

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Iclusig 15 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg ponatiniba (*ponatinib*) (hidrohlorīda veidā).

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Balta, abpusēji izliekta, apaļa tablete, kas ir aptuveni 6 mm diametrā, ar iespiestu „A5” vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Iclusig ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem pacientiem ar:

- hronisku mieloleikozi (HML) hroniskā, akcelerācijas vai blastu fāzē, kuriem ir rezistence pret dasatinību vai nilotinību, kuriem ir dasatinība vai nilotinība nepanesamība un kuriem turpmāka ārstēšana ar imatinību nav klīniski piemērota, vai kuriem ir T315I mutācija;
- Filadelfijas hromosomas pozitīvu akūtu limfoleikozi (Ph+ ALL), kuriem ir rezistence pret dasatinību, dasatinība nepanesamība un kuriem turpmāka ārstēšana ar imatinību nav klīniski piemērota, vai kuriem ir T315I mutācija.

Skatīt 4.2. apakšpunktu par kardiovaskulārā stāvokļa novērtējumu pirms terapijas uzsākšanas un 4.4. apakšpunktu par situācijām, kurās jāapsver alternatīva ārstēšana.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam ar pieredzi leikozes diagnostikā un ārstēšanā. Ja ir klīniskas indikācijas, lietošanas laikā pieļaujama hematoloģiska atbalsta terapija, piemēram, trombocītu transfūzija un asinsrades augšanas faktoru pārlišana.

Pirms ponatiniba lietošanas uzsākšanas, jānovērtē pacienta kardiovaskulārais stāvoklis, tai skaitā anamnēze un fizikālā izmeklēšana, un aktīvi jāārstē kardiovaskulārie riska faktori. Ponatiniba lietošanas laikā jāturpina kontrolēt kardiovaskulāro stāvokli un jāoptimizē kardiovaskulāro risku veicinošo stāvokļu medicīniskā un uzturošā terapija.

## Devas

Ieteicamā ponatinība sākuma deva ir 45 mg vienu reizi dienā. Standarta 45 mg devai vienu reizi dienā pieejama 45 mg apvalkotā tablete. Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai.

Saskaņā ar standarta klīniskajām vadlīnijām jānovēro pacientu atbildes reakcija.

Ja pēc 3 mēnešiem (90 dienām) nav pilnīgas hematoloģiskas atbildes reakcijas, jāapsver ponatinība lietošanas pārtraukšana.

Asinsvadu oklūzijas risks varētu būt atkarīgs no devas. Pieejamie dati nav pietiekami, lai sniegtu oficiālus ieteikumus par devas samazināšanu (ja nav blakusparādību) pacientiem ar HML hroniskā fāzē (HF), kuriem panākta nozīmīga citoģenētiskā atbildes reakcija. Apsverot devas samazināšanu, individuālā ieguvuma un riska izvērtējumā jāņem vērā šādi faktori: kardiovaskulārais risks, ponatinība terapijas blakusparādības, laiks līdz citoģenētiskai atbildes reakcijai un BCR-ABL transkriptu līmenis (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Ja deva ir samazināta, ieteicams rūpīgi kontrolēt atbildes reakciju.

## Toksicitātes ārstēšana

Jāapsver devas pielāgošana vai dozēšanas pārtraukšana hematoloģiskās un nehematoloģiskās toksicitātes novēršanai. Smagu nevēlamu blakusparādību gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc.

Pacientiem, kuriem nevēlamās blakusparādības tiek novērstas vai kļuvušas vieglākas, var atsākt Iclusig lietošanu un, ja ir klīniski pamatots, var apsvērt devas palielināšanu līdz dienas devai, kuru lietoja pirms nevēlamo blakusparādību rašanās.

Pieejamas 15 mg apvalkotās tabletes, lai lietotu 30 mg vai 15 mg vienu reizi dienā.

## *Mielosupresija*

Norādījumi par devas pielāgošanu ar leikozī nesaisītās neitropēnijas ( $ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) un trombocitopēnijas (trombocīti  $< 50 \times 10^9/l$ ) gadījumā apkopoti 1. tabulā.

### **1. tabula. Devas pielāgošana mielosupresijas gadījumā**

$ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocīti $< 50 \times 10^9/l$	Pirmā reize: <ul style="list-style-type: none"><li>pārtrauciet Iclusig terapiju un vēlāk atsāciet sākotnējās 45 mg devas lietošanu, kad sasniegts <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> un trombocīti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li></ul>
	Otrā reize: <ul style="list-style-type: none"><li>pārtrauciet Iclusig terapiju un vēlāk atsāciet 30 mg lietošanu, kad sasniegts <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> un trombocīti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li></ul>
	Trešā reize: <ul style="list-style-type: none"><li>pārtrauciet Iclusig terapiju un vēlāk atsāciet 15 mg lietošanu, kad sasniegts <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> un trombocīti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li></ul>
<i>*ANC (absolute neutrophil count) = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits</i>	

## *Asinsvadu oklūzija*

Ja rodas aizdomas, ka pacientam izveidojusies arteriāla vai venoza oklūzija, Iclusig lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc. Pēc situācijas atrisināšanas un pirms lēmuma pieņemšanas par Iclusig terapijas atsākšanu, jāapsver terapijas ieguvumi un riski (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Hipertensija var veicināt arteriālas trombozes risku. Ja hipertensiju nevar kontrolēt medicīniski, Iclusig terapija uz laiku jāpārtrauc.

## *Pankreatīts*

Ieteicamās devas izmaiņas pankreatisku nevēlamu blakusparādību gadījumā apkopotas 2. tabulā.

**2. tabula. Devas pielāgošana pankreatīta un paaugstināta lipāzes/amilāzes līmeņa gadījumā**

2. pakāpes pankreatīts un/vai asimptomātiska lipāzes/amilāzes līmeņa paaugstināšanās	Turpiniet Iclusig lietošanu tādā pašā devā
Tikai 3. vai 4. pakāpes asimptomātiska lipāzes/amilāzes līmeņa paaugstināšanās ( $> 2,0 \times IULN^*$ )	Lietojot 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>pārtrauciet Iclusig lietošanu un vēlāk atsāciet lietot 30 mg, kad sasniegta <math>\leq 1.</math> pakāpe (<math>&lt; 1,5 \times IULN</math>).</li> </ul> Atkārtoti, lietojot 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>pārtrauciet Iclusig lietošanu un vēlāk atsāciet lietot 15 mg, kad sasniegta <math>\leq 1.</math> pakāpe (<math>&lt; 1,5 \times IULN</math>).</li> </ul> Atkārtoti, lietojot 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>apsveriet pilnīgu Iclusig terapijas pārtraukšanu</li> </ul>
3. pakāpes pankreatīts	Lietojot 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>pārtrauciet Iclusig lietošanu un vēlāk atsāciet lietot 30 mg, kad sasniegta <math>&lt; 2.</math> pakāpe.</li> </ul> Atkārtoti, lietojot 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>pārtrauciet Iclusig lietošanu un vēlāk atsāciet lietot 15 mg, kad sasniegta <math>&lt; 2.</math> pakāpe.</li> </ul> Atkārtoti, lietojot 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>apsveriet pilnīgu Iclusig terapijas pārtraukšanu</li> </ul>
4. pakāpes pankreatīts	Pārtrauciet Iclusig lietošanu
<i>*IULN (institution upper limit of normal) = iestādes noteiktā normas augšējā robeža</i>	

*Gados vecāki pacienti*

No 449 pacientiem, kuri piedalījās Iclusig klīniskajā pētījumā, 155 (35%) bija vecumā  $\geq 65$  gadiem. Salīdzinājumā ar pacientiem vecumā  $< 65$  gadiem, gados vecākiem pacientiem ir lielāks nevēlamo blakusparādību risks.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem var saņemt ieteicamo sākuma devu. Lietojot Iclusig pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Renālā ekskrecija nav nozīmīgs ponatiniba eliminācijas ceļš. Iclusig lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pēfīta. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu  $\geq 50$  ml/min Iclusig lietošanai vajadzētu būt drošai bez devas pielāgošanas. Lietojot Iclusig pacientiem ar kreatinīna klīrensu  $< 50$  ml/min vai nieru slimību terminālā stadijā, ieteicams ievērot piesardzību.

*Pediātriskā populācija*

Iclusig drošība un efektivitāte, lietojot pacientiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tabletes jānorij veselas. Nevajadzētu tabletes sasmalcināt vai šķīdināt. Iclusig var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pacientus jābrīdina, ka nedrīkst norīt desikanta trauciņu, kas atrodas pudelē.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Svarīgas nevēlamās blakusparādības

###### *Mielosupresija*

Iclusig lietošana ir saistīta ar smagu (3. vai 4. pakāpes pēc Nacionālā Vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem) trombocitopēniju, neitropēniju un anēmiju. Šīs blakusparādības biežāk novēro HML pacientiem akcelerācijas fāzē (HML-HF) vai blastu fāzē (HML-BF)/Ph+ ALL nekā hroniskā fāzē (HML-HF). Pirmo 3 ārstēšanas mēnešu laikā pilna asins aina jānosaka ik pēc 2 nedēļām un vēlāk vienu reizi mēnesī vai pēc klīniskajām indikācijām. Lielākoties mielosupresija bija atgriezeniska un parasti tika novērsta ar īslaicīgu Iclusig lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

###### *Asinsvadu oklūzija*

Pacientiem, kuri ārstēti ar Iclusig, novēroja arteriālo un venozo trombozi un oklūzijas, ieskaitot letālu miokarda infarktu, insultu, lielo smadzeņu asinsvadu stenozi, smagu perifēro asinsvadu slimību, un nepieciešamību pēc neatliekamām revaskularizācijas procedūrām. Šādus notikumus novēroja pacientiem ar un bez kardiovaskulāriem riska faktoriem, tajā skaitā pacientiem vecumā līdz 50 gadiem.

Asinsvadu oklūziju nevēlamās blakusparādības novēroja biežāk, palielinoties vecumam un pacientiem, kuriem anamnēzē bija išēmija, hipertensija, cukura diabēts vai hiperlipidēmija.

Asinsvadu oklūzijas risks varētu būt atkarīgs no devas (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

II fāzes pētījumā arteriālas un venozas oklūzijas nevēlamās blakusparādības novēroja 23 % pacientu (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums). Dažiem pacientiem novēroja vairāk kā vienu oklūzijas veidu. Arteriālas, kardiovaskulāras, cerebrovaskulāras un perifēro asinsvadu oklūzijas nevēlamās blakusparādības (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) novēroja attiecīgi 9,6%, 7,3% un 6,9% ar Iclusig ārstēto pacientu. Venozo oklūziju (ārstēšanas laikā radušās blakusparādības biežums) novēroja 5,0% pacientu.

II fāzes pētījumā nopietnas arteriālas un venozas oklūzijas nevēlamās blakusparādības novēroja 18% pacientu (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums). Nopietnas arteriālas kardiovaskulāras, cerebrovaskulāras un perifēro asinsvadu oklūzijas nevēlamās blakusparādības (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) novēroja attiecīgi 6,7%, 5,6% un 5,1% ar Iclusig ārstēto pacientu. Nopietnu venozo oklūziju (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) novēroja 4,5% pacientu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iclusig nedrīkst lietot pacientiem ar miokarda infarktu anamnēzē, pirms revaskulizācijas vai insultu anamnēzē, ja vien iespējams ārstēšanas ieguvums neatsver iespējamo risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem pirms ponatinība lietošanas uzsākšanas jāapsver arī alternatīvo ārstēšanas iespēju izmantošana.

Pirms ārstēšanas ar ponatinību uzsākšanas jānovērtē pacienta kardiovaskulārais stāvoklis, tai skaitā anamnēze un fizikālā izmeklēšana, un aktīvi jāārstē kardiovaskulārie riska faktori. Ponatinība lietošanas laikā jāturpina kontrolēt kardiovaskulāro stāvokli un jāoptimizē kardiovaskulāro risku veicinošo stāvokļu medicīniskā un uzturošā terapija.

Jākontrolē, vai nerodas tromboembolijas un asinsvadu oklūzijas simptomi, un asinsvadu oklūzijas gadījumā ārstēšana ar Iclusig nekavējoties jāpārtrauc. Pirms lēmuma pieņemšanas par Iclusig terapijas atsākšanu, jāapsver visi ieguvumi un riski (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hipertensija var veicināt arteriālas trombozes veidošanās risku. Iclusig terapijas laikā katrā klīniskā apmeklējumā jāuzrauga un jākontrolē asinsspiediens, un hipertensija ir jāārstē, panākot normālu asinsspiedienu. Ja hipertensiju nevar kontrolēt medicīniski, Iclusig terapija uz laiku jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar Iclusig, ārstēšanas laikā radās hipertensija. Pacientiem var būt nepieciešama neatliekama medicīniska iejaukšanās, ja hipertensijas gadījumā novēro apjukumu, galvassāpes, sāpes krūtīs vai elpas trūkumu.

#### *Sastrēguma sirds mazspēja*

Ar Iclusig ārstētiem pacientiem radās letāla un nopietna sirds mazspēja vai sirds kreisā kambara disfunkcija, ieskaitot notikumus, kas saistīti ar iepriekš notikušu asinsvadu oklūziju. Pacienti jānovēro, vai nerodas sirds mazspējas pazīmes vai simptomi, un, ja klīniski indicēts, jāuzsāk ārstēšana, ieskaitot Iclusig lietošanas pārtraukšanu. Ponatiniba terapijas pārtraukšana jāapsver pacientiem ar nopietnu sirds mazspēju (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

#### *Pankreatīts un lipāzes līmenis serumā*

Iclusig lietošana ir saistīta ar pankreatītu. Pirmo 2 mēnešu laikā pankreatītu novēro biežāk. Pirmo 2 ārstēšanas mēnešu laikā pārbaudiet lipāzes līmeni serumā ik pēc 2 nedēļām un vēlāk periodiski atkārtojiet pārbaudes. Var rasties nepieciešamība pārtraukt zāļu lietošanu vai samazināt devu. Ja lipāzes līmeņa paaugstināšanās sakrīt ar abdominālu simptomu parādīšanos, Iclusig lietošanu uz laiku jāpārtrauc un jānovērtē iespējamās pankreatīta simptomus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar pankreatītu vai pārmērīgu alkohola lietošanu anamnēzē ieteicams ievērot piesardzību. Pacientus ar smagu vai ļoti smagu hipertrigliceridēmiju atbilstoši jāārstē, lai samazinātu pankreatīta rašanās risku.

#### *Aknu darbības novirzes*

Iclusig lietošana var izraisīt ALAT, ASAT, bilirubīna un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanos. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi, un tie periodiski jākontrolē atbilstoši klīniskām indikācijām.

#### *Asiņošana*

Ar Iclusig ārstētiem pacientiem radās nopietna asiņošana un asinsizplūdumi, ieskaitot letālu iznākumu. Nopietnas asiņošanas sastopamība bija lielāka pacientiem ar HML-AF, HML-BF un Ph+ALL. Visbiežāk ziņotie nopietnas asiņošanas gadījumi bija cerebrāla asiņošana un kuņģa-zarnu trakta asiņošana. Vairumā gadījumu, bet ne vienmēr, asiņošanu novēroja pacientiem ar 3./4. pakāpes trombocitopēniju. Nopietnas vai smagas asiņošanas gadījumā pārtrauciet Iclusig lietošanu un novērtējiet stāvokli.

#### Zāļu mijiedarbība

Lietojot Iclusig vienlaicīgi ar mēreniem un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, kā arī mēreniem un spēcīgiem CYP3A inducētājiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot ponatinibu kopā ar antitrombotiskajiem līdzekļiem pacientiem, kuriem varētu būt paaugstināts asiņošanas risks (skatīt „Mielosupresija” un „Asiņošana”), jāievēro piesardzība. Oficiāli pētījumi par ponatiniba lietošanu ar antitrombotiskajiem līdzekļiem nav veikti.

#### QT intervāla pagarināšanās

QT intervāla pagarināšanās potenciāls tika izvērtēts 39 leikozes pacientiem un netika konstatēta klīniski nozīmīga QT intervāla pagarināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tomēr pilnīgs QT intervāla pētījums nav veikts, tāpēc nevar izslēgt klīniski nozīmīgu zāļu iedarbību uz QT intervālu.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem var saņemt ieteicamo sākuma devu. Lietojot Iclusig pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Lietojot Iclusig pacientiem ar aprēķināto kreatinīna klīrensu < 50 ml/min vai nieru slimību terminālā stadijā, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Laktoze

Šīs zāles satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### Vielas, kas var paaugstināt ponatiniba koncentrāciju serumā

###### *CYP3A inhibitori*

Ponatinibu metabolizē CYP3A4.

Vienreizējas perorālas Iclusig 15 mg devas lietošana kopā ar ketokonazolu (400 mg dienā), spēcīgu CYP3A inhibitoru, izraisīja mērenu ponatiniba sistēmiskās iedarbības palielināšanos un paaugstināja ponatiniba  $AUC_{0-\infty}$  un  $C_{max}$  vērtības attiecīgi par 78% un 47% salīdzinājumā ar atsevišķu ponatiniba lietošanu.

Lietojot Iclusig vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, klaritromicīnu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicīnu, troleandomicīnu, vorikonazolu un greipfrūtu sulu, jāievēro piesardzība un jāapsver Iclusig sākuma devas samazināšana līdz 30 mg.

##### Vielas, kas var pazemināt ponatiniba koncentrāciju serumā

###### *CYP3A inducētāji*

Vienreizējas Iclusig 45 mg devas lietošana kopā ar rifampīnu (600 mg dienā), spēcīgu CYP3A inducētāju, 19 veselīgiem brīvprātīgajiem samazināja ponatiniba  $AUC_{0-\infty}$  un  $C_{max}$  attiecīgi par 62% un 42% salīdzinājumā ar ponatiniba lietošanu atsevišķi.

Jāizvairās no ponatiniba lietošanas kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem, piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu un asinszāli, un jāapsver CYP3A4 inducētājiem alternatīva līdzekļa lietošana, izņemot gadījumus, kad ieguvums ir lielāks par iespējamo ponatiniba nepietiekamas iedarbības risku.

##### Vielas, kuru koncentrāciju serumā var ietekmēt ponatiniba lietošana

###### *Transportieru substrāti*

*In vitro* apstākļos ponatinibs ir P-gp un BCRP inhibitors. Šī iemesla dēļ ponatinibs varētu paaugstināt vienlaicīgi lietotu P-gp substrātu (piemēram, digoksīna, dabigatrāna, kolhicīna, pravastatīna) vai BCRP substrātu (piemēram, metotreksāta, rosuvastatīna, sulfasalazīna) koncentrāciju plazmā, kā arī pastiprināt šo zāļu terapeitisko iedarbību un palielināt nevēlamo blakusparādību biežumu. Lietojot ponatinibu kopā ar šīm zālēm, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība.

###### Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā Iclusig lietošanas laikā ieteicams izvairīties no grūtniecības, un arī vīriešiem, lietojot Iclusig, ieteicams neapaugļot sievieti. Terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Nav zināms, vai ponatinibs ietekmē sistēmisko hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Ir jāizmanto alternatīva vai papildu kontracepcijas metode.

##### Grūtniecība

Dati par Iclusig lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pietiekami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Grūtniecības laikā Iclusig lietošana pieļaujama tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā. Lietojot Iclusig grūtniecības laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Iclusig izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamiskie un toksikoloģiskie dati neizslēdz zāļu izdalīšanās iespējamību cilvēka pienā. Terapijas laikā ar Iclusig bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

### Fertilitāte

Iclusig iedarbība uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav zināma.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Iclusig maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādas nevēlamās blakusparādības kā letarģija, reibonis un neskaidra redze ir bijušas saistītas ar Iclusig lietošanu. Šī iemesla dēļ ieteicams ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošības profila kopsavilkums

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības tika konstatētas vienas grupas, atklātā, starptautiskā, daudzcentru pētījumā, kurā piedalījās 449 HML un Ph+ ALL pacienti ar rezistenci pret iepriekšēju TKI terapiju vai tās nepanesamību, ieskaitot pacientus ar BCR-ABL T315I mutāciju. Visi pacienti saņēma 45 mg Iclusig vienu reizi dienā. Zāļu toksicitātes gadījumā bija pieļaujams samazināt devu līdz 30 mg vai 15 mg vienu reizi dienā. Ziņojuma brīdī visi joprojām pētie pacienti bija novēroti vismaz 27 mēnešus. Mediānais Iclusig terapijas ilgums HML-HF pacientiem bija 866 dienas, HML-AF pacientiem - 590 dienas, bet HML-BF/Ph+ ALL pacientiem - 86 dienas. Mediānā devas intensitāte bija 36 mg jeb 80% no paredzētās 45 mg devas.

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības >1% (ārstēšanas laikā radušos biežums) bija pankreatīts (5,6%), drudzis (4,2%), sāpes vēderā (4,0%), miokarda infarkts (3,6%), ātriju fibrilācija (3,3%), anēmija (3,3%), samazināts trombocītu skaits (3,1%), febrīlā neitropēnija (2,9%), sirds mazspēja (2,0%), paaugstināts lipāzes līmenis asinīs (1,8%), aizdusa (1,6%), caureja (1,6%), samazināts neitrofilo leukocītu skaits (1,3%), pancitopēnija (1,3%) un izsvīdums perikardā (1,3%).

Nopietnas arteriālas kardiovaskulāras, cerebrovaskulāras un perifēro asinsvadu oklūzijas nevēlamās blakusparādības (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) radās attiecīgi 6,7%, 5,6%, un 5,1% ar Iclusig ārstēto pacientu. Nopietnas venozas oklūzijas (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) radās 4,5% pacientu.

Kopumā visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 20\%$ ) bija samazināts trombocītu skaits, izsitumi, sausa āda un sāpes vēderā.

Arteriālas kardiovaskulāras, cerebrovaskulāras un perifēro asinsvadu oklūzijas nevēlamās blakusparādības (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) novēroja attiecīgi 9,6%, 7,3% un 6,9% ar Iclusig ārstēto pacientu. Venozas oklūzijas (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) radās 5,0% pacientu. Kopumā II fāzes pētījumā arteriālas un venozas oklūzijas radās 23% ar Iclusig ārstēto pacientu, un nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 18% pacientu. Dažiem pacientiem novēroja vairāk kā vienu oklūzijas veidu.

Ar ārstēšanu saistīto nevēlamo blakusparādību, kas izraisīja terapijas pārtraukšanu, biežums bija 14% HML-HF grupā, 7% HML-AF grupā un 4% HML-BF/Ph+ ALL grupā.

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Visiem HML un Ph+ ALL pacientiem ziņotās nevēlamās blakusparādības ir norādītas 3. tabulā. Biežuma kategorijas ir: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.



**3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas HML un Ph+ ALL pacientiem - ziņotais biežums attiecībā uz blakusparādībām, kas radušās ārstēšanas laikā**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežums</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	augšējo elpceļu infekcija
	Bieži	pneimonija, sepse, folikulīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	anēmija, samazināts trombocītu skaits, samazināts neitrofilo leikocītu skaits
	Bieži	pancitopēnija, febrīlā neitropēnija, samazināts balto asins šūnu skaits
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	samazināta ēstgriba
	Bieži	dehidratācija, šķidruma aizture, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hiperurikēmija, hipofosfatēmija, hipertrigliceridēmija, hipokaliēmija, ķermeņa masas samazināšanās
	Retāk	audzēja sabrukšanas sindroms
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	galvassāpes, reibonis
	Bieži	cerebrovaskulārs notikums, smadzeņu infarkts, perifēra neiropātija, letarģija, migrēna, hiperestēzija, hipoestēzija, parestēzija, pārejoša išērijas lēkme
	Retāk	smadzeņu artērijas sašaurināšanās
Acu bojājumi	Bieži	neskaidra redze, sausās acs sindroms, periorbitāla tūska, plakstiņu tūska
	Retāk	tīklenes vēnas tromboze, tīklenes vēnas oklūzija, tīklenes artērijas oklūzija, redzes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	sirds mazspēja, miokarda infarkts, sastrēguma sirds mazspēja, koronāro artēriju slimība, stenokardija, izsvīdums perikardā, ātriju fibrilācija, samazināta sirds izsviedes frakcija
	Retāk	miokarda išēmija, akūts koronārais sindroms, diskomforta sajūta sirdī, išēmiska kardiomiopātija, koronārās artērijas spazma, sirds kreisā kambara disfunkcija, ātriju plandīšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	hipertensija
	Bieži	perifēro artēriju oklūzija, perifēra išēmija, perifēro artēriju stenoze, mijklibošana, dziļo vēnu tromboze, karstuma viļņi, pietvīkums
	Retāk	pavājināta perifērā asinsrite, liesas infarkts, venoza embolija, venozā tromboze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	aizdusa, klepus
	Bieži	plaušu embolija, izsvīdums pleiras dobumā, deguna asiņošana, disfonija, plaušu hipertensija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	sāpes vēderā, caureja, vemšana, aizcietējumi, slikta dūša, lipāzes līmeņa paaugstināšanās
	Bieži	pankreatīts, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, gastroezofageālā atviļņa slimība, stomatīts, dispepsija, vēdera uzpūšanās, diskomforta sajūta vēderā, sausums mutē
	Retāk	kuņģa asiņošana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis
	Bieži	paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis
	Retāk	hepatotoksicitāte, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	izsitumi, sausa āda
	Bieži	niezoši izsitumi, izsitumi ar ādas lobīšanos, eritēma, alopēcija, nieze, ādas lobīšanās, svīšana naktī, pastiprināta svīšana, petēhijas, ekhimozes, sāpīga āda, ekfoliatīvs dermatīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	sāpes kaulos, sāpes locītavās, sāpes muskuļos, sāpes ekstremitātēs, sāpes mugurā, muskuļu spazmas
	Bieži	skeleta-muskuļu sāpes, sāpes kaklā, skeleta-muskuļu sāpes krūškurvī
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	erektīlā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	nogurums, astēnija, perifēra tūska, drudzis, sāpes
	Bieži	drebuļi, gripai līdzīgi simptomi, nekardiālas sāpes krūtīs, palpējams mezgls, sejas tūska

#### *Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts*

##### *Asinsvadu oklūzija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu)*

Pacientiem, kuri ārstēti ar Iclusig, novērota nopietna asinsvadu oklūzija, tajā skaitā kardiovaskulāri, cerebrovaskulāri un perifēro asinsvadu notikumi, un venozās trombozes notikumi. Šādus notikumus novēroja pacientiem ar un bez kardiovaskulāriem riska faktoriem, tajā skaitā pacientiem vecumā līdz 50 gadiem. Asinsvadu oklūziju nevēlamās blakusparādības novēroja biežāk, palielinoties vecumam, un pacientiem, kuriem anamnēzē bija išēmija, hipertensija, cukura diabēts vai hiperlipidēmija.

##### *Mielosupresija*

Visās pacientu populācijās bieži ziņoja par mielosupresiju. 3. vai 4. pakāpes trombocitopēniju, neitropēniju un anēmiju HML-AF un HML-BF/Ph+ ALL grupā novēroja biežāk nekā HML-HF grupā (skatīt 4. tabulu). Par mielosupresiju ziņoja gan pacientiem ar sākotnēji normālām laboratorijas analīzēm, gan arī pacientiem ar iepriekš konstatētām novirzēm laboratorijas rādītājos.

Terapijas pārtraukšana mielosupresijas dēļ notika reti (3,6% trombocitopēnijas dēļ, <4,5% neitropēnijas un anēmijas dēļ).

**4. tabula. Klīniski nozīmīgu 3./4.\* pakāpes laboratorijas rādītāju noviržu sastopamība  $\geq 2\%$  pacientu katrā slimības grupā**

Laboratorijas testi	Visi pacienti (N=449) (%)	HML-HF (N=270) (%)	HML-AF (N=85) (%)	HML-BF/Ph+ ALL (N=94) (%)
<b>Hematoloģija</b>				
Trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits)	40	35	49	46
Neitropēnija (samazināts ANC)	34	23	52	52
Leikopēnija (samazināts WBC)	25	12	37	53
Anēmija (pazemināts Hb līmenis)	20	8	31	46
Limfopēnija	17	10	25	28
<b>Bioķīmija</b>				
Paaugstināts lipāzes līmenis	13	12	13	14
Pazemināts fosfora līmenis	9	9	12	9
Paaugstināts glikozes līmenis	7	7	12	1
Paaugstināts ALAT līmenis	6	4	8	7
Pazemināts nātrija līmenis	5	5	6	2
Paaugstināts ASAT līmenis	4	3	6	3
Paaugstināts kālija līmenis	2	2	1	3
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis	2	1	4	2
Bilirubīns	1	<1	2	1
Pazemināts kālija līmenis	2	<1	5	2
Paaugstināts amilāzes līmenis	3	3	2	3
Pazemināts kalcija līmenis	1	<1	2	1
ALAT = alanīnaminotransferāze, ANC ( <i>absolute neutrophil count</i> ) = absolūtais neitrofilo leikocītu skaits, ASAT = aspartātaminotransferāze, Hb = hemoglobīns, WBC ( <i>white blood cell count</i> ) = leikocītu skaits.				
*Izmantota Nacionālā Vēža institūta vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 4.0 versija.				

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā bija atsevišķi ziņojumi par nejaušu Iclusig pārdozēšanu. Vienreizēja 165 mg devas lietošana un 540 mg devas lietošana diviem pacientiem neizraisīja klīniski nozīmīgas nevēlamās blakusparādības. Vairāku 90 mg devu lietošana dienā, kas ilga 12 dienas, izraisīja pneimoniju, sistēmisku iekaisuma reakciju, ātriņu fibrilāciju un asimptomātisku vidēji smagu izsvīdumu perikardā. Pēc terapijas pārtraukšanas nevēlamās blakusparādības tika novērstas un tika atsākta Iclusig terapija, lietojot 45 mg vienu reizi dienā. Iclusig pārdozēšanas gadījumā nepieciešams novērot pacientu un nodrošināt atbilstošu uzturošo terapiju.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzeklis, proteīnkināzes inhibitori, ATKĶ kods: L01XE24

Ponatinibs ir spēcīgs pan-BCR-ABL inhibitors ar strukturāliem elementiem (ieskaitot oglekļa-oglekļa trīskāršo saiti), kas nodrošina stipru piesaisti natīvajām BCR-ABL kināzes formām un mutantajām

ABL kināzes formām. Ponatinibs inhibē ABL un T315I mutantās ABL tirozīnkināzes aktivitāti ar  $IC_{50}$  vērtībām 0,4 un 2,0 nM. Šūnu testos ponatinibs izrādījās efektīvs pret BCR-ABL kināzes domēnu mutāciju mediētu imatiniba, dasatiniba un nilotiniba rezistenci. Preklīniskajos mutaģenēzes pētījumos ponatiniba 40 nM koncentrāciju atzina par pietiekamu, lai par >50% inhibētu visu testēto BCR-ABL mutantu ekspresējošo šūnu (ieskaitot T315I) dzīvotspēju un novērstu mutantu klonu veidošanos. Paātrinātajā šūnu mutaģenēzes testā netika konstatēta BCR-ABL mutācija, kas varētu izraisīt rezistenci pret 40 nM ponatiniba. Ponatinibs veicināja audzēja sarukšanu un pagarināja dzīvildzi pelēm ar audzējiem ar natīvā vai T315I mutantā BCR-ABL gēna ekspresiju. Lietojot 30 mg vai lielāku devu, ponatiniba minimālā koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī parasti pārsniedz 21 ng/ml (40 nM). Lietojot 15 mg vai vairāk, 32 no 34 pacientiem (94%) konstatēja CRKL fosforilācijas, BCR-ABL inhibīcijas biomarkiera, samazināšanos par  $\geq 50\%$  perifēro asiņu mononukleārajās šūnās. Ponatinibs inhibē citu klīniski nozīmīgo kināžu aktivitāti ar  $IC_{50}$  vērtību zem 20 nM un ir uzrādījis šūnu aktivitāti pret RET, FLT3 un KIT, kā arī FGFR, PDGFR un VEGFR kināzēm.

#### Klīniskā efektivitāte un drošība

Iclusig drošība un efektivitāte HML un Ph+ ALL pacientiem, kuriem bija iepriekšējās tirozīnkināzes inhibitoru (TKI) terapijas rezistence vai nepanesamība, tika novērtēta vienas grupas, atklātā, starptautiskā, daudzcentru pētījumā. Visi pacienti lietoja 45 mg Iclusig vienu reizi dienā ar iespēju vajadzības gadījumā devu samazināt vai uz laiku pārtraukt lietošanu, lai vēlāk atsāktu terapiju un palielinātu devu. Pacientus iedalīja sešās kohortās atkarībā no slimības fāzes (HML-HF; HML-AF; vai HML-BF/Ph+ ALL), rezistences vai nepanesamības (R/N) attiecībā pret dasatinibu vai nilotinibu un T315I mutācijas esamības. Pētījums joprojām turpinās.

HML-HF grupā rezistence tika definēta kā nespēja sasniegt pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju (3 mēnešos), nelielu citoģenētisko atbildes reakciju (6 mēnešos) vai nozīmīgu citoģenētisko atbildes reakciju (12 mēnešos), lietojot dasatinibu vai nilotinibu. Par rezistentiem uzskatīja arī HML-HF pacientus, kuriem novēroja atbildes reakcijas zudumu vai kināzes domēnu mutāciju attīstību, iztrūkstot pilnīgai citoģenētiskai atbildes reakcijai, vai arī slimības progresēšanu līdz HML-AF vai HML-BF fāzei jebkurā brīdī dasatiniba vai nilotiniba lietošanas laikā. HML-AF un HML-BF/Ph+ ALL grupās rezistence tika definēta kā nespēja sasniegt nozīmīgu hematoloģisko atbildi (HML-AF 3 mēnešu laikā, HML-BF/Ph+ ALL 1 mēneša laikā), nozīmīgas hematoloģiskas atbildes zudums (jebkurā laikā) vai kināzes domēnu mutāciju attīstība, iztrūkstot hematoloģiskai atbildes reakcijai, dasatiniba vai nilotiniba lietošanas laikā.

Nepanesamība tika definēta kā dasatiniba vai nilotiniba terapijas pārtraukšana toksicitātes dēļ par spīti optimālai ārstēšanai, iztrūkstot pilnīgai citoģenētiskai atbildes reakcijai HML-HF pacientu grupā vai nozīmīgai hematoloģiskai atbildes reakcijai HML-AF, HML-BF vai Ph+ ALL pacientiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs HML-HF grupā bija nozīmīga citoģenētiskā atbildes reakcija (*major cytogenetic response, MCyR*), kas ietvēra pilnīgu un daļēju citoģenētisko atbildes reakciju (*complete and partial cytogenetic responses, CCyR un PCyR*). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji HML-HF grupā bija pilnīga hematoloģiskā atbildes reakcija (*complete haematological response, CHR*) un nozīmīga molekulārā atbildes reakcija (*major molecular response, MMR*).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs HML-AF un HML-BF/Ph+ ALL grupā bija nozīmīga hematoloģiskā atbildes reakcija (*major haematological response, MaHR*), definēta kā pilnīga hematoloģiskā atbildes reakcija (*CHR*) vai leikozes simptomu trūkums (*no evidence of leukaemia, NEL*). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji HML-AF un HML-BF/Ph+ ALL grupā bija *MCyR* un *MMR*.

Visiem pacientiem bija arī papildu sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji: apstiprināta *MCyR*, laiks līdz atbildes reakcijai, atbildes reakcijas ilgums, dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā dzīvildze.

Pētījumā bija iekļauti 449 pacienti, no kuriem 444 bija piemēroti analīzei: 267 HML-HF pacienti (R/N kohorta: n=203, T315I kohorta: n=64), 83 HML-AF pacienti (R/N kohorta: n=65, T315I kohorta: n=18) un 62 HML-BF (R/N kohorta: n=38, T315I kohorta: n=24) un 32 Ph+ ALL pacienti (R/N

kohorta: n=10, T315I kohorta: n=22). Iepriekš HML-HF grupā *MCyR* vai labāks rezultāts (*MCyR*, *MMR* vai *MaHR*) dasatiniba vai nilotiniba lietošanas laikā bija sasniegts tikai 26% pacientu, bet HML-AF un HML-BF/Ph+ALL grupās *MaHR* vai labāks rezultāts (*MaHR*, *MCyR*, *MMR* vai *MaHR*) bija sasniegts tikai attiecīgi 21% un 24% pacientu. Demogrāfiskais raksturojums izejas stāvoklī norādīts 5. tabulā zemāk.

#### 5. tabula. Demogrāfiskie dati un slimības raksturojums

Pacienta raksturojums pētījuma sākumā	Kopējā drošības novērtējuma populācija N=449
<b>Vecums</b>	
Mediānais, gadi (intervāls)	59 (18 - 94)
<b>Dzimums, n (%)</b>	
Vīriešu	238 (53%)
<b>Rase, n (%)</b>	
Aziātu	59 (13%)
Melnā/Afroamerikāņu	25 (6%)
Baltā	352 (78%)
Cita	13 (3%)
<b>ECOG funkcionālais stāvoklis, n (%)</b>	
ECOG=0 vai 1	414 (92%)
<b>Slimības anamnēze</b>	
Mediānais laiks no diagnozes noteikšanas brīža līdz pirmajai zāļu devai, gadi (intervāls)	6,09 (0,33 – 28,47)
Rezistence pret iepriekšējo TKI terapiju*, n (%)	374 (88%)
Iepriekšējā TKI terapija - kursu skaits, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
Pētījuma sākumā noteiktā BCR-ABL mutācija, n (%)	
Nav	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* no 427 pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši TKI terapiju ar dasatinibu vai nilotinibu.	

Kopumā pētījuma sākumā 55% pacientu bija viena vai vairākas BCR-ABL kināzes domēnu mutācijas, no tām biežākās: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) un E359V (4%). HML-HF grupā 67% pacientu R/N kohortā pētījuma sākumā mutācijas netika konstatētas.

Efektivitātes pētījumu rezultāti apkopoti 6., 7. un 8. tabulā.

**6. tabula. Iclusig efektivitāte HML hroniskās fāzes pacientiem ar zāļu rezistenci vai nepanesamību**

	Kopumā (N=267)	Rezistence vai nepanesamība	
		R/N kohorta (N=203)	T315I kohorta (N=64)
<b>Citoģenētiskā atbildes reakcija</b>			
Nozīmīga ( <i>MCyR</i> ) <sup>a</sup> % (95% TI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Pilnīga ( <i>CCyR</i> ) % (95% TI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
<b>Nozīmīga molekulārā atbildes reakcija<sup>b</sup></b> % (95% TI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
<p><sup>a</sup> Primārais mērķa kritērijs HML-HF kohortās bija <i>MCyR</i>, kas ietver pilnīgu (nav nosakāmas Ph+ šūnas) un daļēju (no 1% līdz 35% Ph+ šūnu) citoģenētisko atbildes reakciju.</p> <p><sup>b</sup> Nosaka perifēro asiņu paraugā. Definēta kā BCR-ABL attiecība ≤0,1%, kas noteikta perifēro asiņu paraugā ar kvantitatīvo reversās transkriptāzes polimerāzes ķēdes reakciju (<i>quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction, qRT PCR</i>) un standartizēta pēc starptautiskās skalas (<i>International Scale, IS</i>) (t.i., ≤0,1% BCR-ABL<sup>IS</sup>; pacientiem jābūt b2a2/b3a2 (p210) kopijai).</p>			

HML-HF pacientiem, kuri iepriekš saņēma mazāk TKI, novēroja labāku citoģenētisko, hematoloģisko un molekulāro atbildes reakciju. Lietojot Iclusig HML-HF grupā pēc vienas, divām vai trīs TKI iepriekšējām terapijām, *MCyR* tika sasniegta attiecīgi 81% (13/16), 61% (65/105) un 46% (66/143) pacientu.

No HML-HF pacientiem, kuriem pētījuma sākumā netika atrasta mutācija, *MCyR* sasniedza 46% (63/136).

Katras BCR-ABL mutācijas gadījumā, kas pētījuma sākumā tika novērota vairāk nekā vienam HML-HF pacientiem, tika sasniegta *MCyR* Iclusig lietošanas laikā.

HML-HF pacientu grupā mediānais laiks līdz *MCyR* sasniegšanai bija 84 dienas (intervāls: no 49 līdz 334 dienām) un mediānais laiks līdz *MMR* bija 167 dienas (intervāls: no 55 līdz 421 dienai). Aktualizētā ziņojuma brīdī, visus joprojām pētītos pacientus novērojot vismaz 27 mēnešus, mediānais *MCyR* un *MMR* ilgums vēl nebija sasniegts. Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplāna-Meijera metodes, 87% (95% TI: [78%–92%]) HML-HF (mediānais ārstēšanas ilgums: 866 dienas) pacientu, kuri sasniedza *MCyR*, un 66% (95% TI: [55%- 75%]) HML-HF pacientu, kuri sasniedza *MMR*, paredzamais atbildes reakcijas ilgums ir 24 mēneši.

**7. tabula. Iclusig efektivitāte akcelerācijas fāzes HML pacientiem ar zāļu rezistenci vai nepanesamību**

	HML akcelerācijas fāzē			HML blastu fāzē		
	Kopā (N=83)	Rezistence vai nepanesamība		Kopā (N=62)	Rezistence vai nepanesamība	
		R/N kohorta (N=65)	T315I kohorta (N=18)		R/N kohorta (N=38)	T315I kohorta (N=24)
<b>Hematoloģiskās atbildes reakcijas biežums</b>						
Nozīmīga <sup>a</sup> ( <i>MaHR</i> ) % (95% TI)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26 - 74)	31% (20 - 44)	32% (18 - 49)	29% (13 - 51)
Pilnīga <sup>b</sup> ( <i>CHR</i> ) % (95% TI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
<b>Nozīmīga citogēnētiskā atbildes reakcija<sup>c</sup></b> % (95% TI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<sup>a</sup> Primārais mērķa kritērijs HML-AF un HML-BF/Ph+ ALL pacientu kohortās bija <i>MaHR</i> , kas ietver pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju un leikozes simptomu trūkumu. <sup>b</sup> <i>CHR</i> : $WBC \leq$ iestādes <i>ULN</i> , $ANC \geq 1000/mm^3$ , trombocīti $\geq 100\ 000/mm^3$ , nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, blasti kaulu smadzenēs $\leq 5\%$ , $<5\%$ mielocītu un metamielocītu perifērajās asinīs, $<5\%$ bazofilo leukocītu perifērajās asinīs, nav konstatēta ekstramedulāra atradne (ieskaitot hepatomegāliju vai splenomegāliju). <sup>c</sup> <i>MCyR</i> ietver pilnīgu (nav nosakāmas Ph+ šūnas) un daļēju (1% līdz 35% Ph+ šūnu) citogēnētisko atbildes reakciju.						

**8.tabula. Iclusig efektivitāte Ph+ ALL pacientiem ar zāļu rezistenci vai nepanesamību**

	Kopā (N=32)	Rezistence vai nepanesamība	
		R/N kohorta (N=10)	T315I kohorta (N=22)
<b>Hematoloģiskās atbildes reakcijas biežums</b>			
Nozīmīga <sup>a</sup> ( <i>MaHR</i> ) % (95% TI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Pilnīga <sup>b</sup> ( <i>CHR</i> ) % (95% TI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
<b>Nozīmīga citogēnētiskā atbildes reakcija<sup>c</sup></b> % (95% TI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
<sup>a</sup> Primārais mērķa kritērijs HML-AF un HML-BF/Ph+ ALL pacientu kohortās bija <i>MaHR</i> , kas ietver pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju un leikozes simptomu trūkumu. <sup>b</sup> <i>CHR</i> : $WBC \leq$ iestādes <i>ULN</i> , $ANC \geq 1000/mm^3$ , trombocīti $\geq 100\ 000/mm^3$ , nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, blasti kaulu smadzenēs $\leq 5\%$ , $<5\%$ mielocītu un metamielocītu perifērajās asinīs, $<5\%$ bazofilo leukocītu perifērajās asinīs, nav konstatēta ekstramedulāra atradne (ieskaitot hepatomegāliju vai splenomegāliju). <sup>c</sup> <i>MCyR</i> ietver pilnīgu (nav nosakāmas Ph+ šūnas) un daļēju (1% līdz 35% Ph+ šūnu) citogēnētisko atbildes reakciju.			

HML-AF, HML-BF un Ph+ ALL pacientiem mediānais laiks līdz *MaHR* sasniegšanai bija attiecīgi 21 diena (intervāls: no 12 līdz 176 dienām), 29 dienas (intervāls: no 12 līdz 113 dienām) un 20 dienas (intervāls: no 11 līdz 168 dienām). Aktualizētā ziņojuma brīdī, visus joprojām pētītos pacientus novērojot vismaz 27 mēnešus, mediānais *MaHR* ilgums HML-AF (mediānais ārstēšanas ilgums: 590 dienas), HML-BF (mediānais ārstēšanas ilgums: 89 dienas) un Ph+ ALL (mediānais ārstēšanas ilgums: 81 diena) pacientiem bija attiecīgi 13,1 mēneši (intervāls: no 1,2 līdz 35,8+ mēnešiem), 6,1 mēneši (intervāls: no 1,8 līdz 31,8+ mēnešiem) un 3,3 mēneši (intervāls: no 1,8 līdz 13,0 mēnešiem).

Visiem pacientiem II fāzes pētījumā devas intensitātes-drošuma attiecība liecināja par ievērojamu  $\geq 3$ . pakāpes nevēlamo blakusparādību (sirds mazspējas, arteriālas trombozes, hipertensijas, trombocitopēnijas, pankreatīta, neitropēnijas, izsitumu, ALAT līmeņa paaugstināšanās, ASAT līmeņa paaugstināšanās, lipāzes līmeņa paaugstināšanās, mielosupresijas) biežuma palielināšanos, lietojot vienu reizi dienā devas diapazonā no 15 līdz 45 mg.

Devas intensitātes-drošuma attiecības analīze II fāzes pētījumā atklāja, ka pēc kovarianču pielāgošanas vispārējā devas intensitāte ir nozīmīgi saistīta ar paaugstinātu asinsvadu oklūzijas risku ar izredžu attiecību aptuveni 1,6 katrai devas palielināšanai par 15 mg. Turklāt I fāzes pētījuma pacientu datu loģistiskās regresijas analīzes rezultāti liecina par saistību starp sistēmisko iedarbību (AUC) un arteriālās trombozes rašanos. Tādēļ devas samazināšanai būtu jāsamazina arī asinsvadu oklūzijas risks, taču analīzes dati liecina, ka, lietojot lielas devas, var būt "pārņemšanas efekts", kad pēc devas samazināšanas jāgaida vairāki mēneši līdz riska samazināšanai. Citas kovariācijas, kurām analīzē ir statistiski nozīmīga saistība ar asinsvadu oklūzijas risku, ir išēmija anamnēzē un vecums.

#### Devas samazināšana HML-HF pacientiem

II fāzes pētījumā devas samazināšanu ieteica pēc nevēlamām blakusparādībām, turklāt 2013. gada oktobrī šajā pētījumā tika ieviesti jauni ieteikumi par prospektīvu devas samazināšanu visiem HML-HF pacientiem bez nevēlamām blakusparādībām, lai samazinātu asinsvadu oklūzijas risku.

#### *Drošums*

II fāzes pētījumā 87 HML-HF pacienti sasniedza *MCyR*, lietojot 45 mg, un 45 HML-HF pacienti sasniedza *MCyR* pēc devas samazināšanas līdz 30 mg, galvenokārt nevēlamo blakusparādību dēļ. Asinsvadu oklūzija radās 44 no šiem 132 pacientiem. Lielākā daļa oklūzijas gadījumu notika, lietojot devu, kas ļāva pacientam sasniegt *MCyR*; pēc devas samazināšanas oklūzija radās retāk.

#### **9. tabula. Pirmie asinsvadu oklūzijas gadījumi HML-HF pacientiem, kuri sasniedza *MCyR*, lietojot 45 mg vai 30 mg (dati līdz 2014. gada 7. aprīlim)**

	Pēdējā lietotā deva līdz pirmajam asinsvadu oklūzijas gadījumam		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>Sasniegta <i>MCyR</i>, lietojot 45 mg (N=87)</b>	19	6	0
<b>Sasniegta <i>MCyR</i>, lietojot 30 mg (N=45)</b>	1	13	5

#### *Efektivitāte*

Pieejami II fāzes pētījuma preliminārie dati par atbildes reakcijas (*MCyR* un *MMR*) saglabāšanu visiem HML-HF pacientiem, kuri jebkāda iemesla dēļ tika samazināta deva. 10. tabulā norādīti dati par pacientiem, kuri sasniedza *MCyR* un *MMR*, lietojot 45 mg; līdzīgi dati ir pieejami par pacientiem, kuri sasniedza *MCyR* un *MMR*, lietojot 30 mg.

Lielākajai daļai pacientu pēc devas samazināšanas izdevās saglabāt atbildes reakciju (*MCyR* un *MMR*) visu līdzšinējo novērošanas periodu. Vairumam pacientu, kuriem galu galā devu samazināja līdz 15 mg, sākotnēji deva tika samazināta līdz 30 mg. Daļai pacientu deva netika samazināta, pamatojoties uz individuālā ieguvuma-riska novērtējumu.

Lai sniegtu oficiālus ieteikumus par devas maiņu kā riska mazināšanas stratēģiju, ja nav nevēlamu blakusparādību, nepieciešami papildu dati par atbildes reakcijas saglabāšanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).



**10. tabula. Atbildes reakcijas saglabāšana HML-HF pacientiem, kuri sasniedza *MCyR* vai *MMR*, lietojot 45 mg (dati līdz 2014. gada 7. aprīlim)**

	Sasniegta <i>MCyR</i> , lietojot 45 mg (N=87)		Sasniegta <i>MMR</i> , lietojot 45 mg (N=63)	
	Pacientu skaits	Saglabāta <i>MCyR</i>	Pacientu skaits	Saglabāta <i>MMR</i>
<b>Deva netika samazināta</b>	23	18 (78%)	18	11 (61%)
<b>Devas samazināšana tikai līdz 30 mg</b>	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 dienas samazināšana līdz 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 dienas samazināšana līdz 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 dienas samazināšana līdz 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
<b>Jebkura devas samazināšana līdz 15 mg</b>	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 dienas samazināšana līdz 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 dienas samazināšana līdz 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 dienas samazināšana līdz 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Iclusig pretleikēmiskā iedarbība tika novērtēta arī I fāzes devu palielināšanas pētījumā, kurā piedalījās 65 HML un Ph+ ALL pacienti; pētījums joprojām turpinās. No 43 HML-HF pacientiem 31 sasniedza *MCyR* ar mediāno novērošanas periodu 25,3 mēneši (intervāls: no 1,7 līdz 38,4 mēnešiem). Ziņojuma brīdī 25 HML-HF pacientiem bija sasniegta *MCyR* (mediānais *MCyR* ilgums nebija sasniegts).

#### Sirds elektrofizioloģija

QT intervāla pagarināšanās potenciāls tika novērtēts 39 leikozes slimniekiem, lietojot 30 mg, 45 mg vai 60 mg Iclusig vienu reizi dienā. Tika veiktas atkārtotas elektrokardiogrammas (trīs reizes) izejas stāvoklī un līdzsvara stāvoklī, lai novērtētu ponatiniba ietekmi uz QT intervālu. Pētījuma laikā netika konstatētas klīniski nozīmīgas vidējā QTc intervāla pārmaiņas (t.i., > 20 ms) salīdzinājumā ar izejas stāvokli. Turklāt farmakokinētiskie-farmakodinamiskie modeļi neuzrāda saistību starp zāļu iedarbības laiku un ietekmi un vidējās aprēķinātās QTcF pārmaiņas 60 mg lietotājiem pēc  $C_{max}$  sasniegšanas bija -6,4 ms (augšējā ticamības robeža -0,9 ms).

#### Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Iclusig lietošanu bērniem no dzimšanas līdz 1 gada vecumam HML un Ph+ ALL gadījumā. Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Iclusig lietošanu bērniem no 1 līdz 18 gadu vecumam HML un Ph+ ALL gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Ponatiniba maksimālā koncentrācija tiek sasniegta aptuveni 4 stundas pēc perorālas zāļu lietošanas. Klīniski nozīmīgu ponatiniba devu intervālā (no 15 mg līdz 60 mg) novēroja devai proporcionālu  $C_{max}$  un  $AUC$  palielināšanos. Lietojot 45 mg ponatiniba vienu reizi dienā,  $C_{max}$  un  $AUC_{(0-\tau)}$  ģeometriskās vidējās (CV%) vērtības līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi 77 ng/ml (50%) un 1296 ng•hr/ml (48%). Pēc augsta vai zema tauku satura maltītes ponatiniba iedarbības laiks plazmā ( $C_{max}$  un  $AUC$ ) neatšķīrās no zāļu iedarbības tukšā dūšā. Iclusig var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Lietojot Iclusig vienlaicīgi ar spēcīgu kuņģa skābes sekrēcijas inhibitoru, ponatiniba  $C_{max}$  nedaudz samazinājās, nesamazinoties  $AUC_{0-\infty}$ .

### Izkliede

Ponatinibam ir raksturīga spēcīga piesaiste (>99%) plazmas olbaltumvielām *in vitro*. Ponatiniba asins/plazmas koncentrāciju attiecība ir 0,96. Lietojot ponatinibu vienlaicīgi ar ibuprofēnu, nifedipīnu, propranololu, salicilskābi vai varfarīnu, tas netiek aizstāts. Lietojot 45 mg ponatiniba vienu reizi dienā, teorētiskā līdzsvara stāvokļa izkliedes tilpuma ģeometriskā vidējā (CV%) vērtība ir 1101 l (94%), kas norāda uz plašu ponatiniba izkliedi ekstravaskulārajā telpā. *In vitro* pētījumi liecina, ka ponatinibs ir vājš P-gp un krūts vēža rezistences proteīna BCRP substrāts vai arī tam nav substrāta īpašību. Ponatinibs nav cilvēka organiskos anjonus transportējošo polipeptīdu OATP1B1, OATP1B3 un organisko katjonu transportiera OCT-1 substrāts.

### Biotransformācija

Ponatinibs tiek metabolizēts par neaktīvu karbonskābi ar esterāžu un/vai amidāžu palīdzību un par N-desmetil metabolītu (ar CYP3A4 starpniecību), kas ir 4 reizes neaktīvāks par ponatinibu. Karbonskābe un N-desmetil metabolīts sastāda attiecīgi 58% un 2% no cirkulējošā ponatiniba apjoma.

Serumā *in vitro* apstākļos ponatinibs terapeitiskā koncentrācijā neinhibēja OATP1B1 vai OATP1B3, OCT1 vai OCT2, organisko anjonu transportierus OAT1 vai OAT3 vai žults sāļu eksporta sūkni (*bile salt export pump, BSEP*). Šī iemesla dēļ nav sagaidāma klīniska zāļu mijiedarbība, kuras pamatā būtu ponatiniba mediēta šo transportieru substrātu inhibīcija. *In vitro* pētījumi liecina, ka nav sagaidāma klīniska zāļu mijiedarbība, kuras pamatā būtu ponatiniba mediēta CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A vai CYP2D6 substrātu metabolisma inhibīcija.

*In vitro* pētījums cilvēka hepatocītos neliecināja par klīnisku zāļu mijiedarbību, kuras pamatā būtu ponatiniba mediēta CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A substrātu metabolisma indukcija.

### Eliminācija

Pēc vienas un vairākām Iclusig 45 mg devām ponatiniba terminālais eliminācijas pusperiods bija 22 stundas, un līdzsvara stāvokļa apstākļi parasti tika sasniegti 1 nedēļā nepārtrauktas lietošanas laikā. Lietojot zāles vienu reizi dienā, ponatiniba iedarbības laiks plazmā palielinājās apmēram 1,5 reizes periodā no pirmās devas saņemšanas līdz līdzsvara stāvokļa sasniegšanai. Kaut arī nepārtrauktas lietošanas laikā ponatiniba iedarbības laiks plazmā palielinājās līdz līdzsvara stāvokļa līmenim, populācijas farmakokinētiskā analīze paredz ierobežotu šķietamā perorālā klīrensa palielināšanos pirmajās divās nepārtrauktas lietošanas nedēļās, ko neuzskata par klīniski nozīmīgu. Ponatinibs galvenokārt tiek izvadīts ar fēcēm. Pēc vienreizējas perorāli lietotas [<sup>14</sup>C]-iezīmētas ponatiniba devas aptuveni 87% radioaktīvā izotopa konstatēja fēcēs un aptuveni 5% - urīnā. Ponatinibs neizmainītā veidā bija attiecīgi 24% un <1% no zāļu devas fēcēs un urīnā, bet pārējā daļa bija metabolīti.

### Nieru darbības traucējumi

Iclusig lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta. Kaut arī renālā ekskrecija nav nozīmīgākais ponatiniba eliminācijas ceļš, nav skaidrības par iespējamo mēreni vai smagi izteiktu nieru darbības traucējumu ietekmi uz zāļu izvadi caur aknām (skatīt 4.2 apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidējiem un smagiem aknu darbības traucējumiem un veseliem brīvprātīgajiem ar normālu aknu darbību nozīmēja vienreizēju 30 mg ponatiniba devu. Ponatiniba  $C_{max}$  bija salīdzināma pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem un veseliem brīvprātīgajiem ar normālu aknu darbību. Pacientiem ar vidējiem un smagiem aknu darbības traucējumiem ponatiniba  $C_{max}$  un  $AUC_{0-\infty}$  bija zemākas, un ponatiniba eliminācijas pusperiods plazmā bija ilgāks pacientiem ar viegliem, vidējiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, taču klīniski nozīmīgas atšķirības, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem ar normālu aknu darbību, netika atklātas.

Salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem ar normālu aknu darbību, pacientiem ar dažādu aknu darbības traucējumu pakāpi netika atklātas ievērojamas ponatiniba farmakokinētikas atšķirības. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešams samazināt Iclusig sākuma devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### Iekšējo faktoru ietekme uz ponatiniba farmakokinētiku

Nav veikti specifiski pētījumi par dzimuma, vecuma, rases un ķermeņa svara ietekmi uz ponatiniba farmakokinētiku. Integrētā populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka pacienta vecums var korelē ar ponatiniba šķīstāmā perorālā klīrensa (CL/F) mainību. Dzimumam, rasei un ķermeņa svaram nebija prognostiskās vērtības, izskaidrojot ponatiniba farmakokinētikas mainību dažādiem cilvēkiem.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Iclusig terapija novērtēta pētījumos par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un fototoksicitāti.

Ponatinibs neuzrādīja genotoksicitāti standarta *in vitro* un *in vivo* sistēmās.

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir aprakstītas tālāk.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām un makaka sugas pērtiņiem novēroja limfātiskās sistēmas nomākumu. Šī iedarbība bija atgriezeniska pēc terapijas pārtraukšanas.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām novēroja hiper-/hipoplastiskas hondrocītu pārmaiņas kaulu augšanas zonās.

Ilgstoša zāļu lietošana žurkām izraisīja iekaisīgas pārmaiņas prepūcija un klitora dziedzeros ar neitrofilo leukocītu, monocītu, eozinofilo leukocītu un fibrinogēna līmeņa paaugstināšanos.

Toksicitātes pētījumos makaka sugas pērtiņiem novēroja ādas pārmaiņas - kreveles, hiperkeratozi un eritēmu. Toksicitātes pētījumos žurkām novēroja sausu ādu un ādas lobīšanos.

Pētījumos ar žurkām, lietojot ponatinibu 5 un 10 mg/kg devā, novēroja difūzu radzenes tūsku ar neitrofilo šūnu infiltrāciju un hiperplastiskām pārmaiņām acs lēcas epitēlijā, kas liecina par vieglu fototoksisku reakciju.

Pētījumos ar makaka sugas pērtiņiem atsevišķiem dzīvniekiem konstatēja sistoliskus sirds trokšņus bez makroskopiskas vai mikroskopiskas atradnes, lietojot ponatinibu 5 un 45 mg/kg devā vienas devas toksicitātes pētījumā un 1, 2,5 un 5 mg/kg devās 4 nedēļas ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā. Šīs atradnes klīniskā nozīme nav zināma.

Četrās nedēļas ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā makaka sugas pērtiņiem novēroja vairogdziedzera folikulāro atrofiju ar lielākoties pazeminātu T3 līmeni un tieksmi uz paaugstinātu TSH līmeni.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos makaka pērtiņiem konstatēja ar ponatiniba lietošanu saistītas mikroskopiskas izmaiņas olnīcās (pastiprinātu folikulāro atrēziju) un sēkliniekos (minimālu dzimumšūnu deģenerāciju), saņemot zāles 5 mg/kg devā.

Pētījumos par farmakoloģisko drošību ponatinibs 3, 10 un 30 mg/kg devā izraisīja žurkām pastiprinātu urīna izdali un elektrolītu izdali, kā arī pavājināja kuņģa iztukšošanos.

Pētījumos ar žurkām, lietojot mātītēm toksiskas devas, novēroja toksisku ietekmi uz embriju/augli, kas izpaudās ar pēcimplantācijas abortu, samazinātu augļa svaru un multipliem mīksto audu un skeleta bojājumiem. Multipli augļa mīksto audu un skeleta bojājumi tika novēroti arī pēc mātītēm netoksisku devu lietošanas.

Ārstēšanas posmos pirms atšķiršanas un agrīni pēc atšķiršanas no mātes juvenilām žurkām, kas ārstētas ar devu 3 mg/kg/dienā, novēroja mirstību, kas saistīta ar iekaisuma ietekmi, un ķermeņa

masas palielināšanās samazināšanos, lietojot devas 0,75, 1,5 un 3 mg/kg/dienā. Juvenīlās toksicitātes pētījuma ponatinibs nelabvēlīgi neietekmēja svarīgus attīstības rādītājus.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrija cietes glikolāts

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

#### Tabletes apvalks

Talks

Makrogols 4000

Poli(vinilspirts)

Titāna dioksīds (E171)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Pudele satur vienu noslēgtu trauciņu ar molekulārā sieta desikantu. Uzglabāt trauciņu pudelē.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar uzskrūvējamiem vāciņiem, kas satur 60 vai 180 apvalkotās tabletes un vienu plastmasas trauciņu ar molekulārā sieta desikantu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai n citi norādījumi par rīkošanos**

#### Likvidēšana:

nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

#### Norādījumi par rīkošanos:

pacientus jābrīdina, ka nedrīkst norīt desikanta trauciņu, kas atrodas pudelē.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road

Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Lielbritānija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. gada 1. jūlijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Iclusig 45 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 45 mg ponatiniba (*ponatinib*) (hidrohlorīda veidā).

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 120 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Balta, abpusēji izliekta, apaļa tablete, kas ir aptuveni 9 mm diametrā, ar iespiestu „AP4” vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Iclusig ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem pacientiem ar:

- hronisku mieloleikozi (HML) hroniskā, akcelerācijas vai blastu fāzē, kuriem ir rezistence pret dasatinibu vai nilotinibu, kuriem ir dasatiniba vai nilotiniba nepanesamība un kuriem turpmāka ārstēšana ar imatinibu nav klīniski piemērota, vai kuriem ir T315I mutācija;
- Filadelfijas hromosomas pozitīvu akūtu limfoleikozi (Ph+ ALL), kuriem ir rezistence pret dasatinibu, dasatiniba nepanesamība un kuriem turpmāka ārstēšana ar imatinibu nav klīniski piemērota, vai kuriem ir T315I mutācija.

Skatīt 4.2. apakšpunktu par kardiovaskulārā stāvokļa novērtējumu pirms terapijas uzsākšanas un 4.4. apakšpunktu par situācijām, kurās jāapsver alternatīva ārstēšana.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam ar pieredzi leikozes diagnostikā un ārstēšanā. Ja ir klīniskas indikācijas, lietošanas laikā pieļaujama hematoloģiska atbalsta terapija, piemēram, trombocītu transfūzija un asinsrades augšanas faktoru pārlišana.

Pirms ponatiniba lietošanas uzsākšanas, jānovērtē pacienta kardiovaskulārais stāvoklis, tai skaitā anamnēze un fizikālā izmeklēšana, un aktīvi jāārstē kardiovaskulārie riska faktori. Ponatiniba lietošanas laikā jāturpina kontrolēt kardiovaskulāro stāvokli un jāoptimizē kardiovaskulāro risku veicinošo stāvokļu medicīniskā un uzturošā terapija

### Devas

Ieteicamā ponatinība sākuma deva ir 45 mg vienu reizi dienā. Standarta 45 mg devai vienu reizi dienā pieejama 45 mg apvalkotā tablete. Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai.

Saskaņā ar standarta klīniskajām vadlīnijām jānovēro pacientu atbildes reakcija.

Ja pēc 3 mēnešiem (90 dienām) nav pilnīgas hematoloģiskas atbildes reakcijas, jāapsver ponatinība lietošanas pārtraukšana.

Asinsvadu oklūzijas risks varētu būt atkarīgs no devas. Pieejamie dati nav pietiekami, lai sniegtu oficiālus ieteikumus par devas samazināšanu (ja nav blakusparādību) pacientiem ar HML hroniskā fāzē (HF), kuriem panākta nozīmīga citoģenētiskā atbildes reakcija. Apsverot devas samazināšanu, individuālā ieguvuma un riska izvērtējumā jāņem vērā šādi faktori: kardiovaskulārais risks, ponatinība terapijas blakusparādības, laiks līdz citoģenētiskai atbildes reakcijai un BCR-ABL transkriptu līmenis (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Ja deva ir samazināta, ieteicams rūpīgi kontrolēt atbildes reakciju.

### Toksicitātes ārstēšana

Jāapsver devas pielāgošana vai dozēšanas pārtraukšana hematoloģiskās un nehematoloģiskās toksicitātes novēršanai. Smagu nevēlamu blakusparādību gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc.

Pacientiem, kuriem nevēlamās blakusparādības tiek novērstas vai kļuvušas vieglākas, var atsākt Iclusig lietošanu un, ja ir klīniski pamatots, var apsvērt devas palielināšanu līdz dienas devai, kuru lietoja pirms nevēlamo blakusparādību rašanās.

Pieejamas 15 mg apvalkotās tabletes, lai lietotu 30 mg vai 15 mg vienu reizi dienā.

### *Mielosupresija*

Norādījumi par devas pielāgošanu ar leikozī nesaisītās neitropēnijas ( $ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) un trombocitopēnijas (trombocīti  $< 50 \times 10^9/l$ ) gadījumā apkopoti 1. tabulā.

#### **1. tabula. Devas pielāgošana mielosupresijas gadījumā**

$ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ vai trombocīti $< 50 \times 10^9/l$	Pirmā reize: <ul style="list-style-type: none"><li>pārtrauciet Iclusig terapiju un vēlāk atsāciet sākotnējās 45 mg devas lietošanu, kad sasniegts <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> un trombocīti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li></ul>
	Otrā reize: <ul style="list-style-type: none"><li>pārtrauciet Iclusig terapiju un vēlāk atsāciet 30 mg lietošanu, kad sasniegts <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> un trombocīti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li></ul>
	Trešā reize: <ul style="list-style-type: none"><li>pārtrauciet Iclusig terapiju un vēlāk atsāciet 15 mg lietošanu, kad sasniegts <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> un trombocīti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li></ul>
<i>*ANC (absolute neutrophil count) = absolūtais neitrofilo leikocītu skaits.</i>	

### *Asinsvadu oklūzija*

Ja rodas aizdomas, ka pacientam izveidojusies arteriāla vai venoza oklūzija, Iclusig lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc. Pēc situācijas atrisināšanas un pirms lēmuma pieņemšanas par Iclusig terapijas atsākšanu, jāapsver terapijas ieguvumi un riski (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Hipertensija var veicināt arteriālas trombozes risku. Ja hipertensiju nevar kontrolēt medicīniski, Iclusig terapija uz laiku jāpārtrauc.

### *Pankreatīts*

Ieteicamās devas izmaiņas pankreatisku nevēlamu blakusparādību gadījumā apkopotas 2. tabulā.

**2. tabula. Devas pielāgošana pankreatīta un paaugstināta lipāzes/amilāzes līmeņa gadījumā**

2. pakāpes pankreatīts un/vai asimptomātiska lipāzes/amilāzes līmeņa paaugstināšanās	Turpiniet Iclusig lietošanu tādā pašā devā
Tikai 3. vai 4. pakāpes asimptomātiska lipāzes/amilāzes līmeņa paaugstināšanās ( $> 2,0 \times IULN^*$ )	Lietojot 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• pārtrauciet Iclusig lietošanu un vēlāk atsāciet lietot 30 mg, kad sasniegta <math>\leq 1.</math> pakāpe (<math>&lt; 1,5 \times IULN</math>).</li></ul> Atkārtoti, lietojot 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• pārtrauciet Iclusig lietošanu un vēlāk atsāciet lietot 15 mg, kad sasniegta <math>\leq 1.</math> pakāpe (<math>&lt; 1,5 \times IULN</math>).</li></ul> Atkārtoti, lietojot 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• apsveriet pilnīgu Iclusig terapijas pārtraukšanu</li></ul>
3. pakāpes pankreatīts	Lietojot 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• pārtrauciet Iclusig lietošanu un vēlāk atsāciet lietot 30 mg, kad sasniegta <math>&lt; 2.</math> pakāpe.</li></ul> Atkārtoti, lietojot 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• pārtrauciet Iclusig lietošanu un vēlāk atsāciet lietot 15 mg, kad sasniegta <math>&lt; 2.</math> pakāpe.</li></ul> Atkārtoti, lietojot 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• apsveriet pilnīgu Iclusig terapijas pārtraukšanu</li></ul>
4. pakāpes pankreatīts	Pārtrauciet Iclusig lietošanu
<i>*IULN (institution upper limit of normal) = iestādes noteiktā normas augšējā robeža</i>	

*Gados vecāki pacienti*

No 449 pacientiem, kuri piedalījās Iclusig klīniskajā pētījumā, 155 (35%) bija vecumā  $\geq 65$  gadiem. Salīdzinājumā ar pacientiem vecumā  $< 65$  gadiem, gados vecākiem pacientiem ir lielāks nevēlamo blakusparādību risks.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem var saņemt ieteicamo sākuma devu. Lietojot Iclusig pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Renālā ekskrēcija nav nozīmīgs ponatinība eliminācijas ceļš. Iclusig lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pēfīta. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu  $\geq 50$  ml/min Iclusig lietošanai vajadzētu būt drošai bez devas pielāgošanas. Lietojot Iclusig pacientiem ar kreatinīna klīrensu  $< 50$  ml/min vai nieru slimību terminālā stadijā, ieteicams ievērot piesardzību.

*Pediātriskā populācija*

Iclusig drošība un efektivitāte, lietojot pacientiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tabletes jānorij veselas. Nevajadzētu tabletes sasmalcināt vai šķīdināt. Iclusig var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pacientus jābrīdina, ka nedrīkst norīt desikanta trauciņu, kas atrodas pudelē.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.



#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Svarīgas nevēlamās blakusparādības

###### *Mielosupresija*

Iclusig lietošana ir saistīta ar smagu (3. vai 4. pakāpes pēc Nacionālā Vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem) trombocitopēniju, neitropēniju un anēmiju. Šīs blakusparādības biežāk novēro HML pacientiem akcelerācijas fāzē (HML-HF) vai blastu fāzē (HML-BF)/Ph+ ALL nekā hroniskā fāzē (HML-HF). Pirmo 3 ārstēšanas mēnešu laikā pilna asins aina jānosaka ik pēc 2 nedēļām un vēlāk vienu reizi mēnesī vai pēc klīniskajām indikācijām. Lielākoties mielosupresija bija atgriezeniska un parasti tika novērsta ar īslaicīgu Iclusig lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

###### *Asinsvadu oklūzija*

Pacientiem, kuri ārstēti ar Iclusig, novēroja arteriālo un venozo trombozi un oklūzijas, ieskaitot letālu miokarda infarktu, insultu, lielo smadzeņu asinsvadu stenozi, smagu perifēro asinsvadu slimību, un nepieciešamību pēc neatliekamām revaskularizācijas procedūrām. Šādus notikumus novēroja pacientiem ar un bez kardiovaskulāriem riska faktoriem, tajā skaitā pacientiem vecumā līdz 50 gadiem.

Asinsvadu oklūziju nevēlamās blakusparādības novēroja biežāk, palielinoties vecumam un pacientiem, kuriem anamnēzē bija išēmija, hipertensija, cukura diabēts vai hiperlipidēmija.

Asinsvadu oklūzijas risks varētu būt atkarīgs no devas (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

II fāzes pētījumā arteriālas un venozas oklūzijas nevēlamās blakusparādības novēroja 23 % pacientu (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums). Dažiem pacientiem novēroja vairāk kā vienu oklūzijas veidu. Arteriālas, kardiovaskulāras, cerebrovaskulāras un perifēro asinsvadu oklūzijas nevēlamās blakusparādības (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) novēroja attiecīgi 9,6%, 7,3% un 6,9% ar Iclusig ārstēto pacientu. Venozo oklūziju (ārstēšanas laikā radušās blakusparādības biežums) novēroja 5,0% pacientu.

II fāzes pētījumā nopietnas arteriālas un venozas oklūzijas nevēlamās blakusparādības novēroja 18% pacientu (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums). Nopietnas arteriālas kardiovaskulāras, cerebrovaskulāras un perifēro asinsvadu oklūzijas nevēlamās blakusparādības (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) novēroja attiecīgi 6,7%, 5,6% un 5,1% ar Iclusig ārstēto pacientu. Nopietnu venozo oklūziju (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) novēroja 4,5% pacientu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iclusig nedrīkst lietot pacientiem ar miokarda infarktu anamnēzē, pirms revaskulizācijas vai insultu anamnēzē, ja vien iespējams ārstēšanas ieguvums neatsver iespējamo risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem pirms ponatiniba lietošanas uzsākšanas jāapsver arī alternatīvo ārstēšanas iespēju izmantošana.

Pirms ārstēšanas ar ponatinibu uzsākšanas jānovērtē pacienta kardiovaskulārais stāvoklis, tai skaitā anamnēze un fizikālā izmeklēšana, un aktīvi jāārstē kardiovaskulārie riska faktori. Ponatiniba lietošanas laikā jāturpina kontrolēt kardiovaskulāro stāvokli un jāoptimizē kardiovaskulāro risku veicinošo stāvokļu medicīniskā un uzturošā terapija..

Jākontrolē, vai nerodas tromboembolijas un asinsvadu oklūzijas simptomi, un asinsvadu oklūzijas gadījumā ārstēšana ar Iclusig nekavējoties jāpārtrauc. Pirms lēmuma pieņemšanas par Iclusig terapijas atsākšanu, jāapsver visi ieguvumi un riski (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hipertensija var veicināt arteriālas trombozes veidošanās risku. Iclusig terapijas laikā katrā klīniskā apmeklējumā jāuzrauga un jākontrolē asinsspiediens, un hipertensija ir jāārstē, panākot normālu asinsspiedienu. Ja hipertensiju nevar kontrolēt medicīniski, Iclusig terapija uz laiku jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar Iclusig, ārstēšanas laikā radās hipertensija. Pacientiem var būt nepieciešama neatliekama medicīniska iejaukšanās, ja hipertensijas gadījumā novēro apjukumu, galvassāpes, sāpes krūtīs vai elpas trūkumu.

#### *Sastrēguma sirds mazspēja*

Ar Iclusig ārstētiem pacientiem radās letāla un nopietna sirds mazspēja vai sirds kreisā kambara disfunkcija, ieskaitot notikumus, kas saistīti ar iepriekš notikušu asinsvadu oklūziju. Pacienti jānovēro, vai nerodas sirds mazspējas pazīmes vai simptomi, un, ja klīniski indicēts, jāuzsāk ārstēšana, ieskaitot Iclusig lietošanas pārtraukšanu. Ponatiniba terapijas pārtraukšana jāapsver pacientiem ar nopietnu sirds mazspēju (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

#### *Pankreatīts un lipāzes līmenis serumā*

Iclusig lietošana ir saistīta ar pankreatītu. Pirmo 2 mēnešu laikā pankreatītu novēro biežāk. Pirmo 2 ārstēšanas mēnešu laikā pārbaudiet lipāzes līmeni serumā ik pēc 2 nedēļām un vēlāk periodiski atkārtojiet pārbaudes. Var rasties nepieciešamība pārtraukt zāļu lietošanu vai samazināt devu. Ja lipāzes līmeņa paaugstināšanās sakrīt ar abdominālu simptomu parādīšanos, Iclusig lietošanu uz laiku jāpārtrauc un jānovērtē iespējamās pankreatīta simptomus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar pankreatītu vai pārmērīgu alkohola lietošanu anamnēzē ieteicams ievērot piesardzību. Pacientus ar smagu vai ļoti smagu hipertrigliceridēmiju atbilstoši jāārstē, lai samazinātu pankreatīta rašanās risku.

#### *Aknu darbības novirzes*

Iclusig lietošana var izraisīt ALAT, ASAT, bilirubīna un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanos. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi, un tie periodiski jākontrolē atbilstoši klīniskām indikācijām.

#### *Asiņošana*

Ar Iclusig ārstētiem pacientiem radās nopietna asiņošana un asinsizplūdumi, ieskaitot letālu iznākumu. Nopietnas asiņošanas sastopamība bija lielāka pacientiem ar HML-AF, HML-BF un Ph+ALL. Visbiežāk ziņotie nopietnas asiņošanas gadījumi bija cerebrāla asiņošana un kuņģa-zarnu trakta asiņošana. Vairumā gadījumu, bet ne vienmēr, asiņošanu novēroja pacientiem ar 3./4. pakāpes trombocitopēniju. Nopietnas vai smagas asiņošanas gadījumā pārtrauciet Iclusig lietošanu un novērtējiet stāvokli.

#### Zāļu mijiedarbība

Lietojot Iclusig vienlaicīgi ar mēreniem un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, kā arī mēreniem un spēcīgiem CYP3A inducētājiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot ponatinibu kopā ar antitrombotiskajiem līdzekļiem pacientiem, kuriem varētu būt paaugstināts asiņošanas risks (skatīt „Mielosupresija” un „Asiņošana”), jāievēro piesardzība. Oficiāli pētījumi par ponatiniba lietošanu ar antitrombotiskajiem līdzekļiem nav veikti.

#### QT intervāla pagarināšanās

QT intervāla pagarināšanās potenciāls tika izvērtēts 39 leikozes pacientiem un netika konstatēta klīniski nozīmīga QT intervāla pagarināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tomēr pilnīgs QT intervāla pētījums nav veikts, tāpēc nevar izslēgt klīniski nozīmīgu zāļu iedarbību uz QT intervālu.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem var saņemt ieteicamo sākuma devu. Lietojot Iclusig pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Lietojot Iclusig pacientiem ar aprēķināto kreatinīna klīrensu < 50 ml/min vai nieru slimību terminālā stadijā, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Laktoze

Šīs zāles satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### Vielas, kas var paaugstināt ponatiniba koncentrāciju serumā

###### *CYP3A inhibitori*

Ponatinibu metabolizē CYP3A4.

Vienreizējas perorālas Iclusig 15 mg devas lietošana kopā ar ketokonazolu (400 mg dienā), spēcīgu CYP3A inhibitoru, izraisīja mērenu ponatiniba sistēmiskās iedarbības palielināšanos un paaugstināja ponatiniba  $AUC_{0-\infty}$  un  $C_{max}$  vērtības attiecīgi par 78% un 47% salīdzinājumā ar atsevišķu ponatiniba lietošanu.

Lietojot Iclusig vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, klaritromicīnu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicīnu, troleandomicīnu, vorikonazolu un greipfrūtu sulu, jāievēro piesardzība un jāapsver Iclusig sākuma devas samazināšana līdz 30 mg.

##### Vielas, kas var pazemināt ponatiniba koncentrāciju serumā

###### *CYP3A inducētāji*

Vienreizējas Iclusig 45 mg devas lietošana kopā ar rifampīnu (600 mg dienā), spēcīgu CYP3A inducētāju, 19 veselīgiem brīvprātīgajiem samazināja ponatiniba  $AUC_{0-\infty}$  un  $C_{max}$  attiecīgi par 62% un 42% salīdzinājumā ar ponatiniba lietošanu atsevišķi.

Jāizvairās no ponatiniba lietošanas kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem, piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu un asinszāli, un jāapsver CYP3A4 inducētājiem alternatīva līdzekļa lietošana, izņemot gadījumus, kad ieguvums ir lielāks par iespējamo ponatiniba nepietiekamas iedarbības risku.

##### Vielas, kuru koncentrāciju serumā var ietekmēt ponatiniba lietošana

###### *Transportieru substrāti*

*In vitro* apstākļos ponatinibs ir P-gp un BCRP inhibitors. Šī iemesla dēļ ponatinibs varētu paaugstināt vienlaicīgi lietotu P-gp substrātu (piemēram, digoksīna, dabigatrāna, kolhicīna, pravastatīna) vai BCRP substrātu (piemēram, metotreksāta, rosuvastatīna, sulfasalazīna) koncentrāciju plazmā, kā arī pastiprināt šo zāļu terapeitisko iedarbību un palielināt nevēlamo blakusparādību biežumu. Lietojot ponatinibu kopā ar šīm zālēm, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība.

###### Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā Iclusig lietošanas laikā ieteicams izvairīties no grūtniecības, un arī vīriešiem, lietojot Iclusig, ieteicams neapaugļot sievieti. Terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Nav zināms, vai ponatinibs ietekmē sistēmisko hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Ir jāizmanto alternatīva vai papildu kontracepcijas metode.

##### Grūtniecība

Dati par Iclusig lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pietiekami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Grūtniecības laikā Iclusig lietošana pieļaujama tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā. Lietojot Iclusig grūtniecības laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Iclusig izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamiskie un toksikoloģiskie dati neizslēdz zāļu izdalīšanās iespējamību cilvēka pienā. Terapijas laikā ar Iclusig bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

### Fertilitāte

Iclusig iedarbība uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav zināma.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Iclusig maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādas nevēlamās blakusparādības kā letarģija, reibonis un neskaidra redze ir bijušas saistītas ar Iclusig lietošanu. Šī iemesla dēļ ieteicams ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošības profila kopsavilkums

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības tika konstatētas vienas grupas, atklātā, starptautiskā, daudzcentru pētījumā, kurā piedalījās 449 HML un Ph+ ALL pacienti ar rezistenci pret iepriekšēju TKI terapiju vai tās nepanesamību, ieskaitot pacientus ar BCR-ABL T315I mutāciju. Visi pacienti saņēma 45 mg Iclusig vienu reizi dienā. Zāļu toksicitātes gadījumā bija pieļaujams samazināt devu līdz 30 mg vai 15 mg vienu reizi dienā. Ziņojuma brīdī visi joprojām pētie pacienti bija novēroti vismaz 27 mēnešus. Mediānais Iclusig terapijas ilgums HML-HF pacientiem bija 866 dienas, HML-AF pacientiem - 590 dienas, bet HML-BF/Ph+ ALL pacientiem - 86 dienas. Mediānā devas intensitāte bija 36 mg jeb 80% no paredzētās 45 mg devas.

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības >1% (ārstēšanas laikā radušos biežums) bija pankreatīts (5,6%), drudzis (4,2%), sāpes vēderā (4,0%), miokarda infarkts (3,6%), ātriju fibrilācija (3,3%), anēmija (3,3%), samazināts trombocītu skaits (3,1%), febrīlā neutropēnija (2,9%), sirds mazspēja (2,0%), paaugstināts lipāzes līmenis asinīs (1,8%), aizdusa (1,6%), caureja (1,6%), samazināts neitrofilo leukocītu skaits (1,3%), pancitopēnija (1,3%) un izsvīdums perikardā (1,3%).

Nopietnas arteriālas kardiovaskulāras, cerebrovaskulāras un perifēro asinsvadu oklūzijas nevēlamās blakusparādības (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) radās attiecīgi 6,7%, 5,6%, un 5,1% ar Iclusig ārstēto pacientu. Nopietnas venozas oklūzijas (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) radās 4,5% pacientu.

Kopumā visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības (≥20%) bija samazināts trombocītu skaits, izsitumi, sausa āda un sāpes vēderā.

Arteriālas kardiovaskulāras, cerebrovaskulāras un perifēro asinsvadu oklūzijas nevēlamās blakusparādības (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) novēroja attiecīgi 9,6%, 7,3% un 6,9% ar Iclusig ārstēto pacientu. Venozas oklūzijas (ārstēšanas laikā radušos blakusparādību biežums) radās 5,0% pacientu. Kopumā II fāzes pētījumā arteriālas un venozas oklūzijas radās 23% ar Iclusig ārstēto pacientu, un nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 18% pacientu. Dažiem pacientiem novēroja vairāk kā vienu oklūzijas veidu.

Ar ārstēšanu saistīto nevēlamo blakusparādību, kas izraisīja terapijas pārtraukšanu, biežums bija 14% HML-HF grupā, 7% HML-AF grupā un 4% HML-BF/Ph+ ALL grupā.

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Visiem HML un Ph+ ALL pacientiem ziņotās nevēlamās blakusparādības ir norādītas 3. tabulā. Biežuma kategorijas ir: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas HML un Ph+ ALL pacientiem - ziņotais biežums attiecībā uz blakusparādībām, kas radušās ārstēšanas laikā**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežums</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	augšējo elpceļu infekcija
	Bieži	pneimonija, sepse, folikulīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	anēmija, samazināts trombocītu skaits, samazināts neitrofilo leikocītu skaits
	Bieži	pancitopēnija, febrīlā neitropēnija, samazināts balto asins šūnu skaits
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	samazināta ēstgriba
	Bieži	dehidratācija, šķidruma aizture, hipokalcēmija, hiperglikēmija, hiperurikēmija, hipofosfatēmija, hipertrigliceridēmija, hipokaliēmija, ķermeņa masas samazināšanās
	Retāk	audzēja sabrukšanas sindroms
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	galvassāpes, reibonis
	Bieži	cerebrovaskulārs notikums, smadzeņu infarkts, perifēra neiropātija, letarģija, migrēna, hiperestēzija, hipoestēzija, parestēzija, pārejoša išēmijas lēkme
	Retāk	smadzeņu artērijas sašaurināšanās
Acu bojājumi	Bieži	neskaidra redze, sausās acs sindroms, periorbitāla tūska, plakstiņu tūska
	Retāk	tīklenes vēnas tromboze, tīklenes vēnas oklūzija, tīklenes artērijas oklūzija, redzes traucējumi,
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	sirds mazspēja, miokarda infarkts, sastrēguma sirds mazspēja, koronāro artēriju slimība, stenokardija, izsvīdums perikardā, ātriju fibrilācija, samazināta sirds izsviedes frakcija
	Retāk	miokarda išēmija, akūts koronārais sindroms, diskomforta sajūta sirdī, išēmiska kardiomiopātija, koronārās artērijas spazma, sirds kreisā kambara disfunkcija, ātriju plandīšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	hipertensija
	Bieži	perifēro artēriju oklūzija, perifēra išēmija, perifēro artēriju stenoze, mijklibošana, dziļo vēnu tromboze, karstuma viļņi, pietvīkums
	Retāk	pavājināta perifērā asinsrite, liesas infarkts, venoza embolija, venozā tromboze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	aizdusa, klepus
	Bieži	plaušu embolija, izsvīdums pleiras dobumā, deguna asiņošana, disfonija, plaušu hipertensija

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežums</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	sāpes vēderā, caureja, vemšana, aizcietējumi, slikta dūša, lipāzes līmeņa paaugstināšanās
	Bieži	pankreatīts, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, gastroezofageālā atviļņa slimība, stomatīts, dispepsija, vēdera uzpūšanās, diskomforta sajūta vēderā, sausums mutē
	Retāk	kuņģa asiņošana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis
	Bieži	paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis
	Retāk	hepatotoksicitāte, dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	izsitumi, sausa āda
	Bieži	niezoši izsitumi, izsitumi ar ādas lobīšanos, eritēma, alopēcija, nieze, ādas lobīšanās, svīšana naktī, pastiprināta svīšana, petēhijas, ekhimozes, sāpīga āda, ekfoliatīvs dermatīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	sāpes kaulos, sāpes locītavās, sāpes muskuļos, sāpes ekstremitātēs, sāpes mugurā, muskuļu spazmas
	Bieži	skeleta-muskuļu sāpes, sāpes kaklā, skeleta-muskuļu sāpes krūškurvī
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	erektīlā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	nogurums, astēnija, perifēra tūska, drudzis, sāpes
	Bieži	drebuļi, gripai līdzīgi simptomi, nekardiālas sāpes krūtīs, palpējams mezgls, sejas tūska

#### *Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts*

##### *Asinsvadu oklūzija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu)*

Pacientiem, kuri ārstēti ar Iclusig, novērota nopietna asinsvadu oklūzija, tajā skaitā kardiovaskulāri, cerebrovaskulāri un perifēro asinsvadu notikumi, un venozās trombozes notikumi. Šādus notikumus novēroja pacientiem ar un bez kardiovaskulāriem riska faktoriem, tajā skaitā pacientiem vecumā līdz 50 gadiem. Asinsvadu oklūziju nevēlamās blakusparādības novēroja biežāk, palielinoties vecumam, un pacientiem, kuriem anamnēzē bija išēmija, hipertensija, cukura diabēts vai hiperlipidēmija.

##### *Mielosupresija*

Visās pacientu populācijās bieži ziņoja par mielosupresiju. 3. vai 4. pakāpes trombocitopēniju, neitropēniju un anēmiju HML-AF un HML-BF/Ph+ ALL grupā novēroja biežāk nekā HML-HF grupā (skatīt 4. tabulu). Par mielosupresiju ziņoja gan pacientiem ar sākotnēji normālām laboratorijas analīzēm, gan arī pacientiem ar iepriekš konstatētām novirzēm laboratorijas rādītājos.

Terapijas pārtraukšana mielosupresijas dēļ notika reti (3,6% trombocitopēnijas dēļ, <4,5% neitropēnijas un anēmijas dēļ).

**4. tabula. Klīniski nozīmīgu 3./4.\* pakāpes laboratorijas rādītāju noviržu sastopamība  $\geq 2\%$  pacientu katrā slimības grupā**

Laboratorijas testi	Visi pacienti (N=449) (%)	HML-HF (N=270) (%)	HML-AF (N=85) (%)	HML-BF/Ph+ ALL (N=94) (%)
<b>Hematoloģija</b>				
Trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits)	40	35	49	46
Neitropēnija (samazināts ANC)	34	23	52	52
Leikopēnija (samazināts WBC)	25	12	37	53
Anēmija (pazemināts Hb līmenis)	20	8	31	46
Limfopēnija	17	10	25	28
<b>Bioķīmija</b>				
Paaugstināts lipāzes līmenis	13	12	13	14
Pazemināts fosfora līmenis	9	9	12	9
Paaugstināts glikozes līmenis	7	7	12	1
Paaugstināts ALAT līmenis	6	4	8	7
Pazemināts nātrija līmenis	5	5	6	2
Paaugstināts ASAT līmenis	4	3	6	3
Paaugstināts kālija līmenis	2	2	1	3
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis	2	1	4	2
Bilirubīns	1	<1	2	1
Pazemināts kālija līmenis	2	<1	5	2
Paaugstināts amilāzes līmenis	3	3	2	3
Pazemināts kalcija līmenis	1	<1	2	1
ALAT = alanīnaminotransferāze, ANC ( <i>absolute neutrophil count</i> ) = absolūtais neitrofilo leikocītu skaits, ASAT = aspartātaminotransferāze, Hb = hemoglobīns, WBC ( <i>white blood cell count</i> ) = leikocītu skaits.				
*Izmantota Nacionālā Vēža institūta vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 4.0 versija.				

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā bija atsevišķi ziņojumi par nejaušu Iclusig pārdozēšanu. Vienreizēja 165 mg devas lietošana un 540 mg devas lietošana diviem pacientiem neizraisīja klīniski nozīmīgas nevēlamās blakusparādības. Vairāku 90 mg devu lietošana dienā, kas ilga 12 dienas, izraisīja pneimoniju, sistēmisku iekaisuma reakciju, ātriņu fibrilāciju un asimptomātisku vidēji smagu izsvīdumu perikardā. Pēc terapijas pārtraukšanas nevēlamās blakusparādības tika novērstas un tika atsākta Iclusig terapija, lietojot 45 mg vienu reizi dienā. Iclusig pārdozēšanas gadījumā nepieciešams novērot pacientu un nodrošināt atbilstošu uzturošo terapiju.

## 5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzeklis: proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01XE24

Ponatinibs ir spēcīgs pan-BCR-ABL inhibitors ar strukturāliem elementiem (ieskaitot oglekļa-oglekļa trīskāršo saiti), kas nodrošina stipru piesaisti natīvajām BCR-ABL kināzes formām un mutantajām

ABL kināzes formām. Ponatinibs inhibē ABL un T315I mutantās ABL tirozīnkināzes aktivitāti ar IC<sub>50</sub> vērtībām 0,4 un 2,0 nM. Šūnu testos ponatinibs izrādījās efektīvs pret BCR-ABL kināzes domēnu mutāciju mediētu imatiniba, dasatiniba un nilotiniba rezistenci. Preklīniskajos mutāģenēzes pētījumos ponatiniba 40 nM koncentrāciju atzina par pietiekamu, lai par >50% inhibētu visu testēto BCR-ABL mutantu ekspresējošo šūnu (ieskaitot T315I) dzīvotspēju un novērstu mutantu klonu veidošanos. Paātrinātajā šūnu mutāģenēzes testā netika konstatēta BCR-ABL mutācija, kas varētu izraisīt rezistenci pret 40 nM ponatiniba. Ponatinibs veicināja audzēja sarukšanu un pagarināja dzīvildzi pelēm ar audzējiem ar natīvā vai T315I mutantā BCR-ABL gēna ekspresiju. Lietojot 30 mg vai lielāku devu, ponatiniba minimālā koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī parasti pārsniedz 21 ng/ml (40 nM). Lietojot 15 mg vai vairāk, 32 no 34 pacientiem (94%) konstatēja CRKL fosforilācijas, BCR-ABL inhibīcijas biomarkiera, samazināšanos par  $\geq 50\%$  perifēro asiņu mononukleārajās šūnās. Ponatinibs inhibē citu klīniski nozīmīgo kināžu aktivitāti ar IC<sub>50</sub> vērtību zem 20 nM un ir uzrādījis šūnu aktivitāti pret RET, FLT3 un KIT, kā arī FGFR, PDGFR un VEGFR kināzēm.

#### Klīniskā efektivitāte un drošība

Iclusig drošība un efektivitāte HML un Ph+ ALL pacientiem, kuriem bija iepriekšējās tirozīnkināzes inhibitoru (TKI) terapijas rezistence vai nepanesamība, tika novērtēta vienas grupas, atklātā, starptautiskā, daudzcentru pētījumā. Visi pacienti lietoja 45 mg Iclusig vienu reizi dienā ar iespēju vajadzības gadījumā devu samazināt vai uz laiku pārtraukt lietošanu, lai vēlāk atsāktu terapiju un palielinātu devu. Pacientus iedalīja sešās kohortās atkarībā no slimības fāzes (HML-HF; HML-AF; vai HML-BF/Ph+ ALL), rezistences vai nepanesamības (R/N) attiecībā pret dasatinibu vai nilotinibu un T315I mutācijas esamības. Pētījums joprojām turpinās.

HML-HF grupā rezistence tika definēta kā nespēja sasniegt pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju (3 mēnešos), nelielu citoģenētisko atbildes reakciju (6 mēnešos) vai nozīmīgu citoģenētisko atbildes reakciju (12 mēnešos), lietojot dasatinibu vai nilotinibu. Par rezistentiem uzskatīja arī HML-HF pacientus, kuriem novēroja atbildes reakcijas zudumu vai kināzes domēnu mutāciju attīstību, iztrūkstot pilnīgai citoģenētiskai atbildes reakcijai, vai arī slimības progresēšanu līdz HML-AF vai HML-BF fāzei jebkurā brīdī dasatiniba vai nilotiniba lietošanas laikā. HML-AF un HML-BF/Ph+ ALL grupās rezistence tika definēta kā nespēja sasniegt nozīmīgu hematoloģisko atbildi (HML-AF 3 mēnešu laikā, HML-BF/Ph+ ALL 1 mēneša laikā), nozīmīgas hematoloģiskas atbildes zudums (jebkurā laikā) vai kināzes domēnu mutāciju attīstība, iztrūkstot hematoloģiskai atbildes reakcijai, dasatiniba vai nilotiniba lietošanas laikā.

Nepanesamība tika definēta kā dasatiniba vai nilotiniba terapijas pārtraukšana toksicitātes dēļ par spīti optimālai ārstēšanai, iztrūkstot pilnīgai citoģenētiskai atbildes reakcijai HML-HF pacientu grupā vai nozīmīgai hematoloģiskai atbildes reakcijai HML-AF, HML-BF vai Ph+ ALL pacientiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs HML-HF grupā bija nozīmīga citoģenētiskā atbildes reakcija (*major cytogenetic response, MCyR*), kas ietvēra pilnīgu un daļēju citoģenētisko atbildes reakciju (*complete and partial cytogenetic responses, CCyR un PCyR*). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji HML-HF grupā bija pilnīga hematoloģiskā atbildes reakcija (*complete haematological response, CHR*) un nozīmīga molekulārā atbildes reakcija (*major molecular response, MMR*).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs HML-AF un HML-BF/Ph+ ALL grupā bija nozīmīga hematoloģiskā atbildes reakcija (*major haematological response, MaHR*), definēta kā pilnīga hematoloģiskā atbildes reakcija (*CHR*) vai leikozes simptomu trūkums (*no evidence of leukaemia, NEL*). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji HML-AF un HML-BF/Ph+ ALL grupā bija *MCyR* un *MMR*.

Visiem pacientiem bija arī papildu sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji: apstiprināta *MCyR*, laiks līdz atbildes reakcijai, atbildes reakcijas ilgums, dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā dzīvildze.

Pētījumā bija iekļauti 449 pacienti, no kuriem 444 bija piemēroti analīzei: 267 HML-HF pacienti (R/N kohorta: n=203, T315I kohorta: n=64), 83 HML-AF pacienti (R/N kohorta: n=65, T315I kohorta: n=18) un 62 HML-BF (R/N kohorta: n=38, T315I kohorta: n=24) un 32 Ph+ ALL pacienti (R/N



kohorta: n=10, T315I kohorta: n=22). Iepriekš HML-HF grupā *MCyR* vai labāks rezultāts (*MCyR*, *MMR* vai *MaHR*) dasatiniba vai nilotiniba lietošanas laikā bija sasniegts tikai 26% pacientu, bet HML-AF un HML-BF/Ph+ALL grupās *MaHR* vai labāks rezultāts (*MaHR*, *MCyR*, *MMR* vai *MaHR*) bija sasniegts tikai attiecīgi 21% un 24% pacientu. Demogrāfiskais raksturojums izejas stāvoklī norādīts 5. tabulā zemāk.

#### 5. tabula. Demogrāfiskie dati un slimības raksturojums

Pacienta raksturojums pētījuma sākumā	Kopējā drošības novērtējuma populācija N=449
<b>Vecums</b>	
Mediānais, gadi (intervāls)	59 (18 - 94)
<b>Dzimums, n (%)</b>	
Vīriešu	238 (53%)
<b>Rase, n (%)</b>	
Aziātu	59 (13%)
Melnā/Afroamerikāņu	25 (6%)
Baltā	352 (78%)
Cita	13 (3%)
<b>ECOG funkcionālais stāvoklis, n (%)</b>	
ECOG=0 vai 1	414 (92%)
<b>Slimības anamnēze</b>	
Mediānais laiks no diagnozes noteikšanas brīža līdz pirmajai zāļu devai, gadi (intervāls)	6,09 (0,33 – 28,47)
Rezistence pret iepriekšējo TKI terapiju*, n (%)	374 (88%)
Iepriekšējā TKI terapija - kursu skaits, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
Pētījuma sākumā noteiktā BCR-ABL mutācija, n (%)	
Nav	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* no 427 pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši TKI terapiju ar dasatinibu vai nilotinibu.	

Kopumā pētījuma sākumā 55% pacientu bija viena vai vairākas BCR-ABL kināzes domēnu mutācijas, no tām biežākās: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) un E359V (4%). HML-HF grupā 67% pacientu R/N kohortā pētījuma sākumā mutācijas netika konstatētas.

Efektivitātes pētījumu rezultāti apkopoti 6., 7. un 8. tabulā.

**6. tabula. Iclusig efektivitāte HML hroniskās fāzes pacientiem ar zāļu rezistenci vai nepanesamību**

	Kopumā (N=267)	Rezistence vai nepanesamība	
		R/N kohorta (N=203)	T315I kohorta (N=64)
<b>Citoģenētiskā atbildes reakcija</b>			
Nozīmīga (MCyR) <sup>a</sup> % (95% TI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Pilnīga (CCyR) % (95% TI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
<b>Nozīmīga molekulārā atbildes reakcija<sup>b</sup></b> % (95% TI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
<p><sup>a</sup> Primārais mērķa kritērijs HML-HF kohortās bija MCyR, kas ietver pilnīgu (nav nosakāmas Ph+ šūnas) un daļēju (no 1% līdz 35% Ph+ šūnu) citoģenētisko atbildes reakciju.</p> <p><sup>b</sup> Nosaka perifēro asiņu paraugā. Definēta kā BCR-ABL attiecība ≤0,1%, kas noteikta perifēro asiņu paraugā ar kvantitatīvo reversās transkriptāzes polimerāzes ķēdes reakciju (<i>quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction, qRT PCR</i>) un standartizēta pēc starptautiskās skalas (<i>International Scale, IS</i>) (t.i., ≤0,1% BCR-ABL<sup>IS</sup>; pacientiem jābūt b2a2/b3a2 (p210) kopijai).</p>			

HML-HF pacientiem, kuri iepriekš saņēma mazāk TKI, novēroja labāku citoģenētisko, hematoloģisko un molekulāro atbildes reakciju. Lietojot Iclusig HML-HF grupā pēc vienas, divām vai trīs TKI iepriekšējām terapijām, MCyR tika sasniegta attiecīgi 81% (13/16), 61% (65/105) un 46% (66/143) pacientu.

No HML-HF pacientiem, kuriem pētījuma sākumā netika atrasta mutācija, MCyR sasniedza 46% (63/136).

Katras BCR-ABL mutācijas gadījumā, kas pētījuma sākumā tika novērota vairāk nekā vienam HML-HF pacientiem, tika sasniegta MCyR Iclusig lietošanas laikā.

HML-HF pacientu grupā mediānais laiks līdz MCyR sasniegšanai bija 84 dienas (intervāls: no 49 līdz 334 dienām) un mediānais laiks līdz MMR bija 167 dienas (intervāls: no 55 līdz 421 dienai). Aktualizētā ziņojuma brīdī, visus joprojām pētītos pacientus novērojot vismaz 27 mēnešus, mediānais MCyR un MMR ilgums vēl nebija sasniegts. Pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplāna-Meijera metodes, 87% (95% TI: [78%–92%]) HML-HF (mediānais ārstēšanas ilgums: 866 dienas) pacientu, kuri sasniedza MCyR, un 66% (95% TI: [55%–75%]) HML-HF pacientu, kuri sasniedza MMR, paredzamais atbildes reakcijas ilgums ir 24 mēneši.

**7. tabula. Iclusig efektivitāte akcelerācijas fāzes HML pacientiem ar zāļu rezistenci vai nepanesamību**

	HML akcelerācijas fāzē			HML blastu fāzē		
	Kopā (N=83)	Rezistence vai nepanesamība		Kopā (N=62)	Rezistence vai nepanesamība	
		R/N kohorta (N=65)	T315I kohorta (N=18)		R/N kohorta (N=38)	T315I kohorta (N=24)
<b>Hematoloģiskās atbildes reakcijas biežums</b>						
Nozīmīga <sup>a</sup> ( <i>MaHR</i> ) % (95% TI)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26 - 74)	31% (20 – 44)	32% (18 – 49)	29% (13 – 51)
Pilnīga <sup>b</sup> ( <i>CHR</i> ) % (95% TI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
<b>Nozīmīga citogēnētiskā atbildes reakcija<sup>c</sup></b> % (95% TI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<sup>a</sup> Primārais mērķa kritērijs HML-AF un HML-BF/Ph+ ALL pacientu kohortās bija <i>MaHR</i> , kas ietver pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju un leikozes simptomu trūkumu. <sup>b</sup> <i>CHR</i> : <i>WBC</i> ≤ iestādes <i>ULN</i> , <i>ANC</i> ≥1000/mm <sup>3</sup> , trombocīti ≥100 000/mm <sup>3</sup> , nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, blasti kaulu smadzenēs ≤5%, <5% mielocītu un metamielocītu perifērajās asinīs, <5% bazofilo leukocītu perifērajās asinīs, nav konstatēta ekstramedulāra atradne (ieskaitot hepatomegāliju vai splenomegāliju). <sup>c</sup> <i>MCyR</i> ietver pilnīgu (nav nosakāmas Ph+ šūnas) un daļēju (1% līdz 35% Ph+ šūnu) citogēnētisko atbildes reakciju.						

**8. tabula. Iclusig efektivitāte Ph+ ALL pacientiem ar zāļu rezistenci vai nepanesamību**

	Kopā (N=32)	Rezistence vai nepanesamība	
		R/N kohorta (N=10)	T315I kohorta (N=22)
<b>Hematoloģiskās atbildes reakcijas biežums</b>			
Nozīmīga <sup>a</sup> ( <i>MaHR</i> ) % (95% TI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Pilnīga <sup>b</sup> ( <i>CHR</i> ) % (95% TI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
<b>Nozīmīga citogēnētiskā atbildes reakcija<sup>c</sup></b> % (95% TI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
<sup>a</sup> Primārais mērķa kritērijs HML-AF un HML-BF/Ph+ ALL pacientu kohortās bija <i>MaHR</i> , kas ietver pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju un leikozes simptomu trūkumu. <sup>b</sup> <i>CHR</i> : <i>WBC</i> ≤ iestādes <i>ULN</i> , <i>ANC</i> ≥1000/mm <sup>3</sup> , trombocīti ≥100 000/mm <sup>3</sup> , nav blastu vai promielocītu perifērajās asinīs, blasti kaulu smadzenēs ≤5%, <5% mielocītu un metamielocītu perifērajās asinīs, <5% bazofilo leukocītu perifērajās asinīs, nav konstatēta ekstramedulāra atradne (ieskaitot hepatomegāliju vai splenomegāliju). <sup>c</sup> <i>MCyR</i> ietver pilnīgu (nav nosakāmas Ph+ šūnas) un daļēju (1% līdz 35% Ph+ šūnu) citogēnētisko atbildes reakciju.			

HML-AF, HML-BF un Ph+ ALL pacientiem mediānais laiks līdz *MaHR* sasniegšanai bija attiecīgi 21 diena (intervāls: no 12 līdz 176 dienām), 29 dienas (intervāls: no 12 līdz 113 dienām) un 20 dienas (intervāls: no 11 līdz 168 dienām). Aktualizētā ziņojuma brīdī, visus joprojām pētītos pacientus novērojot vismaz 27 mēnešus, mediānais *MaHR* ilgums HML-AF (mediānais ārstēšanas ilgums: 590 dienas), HML-BF (mediānais ārstēšanas ilgums: 89 dienas) un Ph+ ALL (mediānais ārstēšanas ilgums: 81 diena) pacientiem bija attiecīgi 13,1 mēneši (intervāls: no 1,2 līdz 35,8+ mēnešiem), 6,1 mēneši (intervāls: no 1,8 līdz 31,8+ mēnešiem) un 3,3 mēneši (intervāls: no 1,8 līdz 13,0 mēnešiem).

Visiem pacientiem II fāzes pētījumā devas intensitātes-drošuma attiecība liecināja par ievērojamu  $\geq 3$ . pakāpes nevēlamo blakusparādību (sirds mazspējas, arteriālas trombozes, hipertensijas, trombocitopēnijas, pankreatīta, neitropēnijas, izsitumu, ALAT līmeņa paaugstināšanās, ASAT līmeņa paaugstināšanās, lipāzes līmeņa paaugstināšanās, mielosupresijas) biežuma palielināšanos, lietojot vienu reizi dienā devas diapazonā no 15 līdz 45 mg.

Devas intensitātes-drošuma attiecības analīze II fāzes pētījumā atklāja, ka pēc kovarianču pielāgošanas vispārējā devas intensitāte ir nozīmīgi saistīta ar paaugstinātu asinsvadu oklūzijas risku ar izredžu attiecību aptuveni 1,6 katrai devas palielināšanai par 15 mg. Turklāt I fāzes pētījuma pacientu datu loģistiskās regresijas analīzes rezultāti liecina par saistību starp sistēmisko iedarbību (AUC) un arteriālās trombozes rašanos. Tādēļ devas samazināšanai būtu jāsamazina arī asinsvadu oklūzijas risks, taču analīzes dati liecina, ka, lietojot lielas devas, var būt "pārņemšanas efekts", kad pēc devas samazināšanas jāgaida vairāki mēneši līdz riska samazināšanai. Citas kovariācijas, kurām analīzē ir statistiski nozīmīga saistība ar asinsvadu oklūzijas risku, ir išēmija anamnēzē un vecums.

#### Devas samazināšana HML-HF pacientiem

II fāzes pētījumā devas samazināšanu ieteica pēc nevēlamām blakusparādībām, turklāt 2013. gada oktobrī šajā pētījumā tika ieviesti jauni ieteikumi par prospektīvu devas samazināšanu visiem HML-HF pacientiem bez nevēlamām blakusparādībām, lai samazinātu asinsvadu oklūzijas risku.

#### *Drošums*

II fāzes pētījumā 87 HML-HF pacienti sasniedza *MCyR*, lietojot 45 mg, un 45 HML-HF pacienti sasniedza *MCyR* pēc devas samazināšanas līdz 30 mg, galvenokārt nevēlamo blakusparādību dēļ. Asinsvadu oklūzija radās 44 no šiem 132 pacientiem. Lielākā daļa oklūzijas gadījumu notika, lietojot devu, kas ļāva pacientam sasniegt *MCyR*; pēc devas samazināšanas oklūzija radās retāk.

**9. tabula Pirmie asinsvadu oklūzijas gadījumi HML-HF pacientiem, kuri sasniedza *MCyR*, lietojot 45 mg vai 30 mg (dati līdz 2014. gada 7. aprīlim)**

	Pedējā lietotā deva līdz pirmajam asinsvadu oklūzijas gadījumam		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>Sasniegta <i>MCyR</i>, lietojot 45 mg (N=87)</b>	19	6	0
<b>Sasniegta <i>MCyR</i>, lietojot 30 mg (N=45)</b>	1	13	5

#### *Efektivitāte*

Pieejami II fāzes pētījuma preliminārie dati par atbildes reakcijas (*MCyR* un *MMR*) saglabāšanu visiem HML-HF pacientiem, kuriem jebkāda iemesla dēļ tika samazināta deva. 10. tabulā norādīti dati par pacientiem, kuri sasniedza *MCyR* un *MMR*, lietojot 45 mg; līdzīgi dati ir pieejami par pacientiem, kuri sasniedza *MCyR* un *MMR*, lietojot 30 mg.

Lielākajai daļai pacientu pēc devas samazināšanas izdevās saglabāt atbildes reakciju (*MCyR* un *MMR*) visu līdzšinējo novērošanas periodu. Vairumam pacientu, kuriem galu galā devu samazināja līdz 15 mg, sākotnēji deva tika samazināta līdz 30 mg. Daļai pacientu deva netika samazināta, pamatojoties uz individuālā ieguvuma-riska novērtējumu.

Lai sniegtu oficiālus ieteikumus par devas maiņu kā riska mazināšanas stratēģiju, ja nav nevēlamu blakusparādību, nepieciešami papildu dati par atbildes reakcijas saglabāšanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

**10. tabula Atbildes reakcijas saglabāšana HML-HF pacientiem, kuri sasniedza *MCyR* vai *MMR*, lietojot 45 mg (dati līdz 2014. gada 7. aprīlim)**

	Sasniegta <i>MCyR</i> , lietojot 45 mg (N=87)		Sasniegta <i>MMR</i> , lietojot 45 mg (N=63)	
	Pacientu skaits	Saglabāta <i>MCyR</i>	Pacientu skaits	Saglabāta <i>MMR</i>
<b>Deva netika samazināta</b>	23	18 (78%)	18	11 (61%)
<b>Devas samazināšana tikai līdz 30 mg</b>	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 dienas samazināšana līdz 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 dienas samazināšana līdz 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 dienas samazināšana līdz 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
<b>Jebkura devas samazināšana līdz 15 mg</b>	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 dienas samazināšana līdz 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 dienas samazināšana līdz 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 dienas samazināšana līdz 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Iclusig pretleikēmiskā iedarbība tika novērtēta arī I fāzes devu palielināšanas pētījumā, kurā piedalījās 65 HML un Ph+ ALL pacienti; pētījums joprojām turpinās. No 43 HML-HF pacientiem 31 sasniedza *MCyR* ar mediāno novērošanas periodu 25,3 mēneši (intervāls: no 1,7 līdz 38,4 mēnešiem). Ziņojuma brīdī 25 HML-HF pacientiem bija sasniegta *MCyR* (mediānais *MCyR* ilgums nebija sasniegts).

#### Sirds elektrofizioloģija

QT intervāla pagarināšanās potenciāls tika novērtēts 39 leikozes slimniekiem, lietojot 30 mg, 45 mg vai 60 mg Iclusig vienu reizi dienā. Tika veiktas atkārtotas elektrokardiogrammas (trīs reizes) izejas stāvoklī un līdzsvara stāvoklī, lai novērtētu ponatiniba ietekmi uz QT intervālu. Pētījuma laikā netika konstatētas klīniski nozīmīgas vidējā QTc intervāla pārmaiņas (t.i., > 20 ms) salīdzinājumā ar izejas stāvokli. Turklāt farmakokinētiskie-farmakodinamiskie modeļi neuzrāda saistību starp zāļu iedarbības laiku un ietekmi un vidējās aprēķinātās QTcF pārmaiņas 60 mg lietotājiem pēc  $C_{max}$  sasniegšanas bija -6,4 ms (augšējā ticamības robeža -0,9 ms).

#### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Iclusig lietošanu bērniem no dzimšanas līdz 1 gada vecumam HML un Ph+ ALL gadījumā. Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Iclusig lietošanu bērniem no 1 līdz 18 gadu vecumam HML un Ph+ ALL gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Ponatiniba maksimālā koncentrācija tiek sasniegta aptuveni 4 stundas pēc perorālas zāļu lietošanas. Klīniski nozīmīgu ponatiniba devu intervālā (no 15 mg līdz 60 mg) novēroja devai proporcionālu  $C_{max}$  un  $AUC$  palielināšanos. Lietojot 45 mg ponatiniba vienu reizi dienā  $C_{max}$  un  $AUC_{(0-\tau)}$  ģeometriskās vidējās (CV%) vērtības līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi 77 ng/ml (50%) un 1296 ng•hr/ml (48%). Pēc augsta vai zema tauku satura malģītes ponatiniba iedarbības laiks plazmā ( $C_{max}$  un  $AUC$ ) neatšķīrās no zāļu iedarbības tukšā dūšā. Iclusig var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Lietojot Iclusig vienlaicīgi ar spēcīgu kuņģa skābes sekrēcijas inhibitoru, ponatiniba  $C_{max}$  nedaudz samazinājās, nesamazinoties  $AUC_{0-\infty}$ .

### Izkliede

Ponatinibam ir raksturīga spēcīga piesaiste (>99%) plazmas olbaltumvielām *in vitro*. Ponatiniba asins/plazmas koncentrāciju attiecība ir 0,96. Lietojot ponatinibu vienlaicīgi ar ibuprofēnu, nifedipīnu, propranololu, salicilskābi vai varfarīnu, tas netiek aizstāts. Lietojot 45 mg ponatiniba vienu reizi dienā, teorētiskā līdzsvara stāvokļa izkliedes tilpuma ģeometriskā vidējā (CV%) vērtība ir 1101 l (94%), kas norāda uz plašu ponatiniba izkliedi ekstravaskulārajā telpā. *In vitro* pētījumi liecina, ka ponatinibs ir vājš P-gp un krūts vēža rezistences proteīna BCRP substrāts vai arī tam nav substrāta īpašību. Ponatinibs nav cilvēka organiskos anjonus transportējošo polipeptīdu OATP1B1, OATP1B3 un organisko katjonu transportiera OCT-1 substrāts.

### Biotransformācija

Ponatinibs tiek metabolizēts par neaktīvu karbonskābi ar esterāžu un/vai amidāžu palīdzību un par N-desmetil metabolītu (ar CYP3A4 starpniecību), kas ir 4 reizes neaktīvāks par ponatinibu. Karbonskābe un N-desmetil metabolīts sastāda attiecīgi 58% un 2% no cirkulējošā ponatiniba apjoma.

Serumā *in vitro* apstākļos ponatinibs terapeitiskā koncentrācijā neinhibēja OATP1B1 vai OATP1B3, OCT1 vai OCT2, organisko anjonu transportierus OAT1 vai OAT3 vai žults sāļu eksporta sūkni (*bile salt export pump, BSEP*). Šī iemesla dēļ nav sagaidāma klīniska zāļu mijiedarbība, kuras pamatā būtu ponatiniba mediēta šo transportieru substrātu inhibīcija. *In vitro* pētījumi liecina, ka nav sagaidāma klīniska zāļu mijiedarbība, kuras pamatā būtu ponatiniba mediēta CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A vai CYP2D6 substrātu metabolisma inhibīcija.

*In vitro* pētījums cilvēka hepatocītos neliecināja par klīnisku zāļu mijiedarbību, kuras pamatā būtu ponatiniba mediēta CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A substrātu metabolisma indukcija.

### Eliminācija

Pēc vienas un vairākām Iclusig 45 mg devām ponatiniba terminālais eliminācijas pusperiods bija 22 stundas, un līdzsvara stāvokļa apstākļi parasti tika sasniegti 1 nedēļā nepārtrauktas lietošanas laikā. Lietojot zāles vienu reizi dienā, ponatiniba iedarbības laiks plazmā palielinājās apmēram 1,5 reizes periodā no pirmās devas saņemšanas līdz līdzsvara stāvokļa sasniegšanai. Kaut arī nepārtrauktas lietošanas laikā ponatiniba iedarbības laiks plazmā palielinājās līdz līdzsvara stāvokļa līmenim, populācijas farmakokinētiskā analīze paredz ierobežotu šķietamā perorālā klīrensa palielināšanos pirmajās divās nepārtrauktas lietošanas nedēļās, ko neuzskata par klīniski nozīmīgu. Ponatinibs galvenokārt tiek izvadīts ar fēcēm. Pēc vienreizējas perorāli lietotas [<sup>14</sup>C]-iezīmētas ponatiniba devas aptuveni 87% radioaktīvā izotopa konstatēja fēcēs un aptuveni 5% - urīnā. Ponatinibs neizmainītā veidā bija attiecīgi 24% un <1% no zāļu devas fēcēs un urīnā, bet pārējā daļa bija metabolīti.

### Nieru darbības traucējumi

Iclusig lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta. Kaut arī renālā ekskrecija nav nozīmīgākais ponatiniba eliminācijas ceļš, nav skaidrības par iespējamo mēreni vai smagi izteiktu nieru darbības traucējumu ietekmi uz zāļu izvadi caur aknām (skatīt 4.2 apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidējiem un smagiem aknu darbības traucējumiem un veseliem brīvprātīgajiem ar normālu aknu darbību nozīmēja vienreizēju 30 mg ponatiniba devu. Ponatiniba  $C_{max}$  pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem un veseliem brīvprātīgajiem ar normālu aknu darbību. Pacientiem ar vidējiem un smagiem aknu darbības traucējumiem ponatiniba  $C_{max}$  un  $AUC_{0-\infty}$  vērtības bija zemākas, un ponatiniba eliminācijas pusperiods plazmā bija ilgāks pacientiem ar viegliem, vidējiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, taču klīniski nozīmīgas atšķirības, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem ar normālu aknu darbību, netika atklātas.

Salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem ar normālu aknu darbību, pacientiem ar dažādu aknu darbības traucējumu pakāpi netika atklātas ievērojamas ponatiniba farmakokinētikas atšķirības. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešams samazināt Iclusig sākuma devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### Iekšējo faktoru ietekme uz ponatiniba farmakokinētiku

Nav veikti specifiski pētījumi par dzimuma, vecuma, rases un ķermeņa svara ietekmi uz ponatiniba farmakokinētiku. Integrētā populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka pacienta vecums var korelē ar ponatiniba šķietamā perorālā klīrensa (CL/F) mainību. Dzimumam, rasei un ķermeņa svaram nebija prognostiskās vērtības, izskaidrojot ponatiniba farmakokinētikas mainību dažādiem cilvēkiem.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Iclusig terapija novērtēta pētījumos par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un fototoksicitāti.

Ponatinibs neuzrādīja genotoksicitāti standarta *in vitro* un *in vivo* sistēmās.

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir aprakstītas tālāk.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām un makaka sugas pērtiņiem novēroja limfātiskās sistēmas nomākumu. Šī iedarbība bija atgriezeniska pēc terapijas pārtraukšanas.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām novēroja hiper-/hipoplastiskas hondrocītu pārmaiņas kaulu augšanas zonās.

Ilgstoša zāļu lietošana žurkām izraisīja iekaisīgas pārmaiņas prepūcija un klitora dziedzeros ar neitrofilo leukocītu, monocītu, eozinofilo leukocītu un fibrinogēna līmeņa paaugstināšanos.

Toksicitātes pētījumos makaka sugas pērtiņiem novēroja ādas pārmaiņas - kreveles, hiperkeratozi un eritēmu. Toksicitātes pētījumos žurkām novēroja sausu ādu un ādas lobīšanos.

Pētījumos ar žurkām, lietojot ponatinibu 5 un 10 mg/kg devā, novēroja difūzu radzenes tūsku ar neitrofilo šūnu infiltrāciju un hiperplastiskām pārmaiņām acs lēcas epitēlijā, kas liecina par vieglu fototoksisku reakciju.

Pētījumos ar makaka sugas pērtiņiem atsevišķiem dzīvniekiem konstatēja sistoliskus sirds trokšņus bez makroskopiskas vai mikroskopiskas atradnes, lietojot ponatinibu 5 un 45 mg/kg devā vienas devas toksicitātes pētījumā un 1, 2,5 un 5 mg/kg devās 4 nedēļas ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā. Šīs atradnes klīniskā nozīme nav zināma.

Četras nedēļas ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā makaka sugas pērtiņiem novēroja vairogdziedzera folikulāro atrofiju ar lielākoties pazeminātu T3 līmeni un tieksmi uz paaugstinātu TSH līmeni.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos makaka pērtiņiem konstatēja ar ponatiniba lietošanu saistītas mikroskopiskas izmaiņas olnīcās (pastiprinātu folikulāro atrēziju) un sēkliniekos (minimālu dzimumšūnu deģenerāciju), saņemot zāles 5 mg/kg devā.

Pētījumos par farmakoloģisko drošību ponatinibs 3, 10 un 30 mg/kg devā izraisīja žurkām pastiprinātu urīna izdali un elektrolītu izdali, kā arī pavājināja kuņģa iztukšošanos.

Pētījumos ar žurkām, lietojot mātītēm toksiskas devas, novēroja toksisku ietekmi uz embriju/augli, kas izpaudās ar pēcimplantācijas abortu, samazinātu augļa svaru un multipliem mīksto audu un skeleta bojājumiem. Multipli augļa mīksto audu un skeleta bojājumi tika novēroti arī pēc mātītēm netoksisku devu lietošanas.

Ārstēšanas posmos pirms atšķiršanas un agrīni pēc atšķiršanas no mātes juvenilām žurkām, kas ārstētas ar devu 3 mg/kg/dienā, novēroja mirstību, kas saistīta ar iekaisuma ietekmi un ķermeņa

masas palielināšanās samazināšanos, lietojot devas 0,75, 1,5 un 3 mg/kg/dienā. Juvenīlās toksicitātes pētījuma ponatinibs nelabvēlīgi neietekmēja svarīgus attīstības rādītājus.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrija cietes glikolāts

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

#### Tabletes apvalks

Talks

Makrogols 4000

Poli(vinilspirts)

Titāna dioksīds (E171)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Pudele satur vienu noslēgtu trauciņu ar molekulārā sieta desikantu. Uzglabāt trauciņu pudelē.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar uzskrūvējamiem vāciņiem, kas satur 30 vai 90 apvalkotās tabletes un vienu plastmasas trauciņu ar molekulārā sieta desikantu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

#### Likvidēšana:

nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

#### Norādījumi par rīkošanos:

pacientus jābrīdina, ka nedrīkst norīt desikanta trauciņu, kas atrodas pudelē.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

ARIAD Pharma Ltd.

Riverbridge House



Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Lielbritānija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. gada 1. jūlijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

Atjaunotais RPP jāiesniedz līdz 2014. gada 24. novembrim.

### **• Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar valsts kompetento institūciju par izglītojošās programmas formātu un saturu, tai skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību, kā arī jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir nodrošināt informāciju, kas palīdzēs apzināt terapijas saņemšanai piemērotos pacientus, izprast drošu ponatinība lietošanu, risku pacientiem un nozīmīgas nevēlamās blakusparādības, kurām ir ieteicama uzraudzība un devas pielāgošana.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā ICLUSIG nonāk tirdzniecībā, visi ārsti, kuri plāno izrakstīt ICLUSIG, varētu saņemt Veselības aprūpes speciālista brošūru.

Veselības aprūpes speciālista brošūras galvenie temati ir šādi:

- riska novērtēšanas svarīgums pirms ponatiniba terapijas uzsākšanas;
  - pieejamie dati par saistību starp devām un asinsvadu oklūziju. Faktori, kas jāņem vērā, apsverot devas samazināšanu *MCyR* sasniegušiem HML-HF pacientiem bez nevēlamām blakusparādībām. Ieteikums rūpīgi uzraudzīt atbildes reakciju, ja deva ir samazināta;
  - ieteikums apsvērt ponatiniba pārtraukšanu, ja 3 mēnešus (90 dienas) pēc lietošanas uzsākšanas nav novērota pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija;
  - informācija par svarīgām nevēlamām blakusparādībām, kurām ieteicama uzraudzība un/vai devas pielāgošana, kā norādīts zāļu aprakstā: pankreatīts, paaugstināts amilāzes un lipāzes līmenis, mielosupresija, izmaiņas aknu funkcionālos testos, asiņošana, sirds mazspēja/kreisā kambara disfunkcija, asinsvadu oklūzija un hipertensija;
  - norādījumi par nevēlamo blakusparādību ārstēšanu, pamatojoties uz uzraudzību un devas pielāgošanu vai terapijas izbeigšanu.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai noteiktu optimālo Iclusig sākuma devu un raksturotu Iclusig drošumu un efektivitāti pēc devu samazināšanas <i>MCyR</i> sasniegušiem HML-HF pacientiem, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic un jāiesniedz devas diapazona noteikšanas pētījuma rezultāti.	2019. gada jūnijs

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTES UN PUDELES MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Iclusig 15 mg apvalkotās tabletes  
Ponatinib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg ponatiniba (hidrohlorīda veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 tabletes  
180 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**Kastīte:**  
Nenorīt desikanta trauciņu, kas atrodas pudelē.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/839/001                      60 apvalkotās tabletes  
EU/1/13/839/002                      180 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**Kastīte:**  
Iclusig 15 mg



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
KASTĪTES UN PUDELES MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Iclusig 45 mg apvalkotās tabletes  
Ponatinib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 45 mg ponatiniba (hidrohlorīda veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 tabletes  
90 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**Kastīte:**  
Nenorīt desikanta trauciņu, kas atrodas pudelē.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/839/003	30 apvalkotās tabletes
EU/1/13/839/004	90 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**Kastīte:**  
Iclusig 45 mg

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Iclusig 15 mg apvalkotās tabletes**

**Iclusig 45 mg apvalkotās tabletes**

Ponatinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Iclusig un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Iclusig lietošanas
3. Kā lietot Iclusig
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Iclusig
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Iclusig un kādam nolūkam tās lieto**

Iclusig **lieto** pieaugušo ārstēšanai tālāk norādīto **leikozes** veidu gadījumā, ja iepriekšējā ārstēšana vairs nav efektīva vai konstatētas noteiktas ģenētiskas pārmaiņas (T315I mutācija):

- hroniska mieloleikoze (HML): asins vēzis ar pārmērīgi lielu patoloģiski izmainītu leukocītu skaitu asinīs un kaulu smadzenēs (kur notiek asins šūnu veidošanās);
- Filadelfijas hromosomas pozitīva akūta limfoleikoze (Ph+ ALL): leikozes veids ar pārmērīgi lielu nenobriedušu leukocītu skaitu asinīs un asins šūnas veidojošās kaulu smadzenēs. Šāda veida leikozes gadījumā daļā DNS (ģenētiskais materiāls) ir notikusi pārkārtošanās, kas izveidojusi neparastu hromosomu, Filadelfijas hromosomu.

Iclusig pieder zāļu grupai, ko sauc par tirozīnkināzes inhibitoriem. Pacienti ar HML un Ph+ ALL pārmaiņas DNS izraisa signālu, kas organismam liek ražot patoloģiskas baltās asins šūnas. Iclusig bloķē šo signālu, tādējādi pārtraucot šo šūnu ražošanu.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Iclusig lietošanas**

**Nelietojiet Iclusig šādos gadījumos:**

- ja Jums ir **alerģija** pret ponatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Iclusig lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- aknu vai aizkuņģa dziedzera saslimšana vai nieru darbības traucējumi. Iespējams, Jūsu ārsts vēlēšies veikt papildu piesardzības pasākumus;
- pārmērīga alkohola lietošana pagātnē;
- pirms tam bijusi sirdslēkme vai insults;

- agrāk bijusi asins recekļu veidošanās asinsvados;
- sirdsdarbības traucējumi, tajā skaitā sirds mazspēja, neregulāra sirdsdarbība un QT intervāla pagarināšanās;
- paaugstināts asinsspiediens;
- agrāk bijuši ar asiņošanu saistīti traucējumi.

Jūsu ārsts veiks:

- sirdsdarbības, artēriju un vēnu stāvokļa novērtējumu;
- pilnu asins ainu  
Pirmo 3 ārstēšanas mēnešu laikā šo analīzi atkārtos ik pēc 2 nedēļām pēc terapijas uzsākšanas. Vēlāk tā tiks veikta ik mēnesi vai pēc ārsta norādījumiem;
- analīzi lipāzes (seruma olbaltumvielas) līmeņa noteikšanai.  
Pirmo 2 ārstēšanas mēnešu laikā lipāzes līmenis serumā tiks noteikts ik pēc 2 nedēļām, vēlāk periodiski. Paaugstināta lipāzes līmeņa gadījumā var būt nepieciešams ārstēšanas pārtraukums vai devas samazināšana;
- aknu testus.  
Periodiski tiks veikti aknu funkcionālie testi pēc Jūsu ārsta norādījumiem.

## Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 18 gadiem, jo dati par lietošanu bērniem nav pieejami.

## Citas zāles un Iclusig

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Šādu zāļu lietošana var ietekmēt Iclusig un otrādi:

- **ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols:** zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai;
- **indinavirs, nelfinavirs, ritonavirs, sakvinavirs:** zāles HIV infekcijas ārstēšanai;
- **klaritromicīns, telitromicīns, troleandomicīns:** zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- **nefazodons:** zāles depresijas ārstēšanai;
- **asinszāle:** augu izcelsmes līdzeklis depresijas ārstēšanai;
- **karbamazepīns:** zāles epilepsijas, eiforisku/depresīvu stāvokļu un noteiktu sāpju ārstēšanai;
- **fenobarbitāls, fenitoīns:** zāles epilepsijas ārstēšanai;
- **rifabutināns, rifampicīns:** zāles tuberkulozes un citu noteiktu infekciju ārstēšanai;
- **digoksīns:** zāles sirds mazspējas ārstēšanai;
- **dabigatrāns:** zāles asins recekļu veidošanās novēršanai;
- **kolhicīns:** zāles podagras paasinājuma ārstēšanai;
- **pravastatīns, rosuvastatīns:** zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- **metotreksāts:** zāles smaga locītavu iekaisuma (reimatoīdais artrīts), vēža un psoriāzes ārstēšanai;
- **sulfasalazīns:** zāles smagu iekaisīgu zarnu slimību un reimatoīdā artrīta ārstēšanai.

## Iclusig kopā ar uzturu un dzērienu

Izvairieties no produktiem, kas satur greipfrūtus, piemēram greipfrūtu sulas.

## Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Kontracepcijas ieteikumi vīriešiem un sievietēm**  
**Sievietēm** reproduktīvā vecumā nepieciešams izvairīties no grūtniecības Iclusig lietošanas laikā.  
**Vīriešiem** Iclusig lietošanas laikā nav ieteicams kļūt par bērna tēvu. Ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecības laikā Iclusig lietošana pieļaujama **tikai tad, ja ārsts uzskata to par absolūti nepieciešamu**, jo pastāv potenciāls risks nedzimušajam bērnam.

- **Barošana ar krūti**

Pārtrauciet bērna barošana ar krūti Iclusig terapijas laikā. Nav zināms, vai Iclusig izdalās krūts pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jums jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jo Iclusig lietošana pacientiem var izraisīt redzes traucējumus, reiboni, miegainību un nogurumu.

### **Iclusig satur laktozi**

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir piena cukura (laktozes) nepanesamība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Iclusig**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Iclusig terapija jānozīmē ārstam ar pieredzi leikozes ārstēšanā.

Iclusig ir pieejamas kā:

- 45 mg apvalkotā tablete ieteicamajai devai;
- 15 mg apvalkotā tablete devas pielāgošanai.

**Ieteicamā sākuma deva ir** viena 45 mg apvalkotā tablete vienu reizi dienā

**Jūsu ārsts var samazināt** devu vai likt uz laiku pārtraukt Iclusig lietošanu, ja:

- samazinās neitrofilo leikocītu (īpaša veida balto asins šūnu) skaits;
- samazinās trombocītu skaits;
- rodas nopietnas blakusparādības, kas nav saistītas ar pārmaiņām asins ainā:
  - aizkuņģa dziedzera iekaisums;
  - paaugstināts olbaltumvielu, lipāzes vai amilāzes, līmenis serumā;
- Jums rodas sirds darbības vai asinsvadu sistēmas traucējumi.

Pēc blakusparādību novēršanas vai kontroles var atsākt Iclusig lietošanu tādā pašā vai mazākā devā. Jūsu ārsts var regulāri novērtēt Jūsu atbildes reakciju uz ārstēšanu.

### **Lietošanas veids**

Norijiet tabletes veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Nesasmalciniet un nešķīdiniet tabletes.

Nenorīt desikanta trauciņu, kas atrodas pudelē.

### **Lietošanas ilgums**

Pārlicinieties, ka lietojat Iclusig katru dienu tik ilgi, cik nozīmēts. Šī ir ilgstoša ārstēšana.

### **Ja esat lietojis Iclusig vairāk nekā noteikts**

Ja tas notiek, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

## **Ja esat aizmirsis lietot Iclusig**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

## **Ja pārtraucat lietot Iclusig**

Nepārtrauciet lietot Iclusig bez ārsta atļaujas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem vecākiem par 65 gadiem ir lielāks blakusparādību risks.

### **Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja novērojat šādas nopietnas blakusparādības.**

Ja asins analīžu rezultātos ir novirzes, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

#### **Nopietnas blakusparādības (bieži: novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 100):**

- aizkuņģa dziedzera iekaisums. Aizkuņģa dziedzera iekaisuma gadījumā nekavējoties informējiet ārstu. Tā simptomi ir stipras sāpes vēderā un mugurā;
- drudzis, bieži kopā ar citām infekcijas pazīmēm, kas saistītas ar samazinātu balto asins šūnu skaitu;
- sirdslēkme;
- izmaiņas asins analīzēs:
  - samazināts sarkano asins šūnu skaits (simptomi var būt vājums, reibonis, nogurums);
  - samazināts trombocītu skaits (simptomi var būt pastiprināta nosliece uz asiņošanu vai zilumu veidošanos);
  - samazināts noteikta veida balto asins šūnu jeb neitrofilo leukocītu skaits (simptomi var būt: pastiprināta tendence iegūt infekcijas);
  - paaugstināts olbaltumvielas lipāzes līmenis serumā;
- sirds ritma traucējumi, patoloģisks pulss;
- sirds mazspēja (simptomi var būt vājums, nogurums, pietūkušas kājas);
- apgrūtināta elpošana;
- caureja;
- asins receklis dziļajās vēnās, pēkšņa vēnas nosprostošanās, asins receklis plaušu asinsvadā (simptomi var būt: karstuma viļņi, pietvīkums, sejas apsārtums, apgrūtināta elpošana)
- insults (simptomi var būt apgrūtināta runāšana vai pārvietošanās, miegainība, migrēna, neparastas sajūtas);
- asinsrites traucējumi (simptomi var būt sāpes kājās vai rokās, ekstremitāšu aukstums);
- pastiprināta nosliece uz asiņošanu vai zilumu veidošanos.

**Citas** iespējamās blakusparādības norādītas zemāk pēc biežuma.

#### **Ļoti bieži sastopamās blakusparādības (novēro biežāk nekā 1 no 10 lietotājiem):**

- augšējo elpceļu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- bezmiegs;
- galvassāpes, reibonis;
- paaugstināts asinsspiediens;
- klepus;
- caureja, vemšana, aizcietējums, slikta dūša;
- paaugstināts šādu aknu enzīmu līmenis asinīs:

- alanīnaminotransferāze,
- aspartātamīnotransferāze;
- izsitumi, sausa āda;
- sāpes kaulos, locītavās, mugurā, rokās vai kājās, muskuļu spazmas;
- nogurums, šķidruma uzkrāšanās rokās un/vai kājās, sāpes.

**Bieži sastopamās blakusparādības (novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 100):**

- plaušu infekcija, asins infekcija, matu folikulu iekaisums;
- šķidruma uzkrāšanās;
- dehidratācija;
- pazemināts kalcija, fosfātu vai kālija līmenis asinīs;
- paaugstināts glikozes vai urīnskābes līmenis asinīs, paaugstināts tauku, triglicerīdu, līmenis asinīs;
- svāra zudums;
- mini insults, smadzeņu infarkts;
- nervu bojājumi rokās un/vai kājās (kas bieži izsauc plaukstu un pēdu nejutīgumu un sāpes);
- letarģija, migrēna;
- pastiprināta vai pavājināta jušana, neparastas sajūtas, piemēram, durstīšana, tirpšana un nieze;
- neskaidra redze, sausās acs sindroms;
- plakstiņu vai audu ap acīm tūska šķidruma aiztures dēļ;
- nepatīkams spiediens, pilnuma sajūta, spiediena vai sāpju sajūta krūškurvja centrālajā daļā (stenokardija);
- sirdsklauves;
- sāpes vienā vai abās kājās, ejot vai fiziskas slodzes laikā, kas izzūd pēc dažām minūtēm miera stāvoklī;
- karstuma viļņi, pietvīkums;
- šķidruma uzkrāšanās krūškurvī (var izraisīt apgrūtinātu elpošanu), deguna asiņošana, apgrūtināta skaņu izruna, plaušu hipertensija;
- paaugstināts aknu un aizkuņģa dziedzera enzīmu līmenis asinīs:
  - amilāze,
  - sārmainā fosfatāze,
  - gammaglutamīltransferāze;
- grēmas, ko izraisa kuņģa sulas atvilknis, mutes dobuma iekaisums, vēdera uzpūšanās vai diskomforts vai gremošanas traucējumi, sausums mutē;
- paaugstināts bilirubīna, dzeltenas krāsas asins pigmenta sabrukšanas produkta, līmenis asinīs;
- sāpes muskuļos, skeleta sistēmā, kaklā vai krūškurvī;
- ādas izsitumi, nieze, ādas lobīšanās, apsārtums, zilumu veidošanās, sāpīga āda, matu izkrišana;
- audu pietūkums sejā, ko izraisa pārmērīgs šķidruma daudzums;
- svīšana naktī, pastiprināta svīšana;
- sāpes krūškurvī, kas nav saistībā ar sirdi;
- nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju;
- drebuļi, gripai līdzīgi simptomi.

**Retāk sastopamās blakusparādības (novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 1000):**

- vielmaiņas traucējumi, ko izraisa sabrūkošo vēža šūnu sadalīšanās produkti;
- smadzeņu artēriju sašaurināšanās;
- acs asinsvadu nosprostošanās, redzes traucējumi;
- sirds darbības traucējumi, sirds muskuļa asinsvadu bojājumi, sāpes krūšu kurvja kreisajā pusē, kreisā sirds kambara darbības traucējumi;
- asinsvadu sašaurināšanās, pavājināta asinsrite;
- liesas asinsrites traucējumi;
- kuņģa asiņošana (simptomi var būt sāpes kuņģī, asins atvemšana);
- aknu bojājumi, dzelte (simptomi var būt dzeltena āda un acis).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām



arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Iclusig

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles marķējuma un kastītes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Pudele satur vienu noslēgtu plastmasas trauciņu ar molekulārā sieta desikantu. Uzglabāt trauciņu pudelē. Nenorīt desikanta trauciņu.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Iclusig satur

- Aktīvā viela ir ponatinibs.  
Katra 15 mg apvalkotā tablete satur 15 mg (ponatiniba hidrohlorīda veidā).  
Katra 45 mg apvalkotā tablete satur 45 mg (ponatiniba hidrohlorīda veidā).
- Citas sastāvdaļas laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts, silīcija dioksīds (koloidālais bezūdens), magnija stearāts, talks, makrogols 4000, polivinilspirts, titāna dioksīds (E171).

### Iclusig ārējais izskats un iepakojums

Iclusig apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas un noapaļotas augšdaļā un apakšdaļā.

Iclusig 15 mg apvalkotās tabletes ir aptuveni 6 mm diametrā ar iespiestu „A5” vienā pusē.

Iclusig 45 mg apvalkotās tabletes ir aptuveni 9 mm diametrā ar iespiestu „AP4” vienā pusē.

Iclusig ir pieejams plastmasas pudelēs, kas katra satur vienu trauciņu ar molekulārā sieta desikantu.

Pudeles ir iepakotas kartona kastītēs.

Iclusig 15 mg pudeles satur 60 vai 180 apvalkotās tabletes.

Iclusig 45 mg pudeles satur 30 vai 90 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.