

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iclusig 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Iclusig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Iclusig 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iclusig 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg laktoosmonohüdraati.

Iclusig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg ponatiniibi (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg laktoosmonohüdraati.

Iclusig 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Iclusig 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge kaksikkumer ümmargune, ligikaudu 6 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "A5".

Iclusig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge kaksikkumer ümmargune, ligikaudu 8 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "C7".

Iclusig 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge kaksikkumer ümmargune, ligikaudu 9 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "AP4".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Iclusig on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel on

- kroonilises, aktseleratsiooni- või blastses faasis krooniline müeloidne leukeemia (KML) ja resistentsus dasatiniibi või nilotiniibi suhtes; kellel on dasatiniibi või nilotiniibi talumatus ja kellele on edasine ravi imatiniibiga kliiniliselt sobimatu; või kellel on T315I-mutatsioon;

- Philadelphia-kromosoom-positiivne äge lümfoblastne leukeemia (Ph+ALL) ja dasatiniibi suhtes resistentsus; kellel on dasatiniibi talumatus ja kellele on edasine ravi imatiniibiga kliiniliselt sobimatu; või kellel on T315I-mutatsioon.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

Annustamine

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

Patsiente tuleb jälgida ravivastuse suhtes vastavalt ravijuhenditele.

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

Arterite sulguse nähtude risk on tõenäoliselt annusega seotud. Olulise tsütogeneetilise ravivastuse saavutanud kroonilises faasis KML-iga patsientidel tuleb kaaluda Iclusig'i annuse vähendamist 15 mg-ni, võttes patsiendi individuaalsel hindamisel arvesse järgmisi tegureid: südame-veresoonkonnaga seotud risk, ponatiniibi ravi kõrvaltoimed, ravivastuse saavutamiseni kulunud aeg ning BCR-ABL transkriptide tasemed (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Annuse vähendamisel on soovitatav ravivastust hoolikalt jälgida. Patsientidel, kellel puudub ravivastus Iclusig'i annusele, võib annust suurendada varem talutava annuseni 30 mg või 45 mg suukaudselt üks kord ööpäevas.

Toksilisuste ravi

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

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

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

Müelosupressioon

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

Tabel 1 Annuse muutmine müelosupressiooni korral

ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /l) või trombotsüütide arv < 50 x 10 ⁹ /l)	Esmakordsel tekkimisel: • Iclusig'i ravi tuleb katkestada ja jätkata sama annusega, kui ANC on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv on $\geq 75 \times 10^9/l$
	Taastekkimine annusega 45 mg: • Iclusig'i ravi tuleb katkestada ja jätkata 30 mg annusega, kui ANC on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv on $\geq 75 \times 10^9/l$
	Taastekkimine annusega 30 mg: • Iclusig'i ravi tuleb katkestada ja jätkata 15 mg annusega, kui ANC on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv on $\geq 75 \times 10^9/l$
*ANC = neutrofiilide absoluutarv	

Arterite sulgus ja veenide trombemboolia

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

Hüpertensioon võib arteri sulguse nähtude riski suurendada. Kui hüpertensioon ei allu ravile, tuleb ravi Iclusigiga ajutiselt katkestada.

Pankreatiit

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

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

2. astme pankreatiit ja/või asümptomaatiline lipaasi/amülaasi taseme tõus	Iclusig'i kasutamist tuleb jätkata sama annusega
Ainult 3. või 4. astme asümptomaatiline lipaasi/amülaasi taseme tõus (> 2,0 x IULN*)	Kasutades annust 45 mg: • Iclusig'i kasutamine tuleb katkestada ja jätkata annusega 30 mg pärast $\leq 1.$ astme (< 1,5 x IULN) saavutamist Tekkimine annusega 30 mg: • Iclusig'i kasutamine tuleb katkestada ja jätkata annusega 15 mg pärast $\leq 1.$ astme (< 1,5 x IULN) saavutamist Tekkimine annusega 15 mg: • tuleb kaaluda Iclusig-ravi lõpetamist
3. astme pankreatiit	Tekkimine annusega 45 mg: • Iclusig'i kasutamine tuleb katkestada ja jätkata annusega 30 mg pärast < 2. astme saavutamist Tekkimine annusega 30 mg: • Iclusig'i kasutamine tuleb katkestada ja jätkata annusega 15 mg pärast < 2. astme saavutamist Tekkimine annusega 15 mg: • tuleb kaaluda Iclusig-ravi lõpetamist
4. astme pankreatiit	Iclusig-ravi tuleb lõpetada
*IULN = normi ülempiir raviasutuses	

Hepatotoksilisus

Võib osutada vajalikuks annust muuta või kohandada, nagu tabelis 3 kirjeldatud.

Tabel 3 Soovitatav annuse kohandamine hepatotoksilisuse korral

Maksa transaminaaside taseme tõus $> 3 \times$ normi ülempiirist* Püsiv 2. aste (kauem kui 7 päeva) 3. või kõrgem aste	Tekkimine annusega 45 mg: - Iclusig'i kasutamine tuleb katkestada ja jälgida maksafunktsiooni - tuleb jätkata Iclusig'i annusega 30 mg pärast taastumist $\leq 1.$ astmel ($< 3 \times$ normi ülempiirist) või ravieelsel tasemel Tekkimine annusega 30 mg: - Iclusig'i kasutamine tuleb katkestada ja jätkata annusega 15 mg pärast taastumist $\leq 1.$ astmel ($< 3 \times$ normi ülempiirist) või ravieelsel tasemel Tekkimine annusega 15 mg: - Iclusig'i kasutamine tuleb lõpetada
ASAT-i või ALAT-i taseme tõus $\geq 3 \times$ normi ülempiirist samaaegselt bilirubiinitaseme tõusuga $> 2 \times$ normi ülempiirist ja aluselise fosfataasi taseme tõusuga $< 2 \times$ normi ülempiirist	Iclusig'i kasutamine tuleb lõpetada

*ULN = laboratoorne normi ülempiir

Eakad patsiendid

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

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib kasutada soovitatavat algannust. Iclusig'i manustamisel maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Lapsed

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

Manustamisviis

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Olulised kõrvaltoimed

Müelosupressioon

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

Arterite sulgus

Iclusig'iga ravitavatel patsientidel on esinenud arterite sulgust, sealhulgas surmaga lõppeva müokardiinfarkti juhtumeid, insulti, reetina arterite sulgust, millega mõnel juhul kaasnes püsiv nägemise halvenemine või nägemise kaotus, aju suurte arterite stenoosi, rasket perifeersete veresoonte haigust, neeruarteri stenoosi (millega on seotud süvenev, labiilne või ravile allumatu hüpertensioon) ja kiireloomuliste revaskularisatsiooni protseduuride vajadust. Neid nähte esines nii südame-veresoonkonna riskifaktoritega kui ka ilma nende riskifaktoriteta 50-aastastel või noorematel patsientidel. Arterite sulgusega seotud kõrvaltoimed saenesid vanuse suurenedes ja ka patsientidel, kellel oli esinenud isheemiat, hüpertensiooni, diabeeti või hüperlipideemiat.

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

PACE II faasi uuringus esines arterite sulgusega seotud kõrvalnähte, sh tõsiseid (vt lõik 4.8). Mõnel patsiendil tekkis rohkem kui üht tüüpi nähte.

Mediaanne aeg esimese südame-veresoonkonna, ajuveresoonkonna ja perifeersete veresoonte arterite sulguse tekkimiseni oli vastavalt 351, 611 ja 605 päeva.

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

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

Patsienti tuleb jälgida arterite sulguse nähtude suhtes ja nägemise halvenemise või hägustumise korral tuleb teha oftalmiline läbivaatus (sealhulgas fundoskoopia). Arterite sulguse korral tuleb ravi Iclusig'iga kohe katkestada. Iclusig'i ravi uuesti alustamise üle otsustamisel tuleb lähtuda kasu-riski suhtest (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Venoosse trombemboolia

PACE II faasi uuringus esines venoosse trombembooliaga seotud kõrvalnähte, sh tõsiseid (vt lõik 4.8).

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

Mõnel juhul esines Iclusig'iga ravitavatel patsientidel reetina veenide sulgust, millega mõnel juhul kaasnes püsiv nägemise halvenemine või kaotus. Nägemise halvenemisel või hägustumisel tuleb teha oftalmiline läbivaatus (sealhulgas fundoskoopia).

Hüpertensioon

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

Olulise süveneva, labiilse või ravile allumatu hüpertensiooni korral tuleb ravi katkestada ja kaaluda hindamist neeruarteri stenoosi suhtes.

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

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne Iclusig kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Südame paispuudulikkus

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

Pankreatiit ja seerumi lipaasitase

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

Hepatotoksilisus

Iclusig'i kasutamisel võivad tõusta ALAT, ASAT, bilirubiin ja aluseline fosfataas. Enamikul patsientidest, kellel tekkis hepatotoksilisus, tekkis see esmakordselt ravi esimesel aastal. On esinenud maksapuudulikkust (sealhulgas surmaga lõppevat). Kliinilise näidustuse korral tuleb teha enne ravi alustamist maksafunktsiooni analüüse ja neid perioodiliselt jälgida.

Verejooksud

Iclusig'iga ravitavatel patsientidel esines raskeid verejookse, sealhulgas surmaga lõppevaid. Raskete veritsemisnähtude esinemissagedus oli suurem aktseleeratsiooni- või blastses faasis KML-iga ja Ph+ ALL-iga patsientidel. Kõige sagemini esinenud 3./4. astme veritsemisnähtud olid seedetrakti verejooks ja subduraalne hematoom. Enamik veritsemisnähte, kuid mitte kõik, tekkisid 3./4. astme trombotsütopeeniaga patsientidel. Tõsise või raske verejooksu korral tuleb Iclusig-ravi katkestada ja patsiente hinnata.

B-hepatiidi reaktivatsioon

On esinenud B-hepatiidi reaktiveerumist viirust krooniliselt kandvatel patsientidel pärast BCR-ABL-türosiinkinaasiinhibiitorite kasutamist. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri. Enne Iclusig-ravi alustamist tuleb patsienti uurida HBV-infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel leitakse positiivsed B-hepatiidi seroloogilised markerid (sh aktiivse haigusega patsiendid), tuleb enne ravi alustamist konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Patsientidel, kellel HBV-infektsiooni uuring on ravi ajal positiivne, tuleb samuti konsulteerida maksahaiguste ning

B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Iclusig-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.8).

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom

Iclusig-ravi saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud posterioorse pöörduva entsefalopaatia (PRES) juhtudest.

PRES on neuroloogiline häire, mille käigus võivad esineda sellised nähud ja sümptomid nagu krambid, peavalu, vähenenud tähelepanuvõime, muutused vaimses võimekuses, nägemise kaotus ja muud nägemis- ja neuroloogilised häired.

Kui see diagnoositakse, katkestage Iclusig-ravi ja jätkake uuesti raviga vaid juhul, kui see on taandunud ning jätkuvast ravist saadav kasu kaalub üles PRES-i riski.

Ravimite koostoimed

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

Ponatinibi samaaegsel kasutamisel hüübimisvastaste ainetega tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel võib olla veritsemisnähtude tekkimise risk (vt „Müelosupressioon“ ja „Verejooksud“).

Ponatinibi kasutamist koos hüübimisvastaste ravimitega ei ole ametlikult uuritud.

QT-intervalli pikenemine

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

Erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib kasutada soovitatavat algannust. Iclusig'i manustamisel maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Laktoos

See ravimpreparaat sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ained, mis võivad suurendada ponatinibi seerumikontsentratsioone

CYP3A inhibiitorid

Ponatinibi metaboliseerib CYP3A4.

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

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

Ained, mis võivad vähendada ponatiniibi seerumikontsentratsioone

CYP3A indutseerijad

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

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

Ained, mille seerumikontsentratsioone võib ponatiniib muuta

Transporteri substraadid

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

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

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Ponatiniibi toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Rottidel avaldas ravi ponatiniibiga mõju emasloomade fertiilsusele, kuid isasloomade fertiilsust ei mõjutanud (vt lõik 5.3). Nende leidude tähtsus inimeste fertiilsusele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

PACE II faasi uuringus (vt lõik 5.1) olid kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed esinemissagedusega > 2% (ravi ajal tekkinud kõrvaltoimete sagedus) olid kopsupõletik (7,3%), pankreatiit (5,8%), kõhuvalu (4,7%), kodade virvendus (4,5%), palavik (4,5%), müokardiinfarkt (4,0%), perifeersete arterite oklusioon haigus (3,8%), aneemia (3,8%), stenokardia (3,3%), trombotsüütide arvu vähenemine (3,1%), palavikuga neutropeenia (2,9%), hüpertensioon (2,9%), südame pärgarteri haigus (2,7%), südame paispuudulikkus (2,4%), insult (2,4%), sepsis (2,4%), tselluliit (2,2%), äge neerukahjustus (2,0%), kuseteede infektsioon (2,0%) ja lipaaside taseme tõus (2,0%).

Tõsiseid arteriaalseid südame veresoontkonna, aju veresoontkonna ja perifeersete veresoonte sulgusega seotud kõrvaltoimeid (esinemissagedused ravi ajal) esines vastavalt 10%, 7% ja 9% Iclusig'iga ravitavatest patsientidest. Tõsiseid veenide sulgusega seotud kõrvaltoimeid (esinemissagedused ravi ajal) esines 5%-l patsientidest.

Arteriaalseid südame veresoontkonna, aju veresoontkonna ja perifeersete veresoonte sulgusega seotud kõrvaltoimeid (esinemissagedused ravi ajal) esines vastavalt 13%, 9% ja 11%-l Iclusig'iga ravitavatest patsientidest. PACE II faasi uuringus ja vähemalt 64 kuud kestnud järelkontrolli ajal esines arterite sulgusega seotud kõrvaltoimeid kokku 25% Iclusig'iga ravitavatest patsientidest, sealhulgas tõsiseid kõrvaltoimeid 20% patsientidest. Mõnel patsiendil tekkis mitut tüüpi nähte.

Veenide trombembooliaga seotud kõrvaltoimeid (esinemissagedus ravi ajal) esines 6%-l patsientidest. Trombemboolia nähtude esinemissagedus on suurem blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemia / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel võrreldes kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga või aktseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidega. Ükski veenide sulguse juhtum ei lõppenud surmaga.

Pärast vähemalt 64-kuulist järelkontrolli oli ravi lõpetamist põhjustanud kõrvaltoimete esinemissagedus kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemia puhul 20%, aktseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemia puhul 11%, blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemia puhul 15% ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemia puhul 9%.

II faasi uuringus OPTIC (vt lõik 5.1), mille järelkontrolli mediaankestus oli 31,1 kuud, esines üldisi arteriaalse sulgusega seotud kõrvaltoimeid 10% Iclusig'iga ravitud patsientidest (45 mg kohort) ja tõsiseid kõrvaltoimeid 4,3% patsientidest (45 mg kohort). Arteriaalseid kardiovaskulaarseid, tserebrovaskulaarseid ja perifeerseid vaskulaarse sulguse kõrvaltoimeid (ravitekkelise sagedusega) esines vastavalt 4,3%, 2,1% ja 3,2% Iclusig'iga ravitud patsientidest (45 mg kohort). 94-st 45 mg kohordi patsiendist esines venoosset trombembooliat 1 patsiendil.

Kõrvaltoimete tabel

Kõik kõrvaltoimete sagedused põhinevad 499 kroonilise müeloidse leukeemiaga ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel, kes said II faasi PACE uuringus ponatiniibi. Uuringus osalejate põhiomadusi vt lõik 5.1. Kõikidel KML ja Ph+ALL patsientidel esinenud kõrvaltoimed on organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel loetletud tabelis 4. Esinemissageduse kategooriad on väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4 KML ja Ph+ALL patsientidel esinenud kõrvaltoimed – esinemissagedus esitatud ravi ajal tekkinud nähtude esinemissageduse järgi

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	väga sage	ülemiste hingamisteede infektsioon
	sage	kopsupõletik, sepsis, follikuliit, tselluliit
Vere ja lümfisüsteemi häired	väga sage	aneemia, trombotsüütide arvu vähenemine, neutrofiilide arvu vähenemine
	sage	pantsütopeenia, febrilne neutropeenia, vere valgeliblede arvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine
Endokriinsüsteemi häired	sage	hüpotüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage	isu vähenemine
	sage	dehüdratsioon, vedelikupeetus, hüpokaltseemia, hüperglükeemia, hüperurikeemia, hüpofosfateemia, hüpertriglütserideemia, hüpokaleemia, kehakaalu langus, hüponatreemia
	aeg-ajalt	tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired	väga sage	unetus
Närvisüsteemi häired	väga sage	peavalu, pearinglus
	sage	aju veresoonkonna näht, ajuinfarkt, perifeerne neuropaatia, letargia, migreen, hüperesteesia, hüpesteesia, paresteesia, mööduv isheemiline atakk
	aeg-ajalt	ajuarteri stenoos, ajuverejooks, intrakraniaalne verejooks, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom*
Silma kahjustused	sage	nägemise ähmastumine, silmade kuivus, periorbitaalne turse, silmalau turse, konjunktiviit, nägemise halvenemine
	aeg-ajalt	reetina veenitromboos, reetina veeni sulgus, reetina arteri sulgus
Südame häired	sage	südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, südame paispuudulikkus, südame pärgarteri haigus, stenokardia, perikardi efusioon, kodade virvendus, väljutusfraktsiooni vähenemine, äge koronaarsündroom, kodade laperdus
	aeg-ajalt	müokardi isheemia, ebamugavustunne südame piirkonnas, isheemiline kardiomiopaatia, koronaararteri spasm, vasaku vatsakese funktsioonihäire
Vaskulaarsed häired	väga sage	hüpertensioon
	sage	perifeersete arterite oklusiivne haigus, perifeerne isheemia, perifeersete arterite stenoos, vahelduv lonkamine, süvaveenitromboos, kuumad hood, õhetus
	aeg-ajalt	perifeerse vereringe halvenemine, põrnainfarkt, veenimboolia, veenitromboos, hüpertensiivne kriis, neeruarteri stenoos
	teadmata	aneürüsmid ja arteridisseksioonid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	väga sage	düspnoe, köha
	sage	kopsuemboolia, pleuraefusioon, ninaverejooks, düsfoonia, pulmonaalne hüpertensioon

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Seedetrakti häired	väga sage	kõhuvalu, kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, iiveldus, lipaaside taseme tõus
	sage	pankreatiit, vere amülaasitaseme tõus, gastroösofageaalne reflukshaigus, stomatiit, düspepsia, kõhu paisumine, ebamugavustunne kõhupiirkonnas, suukuivus, maoverejooks
Maksa ja sapiteede häired	väga sage	alaniini aminotransferaasi taseme tõus, aspartaataminotransferaasi taseme tõus
	sage	vere bilirubiinitaseme tõus, vere aluselise fosfataasi taseme tõus, gamma-glutamüültransferaasi taseme tõus
	aeg-ajalt	hepatotoksilisus, maksapuudulikkus, kollatõbi
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage	lööve, nahakuivus, kihelus
	sage	kihelev lööve, ketendav lööve, erüteem, alopeetsia, nahaketendus, öine higistamine, hüperhidroos, petehhiad, ekhümoos, nahavalu, eksfoliatiivne dermatiit, hüperkeratoos, naha hüperpigmentatsioon
	harv	pannikuliit (sh nodoosne erüteem)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	väga sage	luuvalu, artralgia, müalgia, jäsemevalu, seljavalu, lihasspasmid
	sage	luu- ja lihasvalu, kaelavalu, rindkere luu- ja lihasvalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	sage	erektsoonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	kurnatus, astenia, perifeerne turse, palavik, valu
	sage	külmavärinad, gripilaadne haigus, südamega mitteseotud valu rindkeres, palpeeritav sõlm, näoturset

*Spontaansed teatised turuletulekujärgselt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Veresoonte sulgus (vt lõigud 4.2 ja 4.4)

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

II faasi PACE uuringus (vt lõik 5.1), mille järelkontrolli periood kestis vähemalt 64 kuud, esinesid Iclusig'iga ravitud patsientidel kardiovaskulaarsed, tserebrovaskulaarsed ja perifeersed vaskulaarsed sulgusega seotud kõrvaltoimed (ravitekkelise esinemissagedusega) vastavalt 13%, 9% ja 11%. Üldiselt on arteriaalse sulgusega seotud kõrvaltoimeid II faasi PACE uuringus esinenud 25% Iclusig'iga ravitud patsientidest, tõsiseid kõrvaltoimeid 20% patsientidest. Mõnel patsiendil tekkis rohkem kui ühte tüüpi nähte. Mediaanaeg esimese kardiovaskulaarse, tserebrovaskulaarse ja perifeerse vaskulaarse arteriaalse sulguse nähu avaldumiseni oli PACE uuringus vastavalt 351, 611 ja 605 päeva. Venoossed trombemboolsed kõrvaltoimed (ravitekkelise esinemissagedusega) esinesid 6% patsientidest.

II faasi uuringus OPTIC (vt lõik 5.1), mille järelkontrolli perioodi mediaankestus oli 31,1, kuud, esinesid arteriaalsed kardiovaskulaarsed, tserebrovaskulaarsed ja perifeersed vaskulaarse sulgusega seotud kõrvaltoimed (ravitekkelise esinemissagedusega) vastavalt 4,3%, 2,1% ja 3,2% Iclusig'iga ravitud patsientidest (45 mg kohort). Üldiselt on arteriaalse sulgusega kõrvaltoimeid esinenud 10% Iclusig'iga ravitud patsientidest (45 mg kohort), tõsiseid kõrvaltoimeid 4,3% patsientidest (45 mg kohort). Mediaanaeg esimese kardiovaskulaarse, tserebrovaskulaarse ja perifeerse vaskulaarse arteriaalse sulguse nähu avaldumiseni oli uuringus OPTIC vastavalt 295, 379 ja 23 päeva. 94-st uuringus OPTIC osalenud patsiendist (45 mg kohort) esines venoosne trombemboolne kõrvaltoime 1 patsiendil.

Müelosupressioon

Müelosupressiooni esines sageli kõikides patsiendirühmades. 3. või 4. astme trombotsütopeeniat, neutropeeniat ja aneemiat esines sagedamini aktseleratsiooni- ja blastses faasis KML ja Ph+ALL patsientidel (vt tabel 5). Müelosupressiooni esines nii normaalsete ravieelsete laboratoorsete väärtustega kui ka ravieelsete laboratoorsete näitajate kõrvalekalletega patsientidel.

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

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsioonist on teatatud seoses BCR-ABL-i TKI-dega. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri (vt lõik 4.4).

Masked cutaneous adverse reactions (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

Mõnede BCR-ABL türosiinkinaasi inhibiitorite kasutamisel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (nt Stevensi-Johnsoni sündroom). Patsiente tuleb hoiatada kohe teavitama kahtlustatavatest nahareaktsioonidest, eriti kui need on seotud villide esinemisega, naha mahakooremisega, hõlmavad limaskestast või süsteemseid sümptomeid.

Tabel 5 Kliiniliselt oluliste 3./4. astme laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedus $\geq 2\%$ patsientidest II faasi uuringu (N = 449) igas haigusrühmas: minimaalne järelkontroll kõikidel olemasolevatel patsientidel 64 kuud

Laboratoorsed analüüsid	Kõik patsiendid (N = 449) (%)	Kroonilise s faasis KML (N = 270) (%)	Aktseleratsiooni faasis KML (N = 85) (%)	Blastses faasis KML / Ph+ALL (N = 94) (%)
<i>Hematoloogilised</i>				
trombotsütopeenia (trombotsüütide arvu vähenemine)	40	35	49	46
neutropeenia (neutrofiilide absoluutarvu vähenemine)	34	23	52	52
leukopeenia (valgeliblede arvu vähenemine)	25	12	37	53
aneemia (hemoglobiinitaseme langus)	20	8	31	46
lümfopeenia	17	10	25	28

Laboratoorsed analüüsid	Kõik patsiendid (N = 449) (%)	Kroonilise faasis KML (N = 270) (%)	Aktseleratsioonifaasis KML (N = 85) (%)	Blastses faasis KML / Ph+ALL (N = 94) (%)
Biokeemilised				
lipaasitaseme tõus	14	14	13	14
fosforitaseme langus	10	10	13	9
glükoositaseme tõus	7	8	13	1
ALAT-i taseme tõus	6	4	8	7
naatriumitaseme langus	5	6	6	2
ASAT-i taseme tõus	4	3	5	3
amülaasitaseme tõus	4	4	4	3
kaaliumitaseme langus	2	< 1	6	2
kaaliumitaseme tõus	2	2	1	3
aluselise fosfataasi taseme tõus	2	2	4	2
bilirubiin	1	< 1	2	1
kaltsiumitaseme langus	1	< 1	2	1
ALAT =alaniini aminotransferaas, ASAT = aspartaadi aminotransferaas. *Esitatud USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumide versiooni 4.0 järgi.				

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EA05

Ponatiniiib on tugev pan-BCR-ABL inhibiitor, mille struktuurielemendid, sealhulgas süsinik-süsinik kolmikside, võimaldavad suure afiinsusega seondumist natiivse BCR-ABL-iga ja ABL-kinaasi muteerunud vormidega. Ponatiniiib inhibeerib ABL-i türosiini kinaasi ja T315I-mutatsiooniga ABL-i aktiivsust IC₅₀-väärtustega vastavalt 0,4 ja 2,0 nM. Rakuanalüüsides oli ponatiniiib efektiivne resistentsuse korral imatinibi, dasatinibi ja nilotiniibi suhtes BCR-ABL kinaasi domeeni mutatsioonide tõttu. Prekliinilistes mutageensuse uuringutes määrati kindlaks, et ponatiniiibi kontsentratsioonist 40 nM piisab kõiki testitud BCR-ABL mutatsioone (sealhulgas T315I) ekspresseerivate rakkude elujõulisuse inhibeerimiseks > 50% ja muteerunud kloonide tekkimise supresseerimiseks.

Rakupõhises kiirendatud mutageneesi analüüsis ei leitud BCR-ABL-i mutatsiooni, mis võiks anda edasi resistentsust 40 nM ponatiniiibile.

Ponatiniiib kutsus esile tuumori vähenemise ja elulemusaja pikenemise hiirtel, kelle tuumorid ekspresseerisid natiivset või T315I-mutatsiooniga BCR-ABL-i. 30 mg või suurematel annustel ületavad ponatiniiibi madalaimad püsikontsentratsioonid plasmas tüüpiliselt 21 ng/ml (40 nM). 15 mg või suurematel annustel vähenes 32 patsiendil 34-st (94%) $\geq 50\%$ perifeerse vere mononukleaarakkudes CRK-sarnane (CRKL) fosforülatsoon, mis on BCR-ABL-i inhibeerimise biomarker.

Ponatiniiib inhibeerib muude kliiniliselt oluliste kinaaside aktiivsust IC₅₀-väärtustega alla 20 nM ja on näidanud rakkude aktiivsust RET-i, FLT3 ja KIT-i ja kinaasiperekondade FGFR, PDGFR ja VEGFR liikmete vastu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring PACE

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

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

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

Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemia korral oli efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oluline tsütogeneetiline ravivastus, mis hõlmas nii täielikku kui ka osalist tsütogeneetilist ravivastust 12. kuuks. Efektiivsuse teised tulemusnäitajad kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemia korral olid täielik hematoloogiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus.

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

Kõikide patsientide puhul olid täiendavad teised efektiivsuse tulemusnäitajad: tõestatud oluline tsütogeneetiline ravivastus, aeg ravivastuse tekkimiseni, ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus. Tehti ka järelanalüüsi lühemaajalise tsütogeenetilise ravivastuse ja molekulaarse ravivastuse osas saadud tulemuste suhte hindamiseks pikemaajaliste tulemuste progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse suhtes, ravivastuse (oluline tsütogeneetiline ja oluline molekulaarne ravivastus) püsimise hindamiseks annuse vähendamise järel ning progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse hindamiseks arterite sulguse juhtumite staatuste järgi.

Uuringusse kaasati 449 patsienti, kellest 444 vastasid analüüsi tingimustele: 267 kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsienti (resistentsuse/talumatus kohort: n = 203, T315I kohort: n = 64), 83 aktseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsienti (resistentsuse/talumatus kohort: n = 65, T315I kohort: n = 18) 62 blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga (resistentsuse/talumatus kohort: n = 38, T315I kohort: n = 24) ja 32 Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsienti (resistentsuse/talumatus kohort: n = 10, T315I kohort: n = 22). Varasem oluline või parem tsütogeneetiline ravivastus (oluline tsütogeneetiline ravivastus, oluline molekulaarne ravivastus või täielik molekulaarne ravivastus) dasatiniib- või nilotiniibravile oli saavutatud ainult 26% kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest ja varasem oluline või parem hematoloogiline ravivastus (oluline hematoloogiline ravivastus, oluline tsütogeneetiline ravivastus, oluline molekulaarne ravivastus või täielik molekulaarne ravivastus) oli saavutatud ainult vastavalt 21% ja 24% aktseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidest. Ravieelsed demograafilised andmed on esitatud allpool tabelis 6.

Tabel 6 Demograafilised andmed ja haiguse iseloomustus uuringus PACE

Patsientide andmed uuringusse kaasamisel	Ohutuslane populatsioon kokku N = 449
Vanus	
mediaan, aastates (vahemik)	59 (18–94)
Sugu, naised (%)	
mehed	238 (53%)
Rass, n (%)	
aasia	59 (13%)
must/afroameerika	25 (6%)
valge	352 (78%)
muu	13 (3%)
Sooritusvõime ECOG-i järgi, n (%)	
ECOG = 0 või 1	414 (92%)
Haiguslugu	
mediaanaeg diagnoosimisest esimese annuseni, aastates (vahemik)	6,09 (0,33–28,47)
resistentsed varasema ravi suhtes türosiinkinaasi inhibiitoritega ^{a*} , n (%)	374 (88%)
varasem ravi türosiinkinaasi inhibiitoritega – raviskeemide arv, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
uuringusse kaasamisel avastatud BCR-ABL mutatsioon, n (%) ^b	
puudus	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
Kaasuvad haigused	
hüpertensioon	159 (35%)
diabeet	57 (13%)
hüperkolesteroleemia	100 (22%)
südame isheemiatõbi anamneesis	67 (15%)
^{a*} 427 patsiendist, kes olid varem saanud ravi türosiinkinaasi inhibiitori dasatiniibi või nilotiniibiga	
^b Patsientidel, kellel avastati uuringusse kaasamisel üks või mitu BCR-ABL kinaasi domeeni mutatsiooni, leiti 37 erinevat mutatsiooni.	

Uuringusse kaasamisel oli üks või mitu BCR-ABL kinaasi domeeni mutatsiooni kokku 55% patsientidest, neist kõige sagedamad olid: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) ja F359V (4%). 67% kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest resistentsuse/talumatusse kohordis mutatsioone uuringusse kaasamisel ei avastatud.

Efektiivsusega seotud tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelites 7, 8 ja 9.

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

	Kokku (N = 267)	Resistentsus või talumatus	
		Resistentsuse / talumatuse kohort (N = 203)	T315I kohort (N = 64)
Tsütogeneetiline ravivastus			
oluline ^a % (95% usaldusvahemik)	55% (49...62)	51% (44...58)	70% (58...81)
täielik % (95% usaldusvahemik)	46% (40...52)	40% (33...47)	66% (53...77)
Oluline molekulaarne ravivastus^b			
% (95% usaldusvahemik)	40% (35...47)	35% (28...42)	58% (45...70)
^a Esmane tulemusnäitaja kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientide kohortides oli oluline tsütogeneetiline ravivastus, mis hõlmas nii täielikku (Ph+ rakke ei avastatud) kui ka osalist (1% kuni 35% Ph+ rakke) tsütogeneetilist ravivastust. ^b Mõõdetud perifeerses verest. Määratletud BCR-ABL ≤ 0,1% osakaaluna ABL-transkriptidest rahvusvahelisel skaalal (IS) (s.t ≤ 0,1% BCR-ABL ^{IS} ; patsientidel peab olema b2a2/b3a2 (p210) transkript) perifeerses veres, mõõdetuna kvantitatiivse pöördtranskriptaasi ja polümeraasahela reaktsioonina (qRT PCR). Andmebaasi andmete lõppkuupäev: 06. veebruar 2017.			

Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel, kes olid saanud varem vähem raviskeeme türosiinkinaasi inhibiitoritega, saavutati kõrgemad tsütogeneetilised, hematoloogilised ja molekulaarsed ravivastused. Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest, keda oli varem ravitud ühe, kahe, kolme või nelja türosiinkinaasi inhibiitorite raviskeemiga, saavutati Iclusig-raviga vastavalt oluline tsütogeneetiline ravivastus 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) ja 58% (7/12). Annuse mediaan oli 28 mg ööpäevas ehk 63% eeldatavast 45 mg annusest.

Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest, kellel ei olnud uuringusse kaasamisel mutatsiooni avastatud, saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus 49% (66/136).

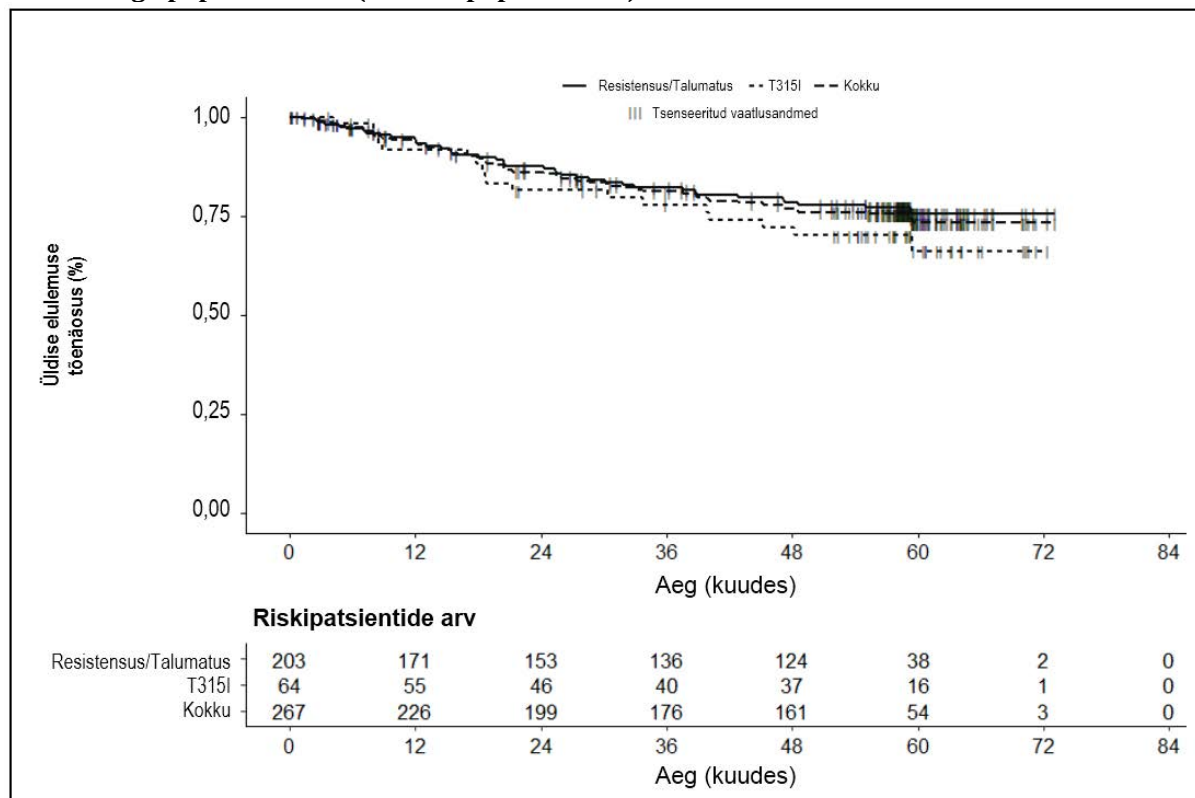
Iga BCR-ABL mutatsiooni puhul, mida avastati uuringusse kaasamisel mitmel kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsiendil, saavutati Iclusig-raviga oluline tsütogeneetiline ravivastus.

Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus, oli mediaanaeg olulise tsütogeneetilise ravivastuse saavutamiseni 2,8 kuud (vahemik: 1,6 kuni 11,3 kuud) ja olulise molekulaarse ravivastuse saavutanud patsientidel oli mediaanaeg olulise molekulaarse ravivastuse saavutamiseni 5,5 kuud (vahemik: 1,8 kuni 55,5 kuud). Uuendatud teatamise ajal, mil kõikide uuringus osalevate patsientide järelkontrolli minimaalne kestus oli 64 kuud, ei olnud olulise tsütogeneetilise ravivastuse ja olulise molekulaarse ravivastuse mediaanseid kestusi saavutatud. Kaplani-Meieri hinnangute põhjal püsib 82%-l (95% usaldusvahemik: [74%...88%]) kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest (ravi kestuse mediaan: 32,2 kuud), kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus, see ravivastus prognooside kohaselt 48. kuuks, ja 61%-l (95% usaldusvahemik: [51%...70%]) kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest, kellel saavutati oluline molekulaarne ravivastus, püsib see ravivastus prognooside kohaselt 36. kuuks. Tõenäosus kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ja oluline molekulaarne ravivastus, ei muutunud, kui analüüsi pikendati 5 aastani.

Vähemalt 64-kuulisel järelkontrolli perioodil muutus 3,4%-l (9/267) kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidest haigus aktseleratsioonifaasis krooniliseks müeloidseks leukeemiaks või blastses faasis krooniliseks müeloidseks leukeemiaks.

Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel (N = 267), samuti kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga resistentsuse/talumatus kohort A (N = 203) ja T315I kohort B (N = 64) patsientidel, ei saavutatud üldise elulemuse mediaani. Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemia üldises grupis on elulemuse tõenäosus 2., 3., 4. ja 5. aastal eeldatavalt vastavalt 86,0%, 81,2%, 76,9%, ja 73,3% nagu on näidatud joonisel 1.

Joonis 1- Kaplan-Meier üldise elulemuse hinnangud kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga populatsioonis (ravitud populatsioon)



Kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus või oluline molekulaarne ravivastus ravi esimesel aastal, oli statistiliselt parem progresseerumisvaba elulemus ja üldine elulemus võrreldes patsientidega, kes nende ravi teetähisteni ei jõudnud. Olulise tsütogeneetilise ravivastuse saavutamine 3 kuuga oli tugevas ja statistiliselt olulises korrelatsioonis progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemusega (vastavalt $p < 0,0001$ ja $p = 0,0006$). Statistiline olulisus saavutati progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse korrelatsioonis olulise tsütogeneetilise ravivastusega 12 kuu täitumisel (vastavalt $p = <0,0001$ ja $p = 0,0012$).

Tabel 8 Iclusig'i efektiivsus resistentsuse või talumatusega kaugelearenenud faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel

	Akseleratsioonifaasis krooniline müeloidne leukeemia			Blastses faasis krooniline müeloidne leukeemia		
	Kokku (N = 83)	Resistentsus või talumatus		Kokku (N = 62)	Resistentsus või talumatus	
		Resistentsuse / talumatuse kohort (N = 65)	T315I kohort (N = 18)		Resistentsuse / talumatuse kohort (N = 38)	T315I kohort (N = 24)
Hematoloogilise ravivastuse esinemissagedus						
oluline ^a % (95% usaldusvahemik)	57% (45...68)	57% (44...69)	56% (31...79)	31% (20...44)	32% (18...49)	29% (13...51)
täielik ^b % (95% usaldusvahemik)	51% (39...62)	49% (37...62)	56% (31...79)	21% (12...33)	24% (11...40)	17% (5...37)
Oluline tsütogeneetiline ravivastus^c % (95% usaldusvahemik)	39% (28...50)	34% (23...47)	56% (31...79)	23% (13...35)	18% (8...34)	29% (13...51)
^a Akseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga kohortides oli esmane tulemusnäitaja oluline hematoloogiline ravivastus, mis hõlmab täielikku hematoloogilist ravivastust ja leukeemia puudumist. ^b Täielik hematoloogiline ravivastus: leukotsüütide arv $\leq$ raviasutuse normaalse taseme ülempiir, neutrofiilide absoluutarv $\geq 1000/\text{mm}^3$, trombotsüütide arv $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, blastide ja promüelotsüütide puudumine perifeerses veres, luuüdi blastide tase $\leq 5\%$, $< 5\%$ müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile $< 5\%$ perifeerses veres, ekstramedullaarse kaasatuseta (sealhulgas hepato- või splenomegalia puudumine). ^c Oluline tsütogeneetiline ravivastus hõlmab nii täielikku (Ph+ rakke ei avastatud) kui ka osalist (1% kuni 35% Ph+ rakke) tsütogeneetilist ravivastust. Andmebaasi andmete lõppkuupäev: 06. veebruar 2017.						

Kroonilise müeloidse leukeemia akseleratsioonifaasis patsientidel annuse mediaan 32 mg ööpäevas.

Tabel 9 Iclusig'i efektiivsus resistentsuse või talumatusega Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel

	Kokku (N = 32)	Resistentsus või talumatus	
		Resistentsuse / talumatuse kohort (N = 10)	T315I kohort (N = 22)
Hematoloogilise ravivastuse esinemissagedus			
oluline ^a % (95% usaldusvahemik)	41% (24...59)	50% (19...81)	36% (17...59)
täielik ^b % (95% usaldusvahemik)	34% (19...53)	40% (12...74)	32% (14...55)
Oluline tsütogeneetiline ravivastus^c % (95% usaldusvahemik)	47% (29...65)	60% (26...88)	41% (21...64)
^a Aktseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga / Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga kohortides oli esmane tulemusnäitaja oluline hematoloogiline ravivastus, mis hõlmab täielikku hematoloogilist ravivastust ja leukeemia puudumist. ^b Täielik hematoloogiline ravivastus: leukotsüütide arv $\leq$ ravisutuse normaalse taseme ülempiir, neutrofiilide absoluutarv $\geq 1000/\text{mm}^3$, trombotsüütide arv $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, blastide ja promüelotsüütide puudumine perifeerses veres, luuüdi blastide tase $\leq 5\%$, $< 5\%$ müelotsüüte pluss metamüelotsüüte perifeerses veres, basofiile $< 5\%$ perifeerses veres, ekstramedullaarse kaasatusega (sealhulgas hepato- või splenomegalia puudumine). ^c Oluline tsütogeneetiline ravivastus hõlmab nii täielikku (Ph+ rakke ei avastatud) kui ka osalist (1% kuni 35% Ph+ rakke) tsütogeneetilist ravivastust. Andmebaasi andmete lõppkuupäev: 06. veebruar 2017.			

BP CML /Ph+ ALL patsientidel oli annuse mediaan 44 mg ööpäevas.

Mediaanaeg olulise hematoloogilise ravivastuse tekkimiseni aktseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga, blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel oli vastavalt 0,7 kuud (vahemik: 0,4 kuni 5,8 kuud), 1,0 kuud (vahemik: 0,4 kuni 3,7 kuud) ja 0,7 kuud (vahemik: 0,4 kuni 5,5 kuud). Uuendatud teatamise ajal, mil kõikide uuringus osalevate patsientide järelkontrolli minimaalne kestus oli 64 kuud, oli olulise hematoloogilise ravivastuse kestuse hinnanguline mediaan aktseleratsioonifaasis kroonilise müeloidse leukeemiaga (ravi kestuse mediaan: 19,4 kuud), blastses faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga (ravi kestuse mediaan: 2,9 kuud) ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga (ravi kestuse mediaan: 2,7 kuud) patsientidel oli vastavalt 12,9 kuud (vahemik: 1,2 kuni 68,4 kuud), 6,0 kuud (vahemik: 1,8 kuni 59,6 kuud) ja 3,2 kuud (vahemik: 1,8 kuni 12,8 kuud).

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

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

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

Annuse vähendamine kroonilises faasis KML-iga patsientidel

II faasi PACE uuringus soovitati kõrvaltoimete tekkimisel annust vähendada. Selles uuringus kehtestati uued soovitused annuse perspektiivseks vähendamiseks kõrvaltoimete puudumisel kõikidel kroonilises faasis KML-iga patsientidel, et vähendada veresoonte sulgusega seotud nähtude riski.

Vähemalt 48-kuulise järelkontrolli korral ja 2 aastat pärast annuse perspektiivse vähendamise soovitamist oli olemasolevaid kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsiente 110. Enamik neist olemasolevatest patsientidest (82/110 patsienti; 75%) said viimase annusena 15 mg ja 24/110 patsienti (22%) said 30 mg ning 4/110 (4%) said 45 mg. Uuringu sulgemise ajal (vähemalt 64-kuulise järelkontrolli korral ja rohkem kui 3 aastat pärast annuse perspektiivse vähendamise soovitamist) oli olemasolevaid kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsiente 99 ja 77 (78%) nendest patsientidest said uuringus viimase annusena 15 mg.

Ohutus

II faasi PACE uuringus saavutati 86 kroonilises faasis KML-iga patsiendil oluline tsütogeneetiline ravivastus annusega 45 mg, 45 kroonilises faasis KML-iga patsiendil saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus pärast annuse vähendamist 30 mg-ni, põhiliselt kõrvaltoimete tõttu.

Veresoonte sulguse nähte esines 44 patsiendil neist 131-st. Enamik neist nähtudest tekkis annuse korral, millega patsiendil saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus; pärast annuse vähendamist tekkis nähte vähem.

Tabel 10 Veresoonte sulgusega seotud esmased kõrvalnähud kroonilises faasis KML-iga patsientidel, kes saavutasid olulise tsütogeneetilise ravivastuse annusega 45 mg või 30 mg (andmed 7. aprilli 2014. aasta seisuga)

	Kõige hilisem annus esmase veresoonte sulgusega seotud nähu tekkimisel		
	45 mg	30 mg	15 mg
Oluline tsütogeneetiline ravivastus saavutatud annusega 45 mg (N = 86)	19	6	0
Oluline tsütogeneetiline ravivastus saavutatud annusega 30 mg (N = 45)	1	13	5

Mediaanaeg esimese südame-veresoonkonna, ajuveresoonkonna ja perifeersete veresoonte arteri sulguse juhtumini oli vastavalt 351, 611 ja 605 päeva. Ekspositsiooniga korrigeerituna oli esimese arteri sulguse juhtumi esinemissagedus suurim järelkontrolli kahel esimesel aastal ja vähenes ööpäevase annuse tugevuse vähenedes (järgides annuse perspektiivse vähendamise soovitusi). Seda arterite sulguse riski võivad suurendada ka muud tegurid peale annuse.

Efektiivsus

II faasi PACE uuringu andmed on saadaval ravivastuse (oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus) püsimise kohta kõikidel kroonilises faasis KML-iga patsientidel, kellel mingil põhjusel annust vähendati. Tabelis 11 on need andmed näidatud patsientide kohta, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus annusega 45 mg; sarnased andmed on saadaval patsientide kohta, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus annusega 30 mg.

Enamikul patsientidel, kellel annust vähendati, püsis ravivastus (oluline tsütogeneetiline ravivastus ja oluline molekulaarne ravivastus) praegu saadaoleva järelkontrolli vältel. Osal patsientidest annust üldse ei vähendatud, lähtudes individuaalsest kasu-riski hindamisest.

Tabel 11 Ravivastuse säilitamine kroonilises faasis KML-iga patsientidel, kellel saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus või oluline molekulaarne ravivastus annusega 45 mg (andmed 06. veebruari 2017. aasta seisuga)

	Oluline tsütogeneetiline ravivastus saavutatud annusega 45 mg (N = 86)		Oluline molekulaarne ravivastus saavutatud annusega 45 mg (N = 63)	
	Patsienti de arv	Oluline tsütogeneetiline e ravivastus püsis	Patsienti de arv	Oluline molekulaarne e ravivastus püsis
Annust ei vähendatud	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Annust vähendati ainult 30 mg-ni	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 kuud vähendamine 30 mg-ni	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 kuud vähendamine 30 mg-ni	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 kuud vähendamine 30 mg-ni	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18 kuud vähendamine 30 mg-ni	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 kuud vähendamine 30 mg-ni	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 kuud vähendamine 30 mg-ni	1	1 (100%)	--	--
Annuse kõik vähendamised 15 mg-ni	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 kuud vähendamine 15 mg-ni	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 kuud vähendamine 15 mg-ni	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12 kuud vähendamine 15 mg-ni	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18 kuud vähendamine 15 mg-ni	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ 24 kuud vähendamine 15 mg-ni	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 kuud vähendamine 15 mg-ni	8	8 (100%)	4	4 (100%)

Iclusig'i leukeemiavastast aktiivsust hinnati ka I faasi eskaleeritava annusega uuringus, milles osales 65 kroonilise müeloidse leukeemiaga ja Philadelphia-kromosoom-positiivse ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsienti; uuring on lõppenud. 43 kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsiendist 31 patsiendil saavutati oluline tsütogeneetiline ravivastus järelkontrolli kestuse mediaan 55,5 kuud (vahemik: 1,7 kuni 91,4 kuud). Teatamise ajal oli 25 kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemiaga patsiendil tekkinud oluline tsütogeneetiline ravivastus (olulise tsütogeneetilise ravivastuse mediaanset kestust ei olnud saavutatud).

II faasi avatud randomiseeritud uuring OPTIC

Iclusig'i ohutust ja efektiivsust hinnati II faasi optimaalse annuse suhtes avatud uuringus OPTIC. Uuringusse sobivatel patsientidel oli krooniline müeloidne leukeemia ja blastses faasis krooniline müeloidne leukeemia (CP-CML) ning haigust loeti vähemalt 2 varasema kinaasi inhibiitori suhtes resistentseks, või neil oli T315I mutatsioon. CP-CML-i resistentseks loeti varasemate kinaasi inhibiitorite puhul suutmatust saavutada täielikku hematoloogilist ravivastust (3 kuu jooksul), väiksemat tsütogeneetilist ravivastust (6 kuu jooksul) või suuremat tsütogeneetilist ravivastust (12 kuu jooksul) või uue BCR-ABL1 kinaasi domeeni mutatsiooni või uue klonaalse evolutsiooni teket. Patsientidel pidi uuringuga liitudes olema > 1% BCR-ABL1^{IS} (reaalajas polümeraasi ahelreaktsiooni alusel). Patsiendid said ühte kolmest algannusest: 45 mg suukaudselt üks kord ööpäevas, 30 mg suukaudselt üks kord ööpäevas või 15 mg suukaudselt üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes said algannusena 45 mg või 30 mg suukaudselt üks kord ööpäevas, oli pärast ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} saavutamist kohustuslik annuse vähendamine 15 mg-ni üks kord ööpäevas. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli molekulaarne ravivastus 12. kuul lähtuvalt ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} saavutamisest. Kõik patsiendid jõudsid 12 kuu ajapunkti (esmise tulemusnäitajani) andmete esmise kogumisperiоди lõpuks. 45 mg kohordi (N = 94) järelkontrolli mediaankestus oli 31,1 kuud (95% CI: 24,1; 36,0). Allpool on kirjeldatud üksnes soovitatud algannuse 45 mg efektiivsustulemusi. Iclusig'i sai kokku 282 patsienti: 94 said algannust 45 mg, 94 said algannust 30 mg ja 94 said algannust 15 mg. 45 mg algannust saanud patsientide ravieelseid demograafilisi näitajaid on kirjeldatud tabelis 12.

Tabel 12 Uuringu OPTIC demograafilised ja haiguse näitajad

<u>Patsientide näitajad uuringu alguses</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Vanus	
Mediaan, aastates (vahemik)	46 (19 kuni 81)
Sugu, n (%)	
Mees	50 (53%)
Rass, n (%)	
Valge	73 (78%)
Asiaat	16 (17%)
Muu/teadmata	4 (4%)
Must või afroameeriklane	1 (1%)
ECOG sooritusnäitaja, n (%)	
ECOG 0 või 1	93 (99%)
Anamnees	
Mediaanaeg diagnoosist esimese annuseni, aastates (vahemik)	5,5 (1 kuni 21)
Varasema kinaasi inhibiitori resistentsus, n (%)	92 (98%)
Ühe või mitme BCR-ABL kinaasi domeeni mutatsiooni olemasolu, n (%)	41 (44%)
Varasemate kinaasi inhibiitorite arv, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
T315I mutatsioon ravieelselt	25 (27%)
Kaasuvad haigused	
Hüpertensioon	29 (31%)
Diabeet	5 (5%)
Hüperkolesteroleemia	3 (3%)
Südame isheemiatõbi anamneesis	3 (3%)

Efektiivsuse tulemusnäitajad on kokku võetud tabelis 13.

Esmane tulemusnäitaja saavutati patsientidel, kes said algannust 45 mg.

Kokku oli 44% patsientidest uuringuga liitudes üks või mitu BCR-ABL kinaasi domeeni mutatsiooni, kõige sagedamini esinev mutatsioon oli T315I (27%). Alarühma T315I olemasolul põhinev analüüs näitas sarnast ≤ 1% BCR-ABL^{IS} määra 2 kuu pärast nii T315IT315I-ga kui ka ilma T315IT315I-ta patsientidel (vt altpool tabel 13). 54%-l algannust 45 mg saanud patsientidest uuringuga liitumisel mutatsioone ei leitud.

CP-CML-patsientide minimaalne järelkontrolli periood oli kaks aastat ning nende patsientide osakaal, kelle haigus läks üle kas AP-CML-iks või BP-CML-iks, oli vastavalt 10,6% ja 3,2%.

Tabel 13 Iclusig'i algannust 45 mg saanud CP-CML-iga patsientide efektiivsuse andmed II faasi uuringus OPTIC

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93) ^(a)
Molekulaarne ravivastus 12. kuul^(b)	
Üldine ≤ 1% BCR-ABL1 ^{IS} osakaal % (n/N) (98,3% CI) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
T315I mutatsiooniga patsiendid % (n/N) (95% CI)	44% (11/25) (24%, 65%)
Ilma T315I mutatsioonita patsiendid % (n/N) (95% CI)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Tsütogeneetiline ravivastus 12. kuul	
Major (MCyR) ^(e) % (n/N) (95% CI)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
T315I mutatsiooniga patsiendid % (n/N) (95% CI)	52% (13/25) (31%, 72%)
Ilma T315I mutatsioonita patsiendid % (n/N) (95% CI)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) ITT (ravikavatsuslik) populatsioon (N = 93) määratleti kui patsiendid, kellel olid b2a2/b3a2 BCR ABL1 transkriptsioonid.

^(b) Esmane tulemusnäitaja oli ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} osakaal 12. kuul. Seda määratleti kui BCR ABL/ABL transkriptsioonide ≤ 1% osakaal rahvusvahelise skaala (IS) järgi (st ≤ 1% BCR-ABL^{IS}; patsientidel peab olema b2a2/b3a2 (p210) transkriptsioon) perifeerses veres, mõõdetuna kvantitatiivse pöödranskriptaasi polümeraasi ahelreaktsiooniga (qRT PCR).

^(c) 98,3% CI arvutatakse täpse binomiaalse meetodiga (Clopper-Pearson).

^(d) 93-st patsiendist kahel ei olnud läbi viidud ravieelset mutatsioonide hindamist ning nad jäeti mutatsioonipõhise ravivastuse analüüsist välja.

^(e) Teisene tulemusnäitaja oli MCyR 12. kuul, mis ühendab nii täieliku (tuvastatavaid Ph+ rakke ei ole) ja osalise (1...35% Ph+ rakku vähemalt 20 metafaasis) tsütogeneetilise ravivastuse.

^(f) Analüüs põhineb ITT tsütogeneetilisel populatsioonil (N = 91), kes määratleti kui patsiendid, kelle ravieelne tsütogeneetiline hindamine näitas vähemalt 20 metafaasi. Üks patsient näitas ravieelselt täielikku tsütogeneetilist ravivastust, jäeti analüüsist välja.

^(g) 91-st patsiendist ühel ei olnud ravieelset mutatsioonide hindamist läbi viidud ja ta jäeti mutatsioonipõhisest ravivastuse analüüsist välja.

Teised efektiivsuse tulemusnäitajad hõlmasid täielikku tsütogeneetilist ravivastust (CCyR) 12. kuul, suurt molekulaarset ravivastust (MMR) 12. ja 24. kuul, täielikku hematoloogilist ravivastust 3. kuul, aega ravivastuseni, ravivastuse kestust, ravivastuse püsimist, progressioonivaba elulemust (PFS) ja üldist elulemust (OS). Lisaks hõlmasid lisahindamised molekulaarse ravivastuse osakaalu igal patsiendi 3-kuulise intervalliga toimunud visiidil 36 kuu vältel, lähtuvalt ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} saavutamisest.

- 12. kuul saavutas 34% (31/91) ja 17% (16/93) patsientidest vastavalt CCyR-i ja MMR-i. 24. kuul saavutas 24% (18/75) patsientidest MMR-i. MMR-i mediaankestust ei olnud veel saavutatud.
- Ponatiniibiga ravi kestuse mediaan oli 21 kuud.
- 45-st patsiendist 28 (62%), kelle annust vähendati pärast ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} saavutamist, säilitasid vähendatud annuse juures ravivastuse vähemalt 90 päeva. 28-st patsiendist 18 (64%) säilitasid ravivastuse vähemalt ühe aasta. Ravivastuse (MR2) mediaankestust ei saavutatud. MR2 säilitamise tõenäosus 12. ja 24. kuul oli vastavalt 79,13% ja 73,17%.
- Molekulaarse ravivastuse määr (mõõdetuna ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} saavutamise põhjal) 12. kuul oli madalam nende patsientide seas, kes olid saanud ravi ≤ 2 varasema TKI-ga, võrreldes nende patsientidega, kes olid saanud varem ≥ 3 TKI-d (vastavalt 40% ja 48%).

Südame elektrofüsioloogia

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

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

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

Eritumine

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

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Seondumises plasmavalkudega ei esinenud *in vitro* andmetel erinevusi tervete uuringus osalejate ning kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega uuringus osalejate vereplasma proovide vahel. Eri raskusastmetega maksakahjustusega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga tervete vabatahtlikega olulisi erinevusi ponatiniibi farmakokineetikas ei täheldatud. Iclusig'i algannuse vähendamine maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Iclusig'i manustamisel maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Iclusig'i kasutamist annustes üle 30 mg ei ole maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh A-, B- ja C-klass) uuritud.

Ponatiniibi farmakokineetikat mõjutavad tegurid

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fertiilsuse uuringus rottide isas- ja emasloomadega vähenesid emasloomade fertiilsuse parameetrid annusetasemetel, mis vastasid inimestel kasutatavatele kliinilistele kontsentratsioonidele. Rottide emasloomadel leiti embrüote implantatsioonieelseid ja -järgseid kadusid, mistõttu ponatiniib võib emasloomade fertiilsust kahjustada. Rottide isasloomade fertiilsuse parameetreid ravim ei mõjutanud. Nende leidude kliiniline asjakohasus inimese fertiilsuse suhtes ei ole teada.

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

Kaheaastases kartsinogeensuse uuringus rottide isas- ja emasloomadega ei tekitanud ponatiniibi suukaudne manustamine isasloomadele 0,05, 0,1 ja 0,2 mg/kg ööpäevas ja emasloomadele 0,2 ja 0,4 mg/kg ööpäevas tumorigeenseid toimeid. Annusega 0,8 mg/kg ööpäevas emasloomadele saavutati kontsentratsioon vereplasmas, mis oli üldjuhul madalam või samaväärne kontsentratsioonist inimesel annusevahemikus 15 mg kuni 45 mg ööpäevas. Selle annusega täheldati kliitori lamerakulise kartsinoomi esinemissageduse statistiliselt olulist suurenemist. Selle leiu kliiniline olulisus inimesele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

laktoosmonohüdraat
mikrokristalliline tselluloos
naatriumtärklisglükolaat
veevaba kolloidne ränidioksiid
magneesiumstearaat

Tableti kate

talk
makrogool 4000
polüvinüülalkohol
titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iclusig 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, keeratava korgiga, sisaldavad 30, 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti koos ühe molekulaarsõel-kuivatusaine plastpakikesega.

Iclusig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Iclusig 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Hävitamine

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Iclusig 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/13/839/001
EU/1/13/839/002
EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/13/839/003
EU/1/13/839/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01. juuli 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. veebruar 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Iclusig'i optimaalse algannuse kindlaksmääramiseks ning Iclusig'i ohutuse ja efektiivsuse iseloomustamiseks annuse vähendamisel pärast olulise tsütogeneetilise ravivastuse saavutamist kroonilises faasis KML-iga patsientidel peab müügiloa hoidja viima läbi annusevahemiku uuringu ja esitama selle tulemused.	Märts 2025

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKENDI JA PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Iclusig 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti
60 tabletti
180 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**Välispakend:**

Pudelis sisalduvat kuivatusaine pakikest ei tohi alla neelata.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/839/001	60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/839/002	180 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/839/005	30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Välispakend:
Iclusig 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKENDI JA PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Iclusig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg ponatiniibi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**Välispakend:**

Pudelis sisalduvat kuivatusaine pakikest ei tohi alla neelata.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/839/006 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Välispakend:
Iclusig 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKENDI JA PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Iclusig 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti
90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**Välispakend:**

Pudelis sisalduvat kuivatusaine pakikest ei tohi alla neelata.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Välispakend:
Iclusig 45 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Iclusig 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Iclusig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Iclusig 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponatiniib

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Iclusig ja milleks seda kasutatakse

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne Iclusig'i võtmist

Iclusig'i ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- kui teil on maksa või pankrease häire või halvenenud neerufunktsioon. Arst võib pidada vajalikuks võtta kasutusele täiendavaid ettevaatusabinõusid.
- kui olete kuritarvitanud alkoholi
- kui teil on esinenud südameinfarkti või insulti
- kui teil on olnud veresoontes trombe

- kui teil on esinenud neeruarteri stenoosi (ühte või mõlemasse neeru sisenevate veresoonte kitsenemine)
- südamehäired, sealhulgas südamepuudulikkus, südame rütmihäired ja QT-intervalli pikenemine
- kõrge vererõhk
- kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresooneseina laienemine ja nõrgenemine) või veresooneseina rebend.
- kui teil on esinenud veritsemishäireid
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon. Iclusig võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.

Arst teeb teile:

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

Patsientidel, keda ravitakse ponatiniibiga, on teatatud seisundist, mida nimetatakse posterioorse pöörduva entsefalopaatiia sündroomiks. Sümptomiteks võivad olla äkki tekkiv tugev peavalu, segasusseisund, krambihood ja nägemise muutused. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib ponatiniibravi käigus mõni nendest sümptomitest, kuna see võib olla tõsine.

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Iclusig

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

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

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

Iclusig koos toidu ja joogiga

Vältige greipi sisaldavaid tooteid, nt greibimahla.

Rasedus ja imetamine

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Iclusig sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Iclusig'i võtta

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

Iclusig-ravi peab määrama leukeemia ravis kogenud arst.

Iclusig'i turustatakse:

- 45 mg õhukese polümeerikattega tabletina soovitatava annuse võtmiseks;
- 15 mg õhukese polümeerikattega tabletina ja 30 mg õhukese polümeerikattega tabletina, mis võimaldab annust kohandada.

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

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

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

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

Kasutamisiis

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

Pudelis sisalduvat kuivatusaine pakikest ei tohi alla neelata.

Kasutamise kestus

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

Kui te võtate Iclusig'i rohkem, kui ette nähtud

Sel juhul pidage kohe nõu arstiga.

Kui te unustate Iclusig'i võtta

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

Kui te lõpetate Iclusig'i võtmise

Ärge lõpetage ilma arsti loata Iclusig'i võtmist.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

65-aastastel ja vanematel patsientidel tekib kõrvaltoimeid tõenäolisemalt.

Ükskõik millise järgmise tõsise kõrvaltoime tekkimisel pöörduge kohe arsti poole.

Vereanalüüside kõrvalekallete korral tuleb kohe pöörduda arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed (sage: võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st):

- kopsuinfektsioon (võib põhjustada hingamisraskust)
- kõhunäärmepõletik. Kõhunäärmepõletiku tekkimisel teatage sellest kohe oma arstile. Sümptomiteks on tugev valu kõhu ja selja piirkonnas.
- palavik, sageli koos muude infektsiooninähtudega valgeliblede arvu vähenemise tõttu
- südameinfarkt (sümptomid hõlmavad: äkiline südamelöögisageduse suurenemise tunne, valu rinnus, õhupuudus)
- muutused vereanalüüsides:
 - vere punaliblede arvu vähenemine (sümptomiteks on: nõrkus, pearinglus, kurnatus)
 - trombotsüütide arvu vähenemine (sümptomiteks on: suurenenud soodumus verejooksude või verevalumite tekkimisele)
 - neutrofiilideks nimetatavate vere valgeliblede arvu vähenemine (sümptomiteks on: suurenenud soodumus infektsioonide tekkeks)
 - seerumi valgu, mida teatakse lipaasina, taseme tõus
- südame rütmihäire, ebanormaalne pulss
- südamepuudulikkus (sümptomiteks on: nõrkus, kurnatus, jalgade turse)
- ebamugav surve, täistunne, pigistus või valu rindkere keskel (stenokardia) ja südamega mitteseotud valu rindkeres
- kõrge vererõhk

- ajuarterite kitsenemine
- südamelihase veresoonte häired
- vereinfektsioon
- turses või punetavas nahapiirkonnas kuumatunne ja hellus (tselluliit)
- dehüdratsioon
- hingamisraskused
- vedelik rindkeres (võib põhjustada hingamisraskust)
- kõhulahtisus
- süvaveeni tromb, äkki tekkiv veeniummistus, kopsu veresoone tromb (sümptomiteks on: kuumahood, õhetus, näopunetus, hingamisraskus)
- insult (sümptomiteks on: kõne- või liikumisraskused, unisus, migreen, tundlikkuse häired)
- vereringehäired (sümptomiteks on: sääрте või käsivarte valu, käe- või jalalabade külmus)
- tromb peamises arteris, mis varustab pead ja kaela verega (unearter)
- kõhukinnisus
- vere naatriumisisalduse langus
- suurenenud soodumus verejooksude või verevalumite tekkimisele

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

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioon (võib põhjustada hingamisraskust)
- isu vähenemine
- unetus
- peavalu, pearinglus
- köha
- kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
- mitme maksaensüümi taseme tõus veres:
 - alaniinaminotransferaas
 - aspartaataminotransferaas
- lööve, nahakuivus, kihelus
- luu-, liigese-, lihas-, selja-, käe- või jalavalu, lihasspasmid
- väsimus, vedeliku kogunemine kättesse ja/või jalgadesse, palavik, valu

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st):

- juuksenäpsupõletik, turses, punetavas naha või nahaaluse piirkonnas kuumatunne ja hellus
- kilpnäärme alatalitus
- vedelikupeetus
- vere madal kaltsiumi-, fosfaadi- või kaaliumitase
- vere glükoositaseme või kusi happetaseme tõus, kõrge vereraskvade triglütseriidide tase
- kehakaalulangus
- miniinsult
- käte ja/või jalgade närvihäired (põhjustavad sageli käte või jalgade tuimust ja valu)
- letargia, migreen
- puutetundlikkuse või tundlikkuse suurenemine või vähenemine, tundlikkusehäired, näiteks torkimis-, kipitus- või kihelustunne
- ähmane nägemine, silmade kuivus, silmainfektsioon, nägemishäire
- silmalauugude või silmaümbruse kudede turse ülemäärase vedelikusisalduse tõttu
- südamepekslemine
- kõndimisel või kehalise koormuse ajal ühes või mõlemas jalas valu, mis kaob pärast mõneminutilist puhkust
- kuumahood, õhetus
- ninaverejooks, raskused hääle tekitamisel, kõrge vererõhk kopsudes
- maksa ja kõhunäärme ensüümide taseme tõus veres:
 - amülaas

- aluseline fosfataas
- gamma-glutamüültransferaas
- kõrvetised maomahla tagasivoolu tõttu, suupõletik, kõhu paisumine või ebamugavustunne kõhupiirkonnas või seedehäire, suukuivus
- maoverejooks (sümptomiteks on maovalu, veriokse)
- bilirubiini (verepigmenti kollane laguprodukt) taseme tõus veres (sümptomiks on tume merevaiguvärvi uriin)
- luustiku- või kaelavalu
- nahalööve, naha koorumine, ebanormaalne naha paksenemine, punetus, verevalumid, nahavalu, nahavärvi muutused, juuste väljalangemine
- liigsest vedelikusisaldusest põhjustatud kudede turse näos
- öine higistamine, suurenenud higistamine
- võimetus saada või hoida erektsiooni
- külmavärinad, gripilaadne haigus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st):

- hävivate vähirakkude laguproduktidest põhjustatud ainevahetushäired
- ajuverejooks
- silmaveresoonte ummistus
- südame probleemid, valu rindkeres vasakul pool, südame vasaku kambri funktsioonihäire
- veresoonte ahenemine, vereringehäired, vererõhu järsk tõus
- neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru sisenevate veresoonte kitsenemine)
- põrna vereringehäired
- maksakahjustus, kollatõbi (sümptomiteks on: naha ja silmade kollaseks muutumine)
- peavalu, segasus seisund, krampihood, nägemise kaotus, mis võivad olla sellise seisundi sümptomiteks, mida nimetatakse posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomiks (PRES).

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 1000-st):

- valulikud punased külmud, nahavalu, naha punetus (nahaaluse rasvkoe põletik)

Teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata)

- B-hepatiidi infektsiooni taastekkimine (reaktiveerumine), kui teil on varem olnud B-hepatiit (teatud maksanakkus)
- häirivad nahalööbed, mis hõlmavad villide esinemist ja naha mahakoorumist ning levivad üle keha, kaasneb väsimus. Kui teil tekivad need sümptomid, teavitage kohe oma arsti.
- veresoone seinade laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneürüsmid ja arteridissektsioonid).

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Iclusig'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Iclusig sisaldab

- Toimeaine on ponatiniib.
Üks 15 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg ponatiniibi (ponatiniibvesinikkloriidina).
Üks 30 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg ponatiniibi (ponatiniibvesinikkloriidina).
Üks 45 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg ponatiniibi (ponatiniibvesinikkloriidina).
- Teised koostisained on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, talk, makrogool 4000, polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171). Vt lõik 2 „Iclusig sisaldab laktoosi“.

Kuidas Iclusig välja näeb ja pakendi sisu

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

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

Iclusig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ligikaudu 8 mm diameetriga tabletid, mille ühel küljel on "C7".

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

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

Iclusig 15 mg pudelites on kas 30, 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Iclusig 30 mg pudelites on 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Tootja

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Holland

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

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

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.