 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, neutropenija ir anemija dažniau pasireiškė pacientams, sergantiems AF-LML ir BF-LML arba Ph+ ŪLL, negu pacientams, sergantiems LF-LML (žr. 4 lentelę). Buvo pranešta apie kaulų čiulpų slopinimą pacientams, kurių laboratorinių tyrimų rodikliai tyrimo pradžioje buvo normalūs, bei pacientams, kuriems tyrimo pradžioje šie rodikliai buvo pakitę.

Dėl kaulų čiulpų slopinimo gydymą reikėjo nutraukti nedažnai (dėl trombocitopenijos 4,5 %, dėl neutropenijos ir anemijos po < 1 %).

**4 lentelė. Kliniškai reikšmingi 3/4*laipsnio laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai
≥ 2 % pacientų bet kurios ligos grupėje**

Laboratoriniai tyrimai	Visi pacientai (N=449) (%)	LF-LML (N=270) (%)	AF-LML (N=85) (%)	BF-LML/Ph+ ŪLL (N=94) (%)
Hematologija				
Trombocitopenija (sumažėjęs trombocitų skaičius)	40	35	49	46
Neutropenija (sumažėjęs ANS)	34	23	52	52
Leukopenija (sumažėjęs BKL)	25	12	37	53
Anemija (sumažėjęs Hb)	20	8	31	46
Limfopenija	17	10	25	28
Biochemija				
Padidėjęs lipazės aktyvumas	13	12	13	14
Sumažėjęs fosforo kiekis	9	9	12	9
Padidėjęs gliukozės kiekis	7	7	12	1
Padidėjęs ALT aktyvumas	6	4	8	7
Sumažėjęs natrio kiekis	5	5	6	2
Padidėjęs AST aktyvumas	4	3	6	3
Padidėjęs kalio kiekis	2	2	1	3
Padidėjęs šarminės fosfotazės aktyvumas	2	1	4	2
Bilirubinas	1	< 1	2	1
Sumažėjęs kalio kiekis	2	< 1	5	2
Padidėjęs amilazės aktyvumas	3	3	2	3
Sumažėjęs kalcio kiekis	1	< 1	2	1
ALT=alaninaminotransferazė, ANS=absolūtus neutrofilų skaičius, AST=aspartataminotransferazė, Hb=hemoglobinas, BKL=baltųjų kraujo ląstelių skaičius. *Pranešta vadovaujantis Nacionalinio vėžio instituto bendraisiais nepageidaujamų reiškinų terminijos kriterijais pagal 4.0 versiją.				

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo gauta pavienių pranešimų apie netyčinį Iclusig perdozavimą. Vienkartinės 165 mg ir apskaičiuotos 540 mg dozės, kurias vartojo du pacientai, vartojimas nesukėlė jokių kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų. 12 dienų vartojamos daugkartinės 90 mg paros dozės pacientams sukėlė pneumoniją, sisteminį uždegiminį atsaką, prieširdžių virpėjimą ir simptomų nesukeliantį vidutinio sunkumo perikardo efuziją. Gydymas buvo laikinai nutrauktas ir reiškiniai išnyko. Vėliau gydymas buvo atnaujintas Iclusig 45 mg doze kartą per parą. Iclusig perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti ir jam taikyti tinkamą pagalbinį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE24.

Ponatinibas yra stiprus BCR-ABL inhibitorius, kurio sudėtyje yra struktūriniai elementai, įskaitant triguba jungtimi sujungtus anglies atomus, pasižymintys dideliu afinitetu jungiantis prie įgimto BCR-ABL ir ABL kinazės mutantinių formų. Ponatinibas slopina ABL tirozinkinazės aktyvumą ir T315I mutantinį ABL esant IC_{50} (ang. *Inhibiting concentration*) reikšmėms atitinkamai 0,4 ir 2,0 nmol/l. Ląstelių tyrimų metu ponatinibas buvo pranašesnis už imatinibą, dazatinibą ir nilotinibą rezistenciniu poveikiu, kurį sukėlė BCR-ABL kinazės domeno mutacijos. Iki klinikinių mutagenėzės tyrimų metu buvo nustatyta, kad ponatinibo 40 nmol/l koncentracija yra pakankama, kad galėtų nuslopinti ląstelių, išreiškiančių visus tiriamus BCR-ABL mutantus, gyvybingumą 50 % (įskaitant T315I) ir sumažinti mutantinių klonų pasireiškimą. Remiantis ląstelių akceleruotos mutagenėzės tyrimų rezultatais, BCR-ABL mutacijų, kurios galėtų parodyti rezistentiškumą 40 nmol/l ponatinibui, nebuvo nustatyta. Ponatinibas sumažino naviką ir pailgino navikais sergančių pelių išgyvenamumą pasireiškiant įgimtam arba T315I mutantiniam BCR-ABL.

Vartojant 30 mg arba didesnės dozes, ponatinibo pusiausvyrinė koncentracija plazmoje paprastai viršijo 21 ng/ml (40 nmol/l). 32 pacientams iš 34 (94 %), vartojusiems 15 mg arba didesnės dozes, CRKL fosforilimas, BCR-ABL slopinimo biomarkeris, sumažėjo ≥ 50 % kraujo periferinėse mononuklearinėse ląstelėse. Ponatinibas, esant IC_{50} reikšmėms mažesnėms nei 20 nmol/l, slopino kitų kliniškai susijusių kinazių aktyvumą, o taip pat jam buvo būdingas ląstelinis aktyvumas prieš RET, FLT3 ir KIT bei FGFR, PDGFR ir VEGFR kinazių šeimos atstovus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Iclusig saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems LML ir Ph+ ŪLL, kuriems anksčiau taikytas gydymas tirozinkinazės inhibitoriais (TKI) buvo neveiksmingas (pasireiškė rezistentiškumas gydymui) arba jie jo netoleravo, buvo vertinamas vienos grupės, atviro, tarptautinio, daugiacentrio tyrimo metu. Visiems pacientams buvo paskirtas Iclusig 45 mg kartą per parą, sudarant galimybę doze sumažinti arba laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, o vėliau jo vartojimą vėl atnaujinti ir padidinti dozę. Pacientai buvo suskirstyti į vieną iš šešių kohortų pagal ligos fazę (LF-LML; AF-LML arba BF-LML arba /Ph+ ŪLL), rezistentiškumą dazatinibui arba nilotinibui arba jų netoleravimą (A/N) bei pagal tai, ar turėjo T315I mutaciją. Tyrimas tebevyksta.

Rezistentiškumas LF-LML sergantiems pacientams buvo apibūdinamas negebėjimu pasiekti pilną hematologinį atsaką (iki 3 mėnesių) arba mažąjį citogenetinį atsaką (iki 6 mėnesių) ar didįjį citogenetinį atsaką (iki 12 mėnesių) gydant dazatinibu arba nilotinibu. LF-LML sergantys pacientai, kuriems nebuvo atsako ar atsirado kinazės domeno mutacija be pilno citogenetinio atsako, arba kurių liga bet kuriuo metu progresavo į AF-LML ar BF-LML gydant dazatinibu arba nilotinibu, taip pat buvo vertinami rezistentiškais. Rezistentiškumas AF-LML ir BF-LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams buvo apibūdinamas negebėjimu pasiekti pilną didįjį hematologinį atsaką (AF-LML iki 3 mėnesių, BF-LML arba Ph+ ŪLL iki 1 mėnesio) arba didžiojo hematologinio atsako praradimu (bet kuriuo metu) ar kinazės domeno mutacijos atsiradimu, jeigu nepasireiškė didysis hematologinis atsakas gydant dazatinibu arba nilotinibu.

Netoleravimas buvo apibūdinamas gydymo dazatinibu arba nilotinibu nutraukimu dėl jų sukkelto toksinio poveikio neatsižvelgiant į optimalų gydymą, jeigu LF-LML sergantiems pacientams nepasireiškė pilnas citogenetinis atsakas arba AF-LML ar BF-LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams nepasireiškė didysis hematologinis atsakas.

LF-LML sergančių pacientų pagrindinė veiksmingumo vertinimo baigtis buvo didysis citogenetinis atsakas (ang. *major cytogenetic response*, MCyR), kurį sudarė pilnas ir dalinis citogenetinis atsakas (ang. *complete cytogenetic response and partial cytogenetic response*, CCyR ir PCyR). LF-LML sergančių pacientų antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys buvo pilnas hematologinis atsakas (ang. *complete haematological response*, CHR) ir didysis molekulinis atsakas (ang. *major molecular response*, MMR).

AF-LML arba BF-LML arba Ph+ ŪLL sergančių pacientų pagrindinė veiksmingumo vertinimo baigtis buvo didysis hematologinis atsakas (ang. *major haematological response*, MaHR), kuris apibūdinamas

pilnu hematologiniu atsaku (CHR) arba leukemijos požymių nebuvimu (ang. *no evidence of leukaemia*, NEL). AF-LML arba BF-LML arba Ph+ ŪLL sergančiųjų pacientų antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys buvo MCyR ir MMR.

Visiems pacientams papildomos antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys buvo: patvirtintas MCyR, laikas iki atsako, atsako trukmė, išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir bendras išgyvenamumas.

Į tyrimą buvo įtraukti 449 pacientai, iš kurių 444 buvo tinkami analizei: 267 LF-LML sergantys pacientai (A/N kohorta: n=203, T315I kohorta: n=64), 83 AF-LML sergantys pacientai (A/N kohorta: n=65, T315I kohorta: n=18), 62 BF-LML (A/N kohorta: n=38, T315I kohorta: n=24) ir 32 Ph+ ŪLL sergantys pacientai (A/N kohorta: n=10, T315I kohorta: n=22). Dazatinibui arba nilotinibui ankstesnis arba geresnis MCyR (MCyR, MMR arba CHR) buvo pasiektas tik 26 % LF-LML sergantiems pacientams, o ankstesnis ar geresnis MaHR (MaHR, MCyR, MMR arba CHR) buvo pasiektas atitinkamai tik 21 % ir 24 % AF-LML bei BF-LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams. Demografinės charakteristikos prieš pradėdant tyrimą pateikiamos 5 lentelėje.

5 lentelė. Demografinės ir ligos charakteristikos

Paciento charakteristikos įtraukimo į tyrimą metu	Bendra saugumo populiacija N=449
Amžius	
Mediana, metais (ribos)	59 (18 – 94)
Lytis, n (%)	
Vyras	238 (53 %)
Rasė, n (%)	
Azijos	59 (13 %)
Juodaodžiai/Afroamerikiečiai	25 (6 %)
Baltaodžiai	352 (78 %)
Kita	13 (3 %)
ECOG bendra būklė, n (%)	
ECOG=0 arba 1	414 (92 %)
Ligos istorija	
Vidutinis laikas nuo diagnozės iki pirmosios dozės, metais (ribos)	6,09 (0,33 – 28,47)
Atsparūs ankstesniam TKI gydymui*, n (%)	374 (88 %)
Ankstesnis TKI gydymas– gydymo schemų skaičius, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	262 (58 %)
BCR-ABL mutacija, nustatyta įtraukimo į tyrimą metu, n (%)	
Nėra	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
* iš 427 pacientų, kuriems anksčiau buvo taikytas TKI gydymas dazatinibu arba nilotinibu ECOG – ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	

Įtraukimo į tyrimą metu iš viso 55 % pacientų turėjo vieną ar daugiau BCR-ABL kinazės domeno mutacijų, iš kurių dažniausios buvo: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) ir E359V (4 %). Įtraukimo į tyrimą metu 67 % LF-LML sergantiems pacientams A/N kohortoje mutacijų nebuvo nustatyta.

Veiksmingumo rezultatų santrauka pateikiama 6, 7 ir 8 lentelėse.

6 lentelė. Iclusig veiksmingumas gydymui rezistentiškiems ar jo netoleruojantiems LML lėtine faze sergantiems pacientams

	Iš viso (N=267)	Gydymui rezistentiški arba jo netoleruojantys pacientai	
		A/N kohorta (N=203)	T315I kohorta (N=64)
Citogenetinis atsakas			
Didysis(MCyR) ^a % (95% PI)	54 % (48-60)	49 % (42-56)	70 % (58-81)
Pilnas (CCyR) % (95 % PI)	44 % (38-50)	37 % (31-44)	66 % (53-77)
Didysis molekulinis atsakas ^b % (95 % PI)	30 % (24-36)	23 % (18-30)	50 % (37-63)
^a Pagrindinė vertinimo baigtis LF-LML kohortoje buvo MCyR, kuri sudarė pilnas (nenustatytos Ph+ ląstelės) ir dalinis (nuo 1 % iki 35% Ph+ ląstelės) citogenetinis atsakas. ^b Ištirta periferiniame kraujyje. Apibūdinama BCR-ABL virsmu į ABL transkriptus ≤ 0,1 % dažniu pagal tarptautinę skalę (TS) (pvz., ≤0,1 % BCR-ABL ^{IS} ; pacientai turi turėti b2a2/b3a2 (p210) transkriptą), ištyrus periferiniame kraujyje kiekybinės atvirkštinės transkriptazės polimerazės grandininės reakcijos (ang. <i>quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction</i> qRT PCR) būdu.			

LF-LML sergantys pacientai, kurie anksčiau buvo mažiau gydomi TKI, pasireiškė didesnis citogenetinis, hematologinis ir molekulinis atsakas. Iclusig gydymo metu LF-LML sergantiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi vienu, dvejais ar trimis TKI, MCyR pasireiškė atitinkamai 81 % (13/16), 61 % (65/105) ir 46 % (66/143).

MCyR pasireiškė 46 % (63/136) LF-LML sergantiems pacientams, kuriems įtraukimo į tyrimą metu nebuvo nustatyta mutacijų.

Kiekvienos BCR-ABL mutacijos, nustatytos daugiau nei vienam LF-LML sergančiam pacientui įtraukimo į tyrimą metu, atveju gydant Iclusig pasireiškė MCyR.

LF-LML sergantiems pacientams, kuriems pasireiškė MCyR, laiko mediana iki MCyR pasireiškimo buvo 84 dienos (ribos: nuo 49 iki 334 dienų), o pacientams, kuriems pasireiškė MMR, laiko mediana iki MMR pasireiškimo buvo 167 dienos (ribos: nuo 55 iki 421 dienos). Atnaujintos ataskaitos metu visų toliau tyrime dalyvaujančių pacientų minimaliam stebėjimo laikotarpiui esant 27 mėnesiams, MCyR ir MMR trukmės mediana dar nebuvo pasiekta. Skaičiuojant *Kaplan-Meier* metodu, numatoma, kad atsakas išliks 24 mėnesius 87 % (95 % PI: [78 %–92 %]) LF-LML (gydymo trukmės mediana: 866 dienos) sergančių pacientų, kuriems pasireiškė MCyR, ir 66 % (95 % PI: [55 %-75 %]) LF-LML sergančių pacientų, kuriems pasireiškė MMR.

7 lentelė. Iclusig veiksmingumas gydymui rezistentiškiems ar jo netoleruojantiems progresavusia faze LML sergantiems pacientams

	Akceleracijos fazės LML			Blastų fazės LML		
	Iš viso (N=83)	Gydymui rezistentiški arba jo netoleruojantys paci ientai		Iš viso (N=62)	Gydymui rezistentiški arba jo netoleruojantys paci entai	
		A/N kohorta (N=65)	T315I kohorta (N=18)		A/N kohorta (N=38)	T315I kohorta (N=24)
Hematologinio atsako dažnis						
Didysis (MaHR) % (95 % PI)	58 % (47-69)	60 % (47-72)	50 % (26-74)	31 % (20-44)	32 % (18-49)	29 % (13-51)
Pilnas (CHR) % (95 % PI)	47 % (36-58)	46 % (34-49)	50 % (26-74)	21 % (12-33)	24 % (11-40)	17 % (5-37)
Didysis citogenetinis atsakas^c % (95 % PI)	39 % (28-50)	34 % (23-47)	56 % (31-79)	23 % (13-35)	18 % (8-34)	29 % (13-51)

^a Pagrindinė vertinimo baigtis AF-LML ir BF-LML (arba) Ph+ ŪLL kohortose buvo MaHR, kuris apima pilną hematologinį atsaką ir leukemijos požymių nebuvimą.
^b CHR: BKL ≤ nustatytos VNR, ANS ≥ 1000/mm³, trombocitų ≥ 100 000/mm³, nėra blastų ar promielocitų periferiniame kraujyje, blastų kraujo čiulpuose ≤ 5 %, mielocitų ir metamielocitų periferiniame kraujyje < 5 %, bazofilų periferiniame kraujyje < 5 %, nėra ekstramedulinių židinių (įskaitant hepatomegaliją ir splenomegaliją).
^c MCyR apima pilną (nenustatytos Ph+ ląstelės) ir dalinį (1 % iki 35 % Ph+ ląsteles) citogenetinį atsaką.

8 lentelė. Iclusig veiksmingumas gydymui rezistentiškiems ar jo netoleruojantiems Ph+ ŪLL sergantiems pacientams

	Iš viso (N=32)	Gydymui rezistentiški arba jo netoleruojantys pacientai	
		A/N kohorta (N=10)	T315I kohorta (N=22)
Hematologinio atsako dažnis			
Didysis (MaHR) % (95 % PI)	41 % (24-59)	50 % (19-81)	36 % (17-59)
Pilnas (CHR) % (95 % PI)	34 % (19-53)	40 % (12-73)	32 % (14-55)
Didysis citogenetinis atsakas^c % (95 % PI)	47 % (29-65)	60 % (26-88)	41 % (21-64)

^a Pagrindinė vertinimo baigtis AF-LML ir BF-LML (arba) Ph+ ŪLL kohortose buvo MaHR, kuris apima pilną hematologinį atsaką ir leukemijos požymių nebuvimą.
^b CHR: BKL ≤ nustatytos VNR, ANS ≥ 1000/mm³, trombocitų ≥ 100 000/mm³, nėra blastų ar promielocitų periferiniame kraujyje, blastų kraujo čiulpuose ≤ 5 %, mielocitų ir metamielocitų periferiniame kraujyje < 5 %, bazofilų periferiniame kraujyje < 5 %, nėra ekstramedulinių židinių (įskaitant hepatomegaliją ir splenomegaliją).
^c MCyR apima pilną (nenustatytos Ph+ ląstelės) ir dalinį (1 % iki 35 % Ph+ ląsteles) citogenetinį atsaką.

AF-LML, BF-LML ir Ph+ ŪLL sergantiesiems pacientams, laiko mediana iki MaHR pasireiškimo atitinkamai buvo 21 diena (svyravo nuo 12 iki 176 dienų), 29 dienos (svyravo nuo 12 iki 113 dienų) ir 20 dienų (svyravo nuo 11 iki 168 dienų). Atnaujintos ataskaitos metu visų toliau tyrime dalyvaujančių pacientų minimaliam stebėjimo laikotarpiui esant 27 mėnesiams, apskaičiuota MaHR trukmės mediana AF-LML (gydymo trukmės mediana: 590 dienų), BF-LML (gydymo trukmės mediana: 89 dienos) ir Ph+ ŪLL (gydymo trukmės mediana: 81 diena) sergantiems pacientams atitinkamai buvo 13,1 mėnesio (svyravo nuo 1,2 iki 35,8+ mėnesio), 6,1 mėnesio (svyravo nuo 1,8 iki 31,8+ mėnesio) ir 3,3 mėnesio (svyravo nuo 1,8 iki 13,0 mėnesių).

Visiems 2 fazės tyrimo pacientams dozės intensyvumo ir saugumo santykis parodė, kad, didinant dozę nuo 15 iki 45 mg vieną kartą per parą, reikšmingai padaugėjo ≥ 3 laipsnio nepageidaujamų reiškinių (širdies nepakankamumo, arterijų trombozės, hipertenzijos, trombocitopenijos, pankreatito, neutropenijos, bėrimo, ALT aktyvumo padidėjimo, AST aktyvumo padidėjimo, lipazės aktyvumo padidėjimo, kaulų čiulpų slopinimo).

2 fazės tyrimo dozės intensyvumo ir saugumo santykio analizė parodė, kad po kovariančių suderinimo bendras dozės aktyvumas yra reikšmingai susijęs su padidėjusia kraujagyslių okliuzijos rizika, tikimybės santykis (ang. odds ratio) apytiksliai 1,6 kiekvienam 15 mg padidėjimui. Be to, 1 fazės tyrimo pacientų logistinės regresijos duomenų analizės rezultatai parodo ryšį tarp sisteminės ekspozicijos (AUC) ir arterijų trombozinių reiškinių atsiradimo. Todėl tikėtina, kad dozės sumažinimas turėtų sumažinti kraujagyslių okliuzijos reiškinių riziką, tačiau analizė rodo, kad gali būti didesnių dozių „užsitęsęs“ poveikis, kuris gali užtrukti iki kelių mėnesių, kol dozės sumažinimas turės poveikį rizikos sumažinimui. Kitos kovariantės, kurios analizėje rodo statistiškai reikšmingą ryšį su kraujagyslių okliuziniais reiškiniais, yra išemijos anamnezė ir amžius.

Dozės sumažinimas LF-LML sergantiems pacientams

2 fazės tyrime dozės sumažinimas buvo rekomenduojamas pasireiškus nepageidaujamiems reiškiniais; papildomai 2013 m. spalio mėn. buvo pristatytos naujos rekomendacijos numatomam dozės sumažinimui visiems LF-LML sergantiems pacientams, kuriems tyrime nepasireiškė nepageidaujamų reiškinių, tikslas – sumažinti kraujagyslių okliuzinių reiškinių riziką.

Saugumas

2 fazės tyrime 87 LF-LML sergantys pacientai pasiekė MCyR vartodami 45 mg dozę, 45 LF-LML sergantys pacientai pasiekė MCyR po dozės sumažinimo iki 30 mg, daugiausiai dėl nepageidaujamų reiškinių.

Kraujagyslių okliuzinių reiškinių nustatyta 44 iš 132 pacientų. Dauguma šių reiškinių įvyko vartojant tokio dydžio dozę, kai pacientai pasiekė MCyR; po dozės sumažinimo pasitaikė mažiau reiškinių.

9 lentelė. Kraujagyslių okliuzinės pirmos nepageidaujamos reakcijos LF-LML sergantiems pacientams, kurie pasiekė MCyR vartodami 45 mg ar 30 mg dozę (duomenys gauti 2014 m. balandžio 7 d.)

	Paskutinė dozė prasidėjus pirmai kraujagyslių okliuzinei reakcijai		
	45 mg	30 mg	15 mg
Pasiektas MCyR vartojant 45 mg dozę (N=87)	19	6	0
Pasiektas MCyR vartojant 30 mg dozę (N=45)	1	13	5

Veiksmingumas

Yra prieinami 2 fazės tyrimo preliminarūs duomenys apie atsako išlaikymą (MCyR ir MMR) visiems LF-LML sergantiems pacientams, kuriems dėl kokių nors priežasčių buvo sumažinta dozė. 10 lentelėje pateikiami duomenys apie pacientus, kurie pasiekė MCyR ir MMR vartodami 45 mg dozę; prieinami panašūs duomenys pacientams, kurie pasiekė MCyR ir MMR vartodami 30 mg dozę.

Dauguma pacientų, kuriems buvo sumažinta dozė, atsaką (MCyR ir MMR) išlaikė įmanomo stebėjimo laikotarpiu. Dauguma pacientų, kuriems galiausiai dozė buvo sumažinta iki 15 mg, pradžioje dozė atitinkamą laiką jau buvo sumažinta iki 30 mg. Pacientų, kuriems nebuvo sumažinta dozė, santykis pagrįstas individualiu naudos ir rizikos įvertinimu.

Norint pateikti oficialias dozės keitimo rekomendacijas kaip rizikos mažinimo strategiją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius) nesant nepageidaujamų reiškinių, reikia tolesnių atsako išlaikymo duomenų.

10 lentelė. Atsako išlaikymas LF-LML sergantiems pacientams, kurie pasiekė MCyR ar MMR vartodami 45 mg dozę (duomenys gauti 2014 m. balandžio 7 d.)

	Pasiektas MCyR vartojant 45 mg (N=87)		Pasiektas MMR vartojant 45 mg (N=63)	
	Pacientų skaičius	Išlaikomas MCyR	Pacientų skaičius	Išlaikomas MMR
Dozės sumažinimo nėra	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
Dozės sumažinimas tik iki 30 mg	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90 diena, vartojant sumažintą 30 mg dozę	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180 diena, vartojant sumažintą 30 mg dozę	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360 diena, vartojant sumažintą 30 mg dozę	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
Bet koks dozės sumažinimas iki 15 mg	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90 diena, vartojant sumažintą 15 mg dozę	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180 diena, vartojant sumažintą 15 mg dozę	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360 diena, vartojant sumažintą 15 mg dozę	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Iclusig antileukeminis aktyvumas taip pat buvo vertinamas dozės didinimo tyrimo 1 fazės metu, kuriame dalyvavo 65 LML ir Ph+ ŪLL sergantys pacientai; tyrimas tebevyksta. 31 iš 43 LF-LML sergančiųjų pacientų pasiekė MCyR, kurio papildomo stebėjimo trukmės mediana buvo 25,3 mėnesiai (ribos: nuo 1,7 iki 38,4 mėnesių). Pranešimo metu 25 LF-LML sergantiems pacientams buvo pasiektas MCyR (MCyR trukmės mediana dar nebuvo pasiekta).

Širdies elektrofiziologija

QT intervalo pailgėjimas, kurį galėjo sukelti Iclusig, buvo tiriamas 39 leukemija sergantiems pacientams, vartojusiems Iclusig 30 mg, 45 mg arba 60 mg kartą per parą. Ponatinibo poveikio QT intervalo įvertinimui tris kartus iš eilės buvo užrašomos EKG prieš pradėdant tyrimą bei nusistovėjus pusiausvyrai. Tyrimo metu kliniškai reikšmingų pokyčių vidutiniam QTc intervalui (pvz., > 20 ms), lyginant su rezultatais prieš pradėdant tyrimą, nebuvo nustatyta. Be to, farmakokinetikos-farmakodinamikos modeliai nerodo ekspozicijos ir poveikio tarpusavio ryšio, kai apskaičiuotas QTcF vidutinis pokytis –6,4 ms (viršutinė pasikliautinio intervalo riba –0,9 ms) esant C_{max} 60 mg grupėje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Iclusig tyrimų su vaikais nuo gimimo iki 1 metų amžiaus duomenis LML ir Ph+ ŪLL indikacijai. Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Iclusig tyrimų su vaikais nuo 1 iki 18 metų duomenis LML ir Ph+ ŪLL indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus ponatinibo, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro apytiksliai po 4 valandų. pacientams, vartojusiems kliniškai reikšmingas ponatinibo dozes (nuo 15 mg iki 60 mg), C_{max} ir AUC padidėjimas buvo proporcingas dozės padidimui. Vartojant ponatinibo 45 mg per parą, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai C_{max} ir $AUC_{(0-\tau)}$ ekspozicijos geometrinis vidurkis (CV%) buvo atitinkamai 77 ng/ml (50 %) ir 1296 ng•val./ml (48 %). Ponatibą vartojant po riebaus ar lieso maisto, palyginti su vartojimu nevalgius, ekspozicija (C_{max} ir AUC) plazmoje nepakito. Iclusig galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Iclusig skiriant kartu su stipriu skrandžio sulčių išskyrimo inhibitoriumi, buvo nežymiai sumažintas ponatinibo C_{max} , o $AUC_{0-\infty}$ nesumažėjo.

Pasiskirstymas

In vitro ponatinibas intensyviai (> 99 %) jungiasi prie plazmos baltymų. Ponatinibo kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,96. Ponatinibas neišstumiamas kartu skiriant ibuprofeną, nifedipiną, propranololį, salicilo rūgštį ar varfariną. Vartojant 45 mg paros dozes, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai tariamojo pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis (CV%) yra 1101 l (94 %) ir parodo, kad ponatinibas ekstensyviai pasiskirsto ekstravaskulinėje terpėje. *In vitro* tyrimai rodo, kad ponatinibas nėra P-gp ar krūties vėžiui atsparaus baltymo BCRP substratas ar silpnas substratas. Ponatinibas nėra žmogaus organinius anijonus transportuojančių polipeptidų OATP1B1, OATP1B3 ir organinių katijonų pernešėjo OCT-1 substratas.

Biotransformacija

Ponatinibas metabolizuojamas į neaktyvią karboksilo rūgštį, dalyvaujant esterazėms ir (arba) amidazėms, bei dalyvaujant CYP3A4 - į N-desmetilo metabolitą, kurio aktyvumas yra 4 kartus mažesnis nei ponatinibo. Karboksilo rūgštis ir N-desmetilo metabolitas sudaro atitinkamai 58 % ir 2 % cirkuliuojančio ponatinibo kiekio.

Ponatinibas, esant terapinei koncentracijai plazmoje, neslopina OATP1B1 ar OATP1B3, OCT1 arba OCT2, organinių anijonų pernešėjų OAT1 arba OAT3, arba tulžies druskas išskiriančio siurblio (TDIS) *in vitro*. Taigi klinikinė vaistinių preparatų sąveika dėl ponatinibo sukkelto šių pernešėjų substratų slopinimo yra mažai tikėtina. *In vitro* tyrimai rodo, kad klinikinė vaistinių preparatų sąveika dėl ponatinibo sukkelto CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ar CYP2D6 substratų metabolizmo slopinimo yra mažai tikėtina.

In vitro tyrimai su žmogaus hepatocitais rodo, kad klinikinė vaistinių preparatų sąveika dėl ponatinibo sukeltos CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A substratų metabolizmo indukcijos taip pat yra mažai tikėtina.

Eliminacija

Vartojant Iclusig vienkartinę arba kartotines 45 mg dozes, ponatinibo galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo 22 valandos, o pusiausvyrinė koncentracija paprastai buvo pasiekama tęsiant vartojimą per 1 savaitę. Vartojant kartą per parą, ponatinibo ekspozicija plazmoje nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai būna apytiksliai 1,5 karto padidėjusi palyginti su ekspozicija po pirmosios dozės pavartojimo. Nors pastoviai vartojant ponatibą, jo ekspozicija plazmoje padidėjo iki pusiausvyrinės koncentracijos lygių, pagal populiacijos farmakokinetinę analizę per pirmas dvi pastovaus vartojimo savaites numatomas ribotas oralinio klirenso padidėjimas, kuris nėra vertinamas kaip kliniškai svarbus. Ponatinibas daugiausia pašalinamas su išmatomis. Išgėrus vieną [¹⁴C] žymėto ponatinibo dozę, maždaug 87 % radioaktyvios dozės pasišalino su išmatomis ir maždaug 5 % – su šlapimu. Nepakitęs ponatinibas šlapime ir išmatose atitinkamai sudarė 24 % ir < 1 % pavartotos dozės, įvertinant ir dozėje esančius metabolitus.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Iclusig vartojimas pacientams, kurių inkštų funkcija yra sutrikusi, nebuvo ištirtas. Nors išsiskyrimas per inkstus nėra pagrindinis ponatinibo šalinimo būdas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkštų funkcijos sutrikimas, galintis turėti įtakos ponatinibo išsiskyrimui nebuvo ištirtas (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vienkartinė 30 mg ponatinibo dozė buvo skirta pacientams, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų sutrikimu, ir sveikiems savanoriams, kurių kepenų funkcija buvo normali. Pacientų, sergančių lengvu kepenų sutrikimu, ir sveikų savanorių su normalia kepenų funkcija ponatinibo C_{max} buvo panaši. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų sutrikimu, ponatinibo C_{max} ir $AUC_{0-\infty}$ buvo mažesnis, o ponatinibo plazmos galutinės pusinės eliminacijos laikas pacientams, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų sutrikimu, buvo ilgesnis, tačiau skirtumas nėra kliniškai reikšmingas, palyginti su sveikų savanorių, kurių kepenų funkcija normali.

Palyginus su sveikais savanoriais, kurių kepenų funkcija yra normali, didesnių ponatinibo farmakokinetikos skirtumų pacientams su kintančiu kepenų sutrikimo laipsniu pastebėta nebuvo. Pradinės Iclusig dozės sumažinimas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nebūtinus (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Veiksniai, galintys turėti įtakos ponatinibo farmakokinetikai

Specialių tyrimų, skirtų įvertinti lyties, amžiaus, rasės ir kūno svorio įtaką ponatinibo farmakokinetikai, neatlikta. Užbaigta ponatinibo integruota populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad pagal amžių galima prognozuoti išgerto ponatinibo klirensą (CL/F) kintamumą. Lyties, rasės ir kūno svorio skirtumais nebuvo galima paaiškinti ponatinibo farmakokinetikos kintamumo skirtingiems tiriamiesiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iclusig buvo vertinamas farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir fototoksinių tyrimų metu.

Ponatinibas genotoksinėmis savybėmis nepasizymėjo atliekant tyrimus standartinėse *in vitro* ir *in vivo* sistemose.

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės, apibūdintos žemiau.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis ir makakomis metu buvo stebimas limfoidinių organų nykimas. Šis poveikis buvo grįžtamas nutraukus gydymą.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis metu buvo nustatyti hiperplastiniai (ar) hipoplastiniai pokyčiai chondrocitų augimo zonoje.

Žiurkėms ilgalaikio dozavimo metu buvo nustatyti uždegiminiai pokyčiai, kurių metu padidėjo neutrofilų, monocitų, eozinofilų ir fibrinogeno kiekis apyvarpėje bei klitoryje.

Toksiškumo tyrimų su makakomis metu buvo nustatyti odos pokyčiai, pasireiškiantys šašais, hiperkeratoze ar eritema. Toksiškumo tyrimų su žiurkėmis metu buvo stebima sausa besilupanti oda.

Tyrimų su žiurkėmis metu difuzinė ragenos edema su neutrofilų infiltracija bei hiperplastiniai pokyčiai lentikuliniame epitelyje rodo lengvą fototoksinę reakciją, pasireiškusią vartojant ponatinibo 5 ir 10 mg/kg dozę.

Tyrimų su makakomis metu sistoliniai širdies ūžesiai be makroskopinių ar mikroskopinių pokyčių buvo pastebėti pavieniems gyvūnams, kurie buvo gydomi vienkartinė 5 ir 45 mg/kg doze toksiškumo tyrimų metu ir 1, 2,5 ir 5 mg/kg doze 4 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu. Šių radinių klinikinė reikšmė yra nežinoma.

4 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su makakomis metu buvo pastebėta skydliaukės folikulų atrofija, dažnai lydima T3 kiekio sumažėjimu, bei TSH kiekio padidėjimo tendencija.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su makakomis metu gyvūnams, kurie buvo gydomi ponatinibo 5 mg/kg doze, buvo pastebėti su ponatinibu susiję mikroskopiniai radiniai kiaušidėse (padidėjusi folikulų atrezija) ir sėklidėse (minimali germinatyvinių ląstelių degeneracija).

Farmakologinio saugumo tyrimų su žiurkėmis metu ponatinibas, vartojamas 3, 10 ir 30 mg/kg dozėmis, padidino šlapimo išsiskyrimą ir elektrolitų ekskreciją bei sulėtino skrandžio išsituštinimą.

Tyrimų su žiurkėmis metu vartojant vaikingai patelei toksinį poveikį sukeliančias dozes, embrionui ir vaisiui buvo stebimas toksinis poveikis, pasireiškiantis embrionų žuvimu, sumažėjusiu vaisiaus svoriu ir daugybiniais minkštųjų audinių bei skeleto pakitimais. Daugybiniai vaisiaus minkštųjų audinių bei skeleto pakitimai taip pat buvo stebimi vartojant dozes, nesukeliančias toksinio poveikio vaikingai patelei.

Žiurkių jaunikliams mirtingumas susijęs su uždegiminiu poveikiu buvo stebtas gyvūnuose, kuriems buvo skirta 3 mg/kg/parą dozė ir kūno svorio sumažėjimas buvo stebėtas vartojant vaistinį preparatą 0,75, 1,5 ir 3 mg/kg/parą dozėmis prieš atjunkymą ir ankstyvuojamu laikotarpiu po atjunkymo tyrimo metu. Žiurkių jauniklių toksiškumo tyrime ponatinibas neturėjo neigiamos įtakos svarbiems vystymosi parametrams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Talkas

Makrogolis 4000

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Buteliuke yra viena sandari kapsulė, užpildyta molekulinį sietų sausikliu. Šią kapsulę laikykite buteliuke.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su užsukamais uždoriais, kuriuose yra 30 arba 90 plėvelė dengtų tablečių, kartu su plastikine molekulinį sietų sausiklio kapsule.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atliekų tvarkymas:

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Naudojimas:

Pacientus reikia įspėti nepraryti buteliuke esančio sausiklio dėžutės.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2013 m. liepos 1 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigyjamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Rinkodaros teisės turėtojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 6 mėnesius nuo rinkodaros teisės suteikimo dienos. Vėliau rinkodaros teisės turėtojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

Atnaujintas RVP bus pateiktas iki 2014 m. lapkričio 24 d.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Kiekvienoje šalyje narėje rinkodaros teisės turėtojas su nacionaline kompetentinga institucija suderins edukacinės programos formatą ir turinį, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir bet kuriuos kitus programos aspektus.

Edukacinės programos tikslas yra suteikti informaciją, kuri padeda nustatyti gydymui tinkamus pacientus, suprasti, kaip ponatinibas turi būti saugiai vartojamas, apie riziką pacientams ir svarbias nepageidaujamas reakcijas, kurioms rekomenduojami stebėjimas ir dozės koregavimas.

Rinkodaros teisės turėtojas užtikrins, kad kiekvienoje šalyje narėje, kur ICLUSIG yra

pardavinėjamas, visi gydytojai, kurie išrašys ICLUSIG, turėtų sveikatos priežiūros specialistams skirtą brošiūrą.

Sveikatos priežiūros specialistams skirtos brošiūros pagrindiniai elementai

- Rizikos įvertinimo svarba prieš pradėdant gydymą ponatinibu.
 - Turimi duomenys apie ryšį tarp dozės ir kraujagyslių okliuzinių reiškinių. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti įvertinant dozės sumažinimą LF-LML sergantiems pacientams, kurie pasiekė MCyR nesant nepageidaujamų reakcijų. Rekomendacija, kaip atidžiai stebėti organizmo atsaką, jei sumažinama vaisto dozė.
 - Rekomendacija nutraukti gydymą ponatinibu, jei visiškas hematologinis atsakas nebuvo nustatytas per 3 mėnesius (90 dienų).
 - Informacija apie svarbias nepageidaujamas reakcijas, kurioms esant rekomenduojamas stebėjimas ir/ar dozės pakeitimas, kaip nurodyta preparato charakteristikų santraukoje: pankreatitas, padidėję amilazės ir lipazės aktyvumo lygiai, kaulų čiulpų slopinimas, kepenų funkcijos mėginių nenormalūs pokyčiai, kraujavimas, širdies nepakankamumas / kairiojo širdies skilvelio disfunkcija, kraujagyslių okliuzinė reakcija ir hipertenzija.
 - Nurodymus, kaip valdyti šalutines reakcijas, pagrįstus stebėjimu ir dozavimo pakeitimu arba gydymo nutraukimu.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Rinkodaros teisės turėtojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis

Aprašymas	Terminas
Siekiant nustatyti Iclusig optimalią pradinę dozę ir apibūdinti Iclusig saugumą ir veiksmingumą po dozės sumažinimo pasiekus MCyR pacientams, kuriems nustatyta LF-LML, rinkodaros teisės turėtojas turi atlikti ir pateikti dozės nustatymo tyrimų rezultatus.	2019 m. birželio mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Iclusig 15 mg plėvele dengtos tabletės.
Ponatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg ponatinibo (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 tablečių
180 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Išorinė dėžutė:
Neprarykite buteliuke esančio sausiklio dėžutės.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/839/001	60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/839/002	180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė dėžutė:
Iclusig 15 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Iclusig 45 mg plėvele dengtos tabletės.
Ponatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg ponatinibo (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių
90 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Išorinė dėžutė:
Neprarykite buteliuke esančio sausiklio dėžutės.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/839/003	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/839/004	90 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė dėžutė:
Iclusig 45 mg

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Iclusig 15 mg plėvele dengtos tabletės

Iclusig 45 mg plėvele dengtos tabletės

Ponatinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Iclusig ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Iclusig
3. Kaip vartoti Iclusig
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Iclusig
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Iclusig ir kam jis vartojamas

Iclusig **skirtas gydyti** suaugusius pacientus, sergančius toliau nurodytais **leukemijos** tipais, kuriems gydymas kitais vaistais yra neveiksmingas arba jie turi tam tikrą genetinį skirtumą, žinomą kaip T315I mutacija:

- lėtine mieloidine leukemija (LML): kraujo vėžiu, kai kraujyje bei kaulų čiulpuose (juose gaminamos kraujo ląstelės) būna per daug pakitusių baltųjų kraujo ląstelių.
- Filadelfijos chromosomai teigiama ūmine limfoblastine leukemija (Ph+ŪLL): leukemijos tipu, kai kraujyje bei kraują gaminančiuose kaulų čiulpuose susidaro per daug nesubrendusių baltųjų kraujo ląstelių. Esant šio tipo leukemijai, kai kurios DNR (genetinė medžiaga) pakinta ir suformuoja pakitusią chromosomą, taip vadinamą Filadelfijos chromosomą.

Iclusig priklauso vaistų, vadinamų tirozinkinazės inhibitoriais, grupei. pacientams, sergantiems LML ir Ph+ ŪLL, DNR pokyčiai sukelia signalą, kuris nurodo organizmui gaminti pakitusias baltąsias kraujo ląsteles. Iclusig blokuoja šį signalą ir tokiu būdu sustabdo šių ląstelių gamybą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Iclusig

Iclusig vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** ponatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Iclusig, jeigu:

- sergate kepenų ar kasos sutrikimu arba Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi. Jūsų gydytojas gali imtis papildomų atsargumo priemonių.
- piktnaudžiavote alkoholiu
- esate patyrę širdies priepuolį (infarktą) ar insultą
- Jums buvo rasta kraujo krešulių kraujagyslėse
- yra širdies problemų, įskaitant širdies ritmo sutrikimą, nereguliarių širdies plakimą ir QT intervalo pailgėjimą
- aukštas Jūsų kraujospūdis
- yra buvę kraujavimo atvejų

Gydytojas Jums atliks:

- širdies funkcijos ir arterijų bei venų būklės patikrinimą
- pilną kraujo ląstelių tyrimą.
Kraujo tyrimas bus kartojamas kas 2 savaites pirmuosius 3 mėnesius nuo gydymo pradžios. Vėliau tyrimas bus atliekamas kas mėnesį arba nurodžius gydytojui;
- serumo baltymo, žinomo kaip lipazė, tyrimą.
Serumo baltymas, vadinamas lipaze, bus tiriamas kas 2 savaites pirmuosius 2 mėnesius, o vėliau – periodiškai. Jeigu lipazės aktyvumas padidės, gali prireikti laikinai nutraukti gydymą arba sumažinti vaisto dozę;
- kepenų tyrimus.
Kepenų funkcijos tyrimas bus atliekamas periodiškai gydytojui nurodžius.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams iki 18 metų amžiaus šio vaisto skirti negalima, nes duomenų apie vartojimą vaikams nėra.

Kiti vaistai ir Iclusig

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Toliau pateikiami vaistai gali daryti poveikį Iclusig veikimui arba Iclusig gali paveikti kitų vaistų veikimą:

- **ketokonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas:** vaistai grybelinėms infekcijoms gydyti.
- **indinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras:** vaistai ŽIV infekcijai gydyti.
- **klaritromicinas, telitromicinas, troleandomicinas:** vaistai bakterinėms infekcijoms gydyti.
- **nefazodonas:** vaistas depresijai gydyti.
- **jonazolė:** augalinis preparatas, vartojamas depresijai gydyti.
- **karbamazepinas:** vaistas epilepsijai gydyti bei vartojamas esant euforijos (ar) depresijos stadijai ir tam tikroms skausmo būklėms.
- **fenobarbitalis, fenitoinas:** vaistai epilepsijai gydyti.
- **rifabutinas, rifampicinas:** vaistai tuberkuliozei ar tam tikroms kitoms infekcijoms gydyti;
- **digoksinas:** vaistas nusilpusiai širdžiai gydyti.
- **dabigatranas:** vaistas, vartojamas kraujo krešulių susidarymo profilaktikai;
- **kolchicinas:** vaistas podagros priepuoliams gydyti.
- **pravastatinas, rozuvastatinas:** vaistai padidėjusio cholesterolio kiekiui sumažinti.
- **metotreksatas:** vaistas sunkiam sąnarių uždegimui (reumatoidiniam artritui), vėžiui ir odos ligai psoriazei gydyti.
- **sulfasalazinas:** vaistas sunkiam žarnų ir reumatiniam sąnarių uždegimui gydyti.

Iclusig vartojimas su maistu ir gėrimais

Venkite produktų, sudėtyje turinčių greipfrutų, tokių kaip greipfrutų sultys.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- **Patarimas dėl kontracepcijos vyrams ir moterims**
Vaisingo amžiaus **moterims**, gydomoms Iclusig, reikia vengti pastoti. Iclusig gydomiems **vyrams** reikia patarti neapvaisinti moters gydymo metu. Reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.
Iclusig nėštumo metu vartoti galima **tik gydytojui paskyrus neabejotinai būtiniais atvejais**, nes jis gali sukelti riziką negimusiam vaikui.
- **Žindymas**
Iclusig gydymo metu žindymą reikia nutraukti. Nežinoma, ar Iclusig išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kadangi Iclusig vartojantiems pacientams gali pasireikšti regėjimo sutrikimas, svaigulys, mieguistumas ir nuovargis, vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus reikia ypač atsargiai.

Iclusig sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių (laktozės), kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Iclusig

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Iclusig gydymą turi pradėti gydytojas, turintis leukemijos gydymo patirties.

Iclusig tiekiamas:

- 45 mg plėvele dengta tabletė, skirta vartoti rekomenduojamą dozę ir
- 15 mg plėvele dengta tabletė, skirta dozei koreguoti.

Rekomenduojama pradinė dozė yra viena 45 mg plėvele dengta tabletė kartą per parą.

Jūsų gydytojas gali sumažinti dozę arba liepti laikinai nutraukti Iclusig gydymą, jeigu:

- Jums sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičius;
- Jums sumažėjęs trombocitų kraujyje skaičius;
- Jums pasireiškia sunkus šalutinis poveikis, kuris neturi poveikio kraujui:
 - kasos uždegimas;
 - padidėja serumo baltymų, lipazės ir amilazės, aktyvumas.
- turite širdies arba kraujagyslių problemų

Kai šalutinis poveikis išnyks arba jis bus kontroliuojamas, Iclusig vartojimą galima tęsti ta pačia arba sumažinta doze.

Jūsų gydytojas reguliariai įvertins jūsų atsaką į gydymą.

Vartojimo metodas

Tabletes nurykite nekramčius, užgerdami stikline vandens. Tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgus. Tablečių netraiškykite ir netirpinkite.

Neprarykite buteliuke esančio sausiklio dėžutės.

Vartojimo trukmė

Iclusig būtinai gerkite tol, kol gydytojas nurodys šio vaisto vartojimą baigti. Tai yra ilgalaikis gydymas.

Ką daryti pavartojus per didelę Iclusig dozę?

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu taip atsitinka.

Pamiršus pavartoti Iclusig

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę gerkite jai skirtu laiku.

Nustojus vartoti Iclusig

Be gydytojo leidimo nenutraukite Iclusig vartojimo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

65 metų amžiaus ir vyresniems pacientams šalutinio poveikio tikimybė yra didesnė.

Nedelsdami kreipkitės dėl medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireiškia šie rimti šalutiniai poveikiai.

Jei gaunami kraujo mėginio rezultatai rodo nenormalius pokyčius, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Sunkus šalutinis poveikis (dažnas: pasireiškia daugiau nei 10 vartotojų iš 100):

- kasos uždegimas. Nedelsdami informuokite gydytoją, jeigu pasireiškia kasos uždegimas. Jo simptomai yra stiprus skausmas skrandyje ir nugaroje;
- karščiavimas, dažnai lydymas kitų infekcijos požymių, susijęs su baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičiaus sumažėjimu;
- širdies priepuolis;
- pokyčiai kraujyje:
 - sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (simptomams priskiriama: silpnumas, svaigulys, nuovargis);
 - sumažėjęs trombocitų (kraujo plokštelių) skaičius kraujyje (simptomams priskiriama: polinkis kraujuoti arba mėlynėms atsirasti);
 - sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičius (simptomams priskiriama: padidėjęs polinkis į infekciją);
 - padidėjęs serumo baltymo, žinomo kaip lipazė, kiekis.
- širdies ritmo sutrikimas, nenormalus pulsas;
- širdies nepakankamumas (simptomams priskiriama: silpnumas, nuovargis, sutinusios kojos);
- apsunkintas kvėpavimas;
- viduriavimas;
- kraujo krešulys giliojoje venoje, staigi venos obstrukcija (užsikimšimas), kraujo krešuliai plaučių kraujagyslėje (simptomams priskiriama: kraujo samplūdis į veidą, raudonis, veido paraudimas, apsunkintas kvėpavimas);
- insultas (simptomams priskiriama: apsunkintas kalbėjimas ar judėjimas, mieguistumas, migrena, nenormalus pojūtis);

- kraujotakos problemos (simptomams priskiriama: kojų ir rankų skausmas, galūnių galiukų šaltumas);
- padidėjęs polinkis kraujuoti ar mėlynėms atsirasti.

Kitas galimas šalutinis poveikis, galintis pasireikšti toliau nurodytu dažniu:

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia daugiau nei 1 vartotojui iš 10):

- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- sumažėjęs apetitas;
- nemiga;
- galvos skausmas, svaigulys;
- aukštas kraujospūdis;
- kosulys;
- viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas;
- kai kurių kepenų baltymų kiekio padidėjimas kraujyje:
 - alaninaminotransferazės;
 - aspartatoaminotransferazės;
- bėrimas, sausa oda;
- kaulų, sąnarių, nugaros, rankų ar kojų skausmai, raumenų spazmai;
- nuovargis, skysčių rankose ir / ar kojose susikaupimas, karščiavimas, skausmas.

Dažnas sunkus šalutinis poveikis (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100):

- plaučių infekcija, kraujo infekcija, plaukų folikulų uždegimas;
- skysčių susikaupimas;
- dehidracija;
- mažas kalcio, fosforo ar kalio kiekis kraujyje;
- padidėjęs cukraus kiekis ar šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, didelis trigliceridų, kraujo riebalų, kiekis;
- sumažėjęs kūno svoris;
- mini insultas, smegenų infarktas;
- nervo sutrikimas rankose ir (arba) kojose (dažnai sukelia rankų ir pėdų tirpimą ir skausmą);
- letargija, migrena;
- padidėjęs ar sumažėjęs lietimui ar jutimo pojūtis, neįprastas pojūtis, toks kaip badymas, dilgsėjimas ir niežėjimas;
- neryškus matymas, sausos akys;
- akių vokų ar audinių aplink vokus patinimas, kurį sukėlė per didelis skysčio susikaupimas;
- nemalonus spaudimas, pilnumas, spaudimas arba skausmas krūtinės centre (krūtinės angina);
- smarkus širdies plakimas;
- skausmas vienoje arba abiejose kojose vaikstant arba sportuojant, kuris praeina po kelių minučių poilsio;
- karščio pylimas, veido paraudimas;
- skysčio susikaupimas krūtinės ląstoje (gali apsunkinti kvėpavimą), kraujavimas iš nosies, sunkiai išstariami garsai, plautinė hipertenzija;
- kepenų ir kasos fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje:
 - amilazės;
 - šarminės fosfatazės;
 - gama-glutamilttransferazės.
- skrandžio sulčių reflukso sukeltas rėmuo, burnos uždegimas, pilvo pūtimas ar diskomfortas arba nevirškinimas, sausa burna;
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje – kraujo pigmento geltonoji skylanti medžiaga;
- raumenų, skeleto, kaklo ar krūtinės skausmas;
- odos bėrimas, niežėjimas, odos lupimasis, paraudimas, mėlynių atsiradimas, odos skausmas, plaukų slinkimas;
- veido audinių tinimas, kurį sukelia skysčių perteklius;
- naktinis prakaitavimas, padidėjęs prakaitavimas;
- krūtinės skausmas, nesusijęs su širdimi;
- nesugebėjimas pasiekti ar išlaikyti erekciją;

- šaltkrėtis, į gripą panašus susirgimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 1 000):

- metaboliniai sutrikimai, kuriuos sukelia žūvančių vėžio ląstelių irimo produktai;
- smegenų arterijų susiaurėjimas;
- akies venų obstrukcija;
- regos suprastėjimas;
- širdies veiklos sutrikimai, širdies raumens kraujagyslių sutrikimas, kairiosios krūtinės dalies skausmas, kairiosios širdies dalies funkcijos sutrikimas;
- kraujagyslių susiaurėjimas, bloga kraujo cirkuliacija;
- blužnies kraujotakos problemos;
- skrandžio kraujavimas (simptomams priskiriama: skrandžio skausmas, vėmimas krauju);
- kepenų pažeidimas, gelta (simptomams priskiriama: odos ir akių pageltonavimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Iclusig

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Buteliuke yra viena sandari plastikinė kapsulė užpildyta molekulinėmis sietų sausikliais. Šią kapsulę laikykite buteliuke. Neprarykite sausiklio kapsulės.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Iclusig sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ponatinibas.
Kiekvienoje 15 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg ponatinibo (ponatinibo hidrochlorido pavidalu).
Kiekvienoje 45 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg ponatinibo (ponatinibo hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo natrio druska, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas, talkas, makrogolis 4000, polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E 171).

Iclusig išvaizda ir kiekis pakuotėje

Iclusig plėvele dengtos tabletės yra baltos spalvos, apvalios formos, išgaubtos viršutinėje ir apatinėje pusėje.

Iclusig 15 mg plėvele dengtos tabletės yra apytiksliai 6 mm skersmens, kurių vienoje pusėje įspausta žyma „A5“.

Iclusig 45 mg plėvele dengtos tabletės yra apytiksliai 9 mm skersmens, kurių vienoje pusėje įspausta žyma „AP4“.

Iclusig tiekiamas plastikiniuose buteliukuose, kurių kiekviename yra po molekulinį sietų sausiklį.
Buteliukai yra supakuoti į kartonines dėžutes.
Iclusig 15 mg buteliukuose yra 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių.
Iclusig 45 mg buteliukuose yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Jungtinė Karalystė

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.