

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete
Iclusig 30 mg filmom obložene tablete
Iclusig 45 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg laktoze hidrata.

Iclusig 30 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg laktoze hidrata.

Iclusig 45 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete

Bijela, bikonveksna okrugla filmom obložena tableta, promjera oko 6 mm s oznakom „A5” utisnutom na jednoj strani.

Iclusig 30 mg filmom obložene tablete

Bijela, bikonveksna okrugla filmom obložena tableta, promjera oko 8 mm s oznakom „C7” utisnutom na jednoj strani.

Iclusig 45 mg filmom obložene tablete

Bijela, bikonveksna okrugla filmom obložena tableta, promjera oko 9 mm s oznakom „AP4” utisnutom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Iclusig je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s:

- kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi bolesti koji su rezistentni na liječenje dasatinibom ili nilotinibom; koji ne podnose dasatinib ili nilotinib i za koje naknadno liječenje imatinibom nije klinički opravdano; ili koji imaju T315I mutaciju.

- akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph⁺ ALL) koji su rezistentni na dasatinib; koji ne podnose dasatinib i za koje naknadno liječenje imatinibom nije klinički opravdano; ili koji imaju T315I mutaciju.

Prije početka liječenja vidjeti dio 4.2 za ocjenu kardiovaskularnog stanja i 4.4 za situacije u kojima treba razmotriti alternativno liječenje.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba provesti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s leukemijom. Ukoliko je to klinički indicirano, mogu se primjenjivati suportivne mjere liječenja kao što su transfuzije trombocita i hematopoetskih čimbenika rasta.

Prije početka liječenja ponatinibom, mora se ocijeniti kardiovaskularno stanje bolesnika uključujući povijest bolesti i fizikalni pregled, a kardiovaskularni čimbenici rizika moraju se aktivno zbrinuti. Tijekom liječenja ponatinibom mora se nastaviti pratiti kardiovaskularno stanje i optimizirati medicinsko i suportivno liječenje za stanja koja doprinose kardiovaskularnom riziku.

Doziranje

Preporučena početna doza iznosi 45 mg ponatiniba, jednom dnevno. Za standardnu dozu od 45 mg jednom dnevno, dostupne su 45 mg filmom obložene tablete. Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik ne pokazuje znakove napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Mora se pratiti odgovor bolesnika u skladu sa standardnim kliničkim smjernicama.

Potrebno je razmotriti prekid davanja ponatiniba ako se potpuni hematološki odgovor ne javi za 3 mjeseca (90 dana).

Rizik od događaja arterijske okluzije je vjerojatno povezan s dozom. Potrebno je razmotriti smanjenje doze Iclusiga na 15 mg u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a koji su postigli molekularni odgovor (engl. *molecular response*, MR2; tj. $\leq 1\%$ BCR-ABL¹⁵) uzimajući u obzir sljedeće čimbenike prilikom individualne procjene bolesnika: kardiovaskularni rizik, nuspojave liječenja ponatinibom, vrijeme do odgovora i razine BCR-ABL transkripta (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Ako se poduzme smanjenje doze, preporučuje se pomno praćenje odgovora. U bolesnika u kojih je došlo do gubitka odgovora, doza lijeka Iclusig može se povećati na prethodno podnošljivu dozu od 30 mg ili 45 mg peroralno, jednom dnevno. Liječenje lijekom Iclusig treba se nastaviti do gubitka odgovora pri ponovno povećanoj dozi ili neprihvatljive toksičnosti.

Zbrinjavanje toksičnosti

Za zbrinjavanje hematoloških i nehematoloških toksičnosti potrebno je razmotriti promjenu doze ili prekid doziranja. U slučaju teških nuspojava liječenje treba prekinuti.

Za bolesnike čije su se nuspojave povukle ili je njihova težina oslabila, Iclusig se može ponovno početi davati i može se razmotriti povećanje doze natrag na dnevnu dozu od prije nuspojava ako je to klinički opravdano.

Za dozu od 30 mg ili 15 mg jednom dnevno dostupne su filmom obložene tablete od 15 mg i 30 mg.

Mijelosupresija

Prilagođavanje doze zbog neutropenije (ABN* $< 1,0 \times 10^9/l$) i trombocitopenije (trombociti $< 50 \times 10^9/l$) koje nisu povezane s leukemijom prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1 Prilagodbe doze za mijelosupresiju

ABN* < 1,0 x 10 ⁹ /l ili trombociti < 50 x 10 ⁹ /l	Prva pojava: Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s istom dozom nakon oporavka ABN na $\geq 1,5 \times 10^9/l$ te trombocita na $\geq 75 \times 10^9/l$
	Ponovna pojava uz 45 mg: Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s dozom od 30 mg nakon oporavka ABN na $\geq 1,5 \times 10^9/l$ te trombocita na $\geq 75 \times 10^9/l$
	Ponovna pojava uz 30 mg: Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s dozom od 15 mg nakon oporavka ABN na $\geq 1,5 \times 10^9/l$ te trombocita na $\geq 75 \times 10^9/l$
*ABN = apsolutni broj neutrofila	

Arterijska okluzija i venska tromboembolija

U bolesnika kod kojih se sumnja na razvoj arterijskog okluzivnog događaja ili venske tromboembolije, primjena Iclusiga se mora odmah prekinuti. Odluka za ponovno uvođenje terapije Iclusigom mora biti vođena razmatranjem omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.4 i 4.8) nakon povlačenja štetnog događaja.

Hipertenzija može doprinijeti riziku za arterijski okluzivni događaj. Liječenje Iclusigom se mora privremeno prekinuti ako se hipertenzija ne kontrolira lijekovima.

Pankreatitis

Preporučene izmjene doze u slučaju nuspojava na gušterači sažete su Tablici 2.

Tablica 2 Prilagodba doze u slučaju pankreatitisa i povišenja lipaze

Pankreatitis 2. stupnja i/ili povišenje lipaze 2. stupnja (> 1,5 – 2,0 x IGGN ili > 2,0 – 5,0 x IGGN i asimptomatsko)	Potrebno je nastaviti s lijekom Iclusig pri istoj dozi
Asimptomatsko povišenje lipaze 3. stupnja (> 5,0 x IGGN*)	Pojava uz 45 mg: - Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s dozom od 30 mg nakon oporavka na $\leq$ stupanj 1 (< 1,5 x IGGN) Pojava uz 30 mg: - Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s dozom od 15 mg nakon oporavka na $\leq$ stupanj 1 (< 1,5 x IGGN). Pojava uz 15 mg: - Potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Iclusig
Pankreatitis 3. stupnja ili simptomatsko povišenje lipaze 3. stupnja (> 2,0 – 5,0 x IGGN)	Pojava uz 45 mg: - Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig do potpunog povlačenja simptoma i nakon oporavka povišene lipaze na < stupanj 2 i nastaviti s dozom od 30 mg Pojava uz 30 mg: - Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig do potpunog povlačenja simptoma i nakon oporavka povišene lipaze na < stupanj 2 i nastaviti s dozom od 15 mg Pojava uz 15 mg: - Potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Iclusig
Pankreatitis 4. stupnja ili povišenje lipaze 4. stupnja (> 5,0 x IGGN i simptomatsko)	Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Iclusig
*IGGN (engl. <i>institution upper limit of normal</i>) = gornja granica normalnih vrijednosti ustanove	

Hepatotoksičnost

Može biti potreban prekid ili obustava liječenja kako je objašnjeno u Tablici 3.

Tablica 3 Preporučene prilagodbe doze u slučaju hepatotoksičnosti

Porast vrijednosti jetrene transaminaze > 3 x GGN*	Pojava uz 45 mg: • Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Iclusig i pratiti funkciju jetre • Potrebno je nastaviti primjenu lijeka Iclusig s dozom od 30 mg nakon oporavka na ≤ stupanj 1 (< 3 x GGN) ili oporavka na stupanj prije liječenja Pojava uz 30 mg: • Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s dozom od 15 mg nakon oporavka na ≤ stupanj 1 ili oporavka na stupanj prije liječenja Pojava uz 15 mg: • Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Iclusig
Perzistirajući 2. stupanj (dulje od sedam dana) 3. ili viši stupanj	
Porast vrijednosti AST-a ili ALT-a ≥ 3 x GGN istodobno uz povišenje bilirubina > 2 x GGN i alkalne fosfataze < 2 x GGN	Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Iclusig

*GG = gornja granica normalnih vrijednosti laboratorija

Stariji bolesnici

Od 732 bolesnika u PACE i OPTIC kliničkim ispitivanjima lijeka Iclusig, 191 (26%) bolesnik bio je u dobi od 65 godina i stariji. U usporedbi s bolesnicima mlađim od 65 godina, veća je vjerojatnost da će stariji bolesnici imati nuspojave.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje putem bubrega nije glavni put eliminacije ponatiniba. Iclusig nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici s klirensom kreatinina ≥ 50 ml/min mogu primiti Iclusig bez prilagodbe doze. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig bolesnicima s klirensom kreatinina < 50 ml/min ili bolesnicima u završnom stadiju bubrežne bolesti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u bolesnika mlađih od 18 godina još nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Iclusig uzima se peroralno. Tablete treba progutati cijele. Bolesnici ne smiju drobiti ili otapati tablete. Iclusig se može uzeti s hranom ili bez nje.

Bolesnike treba savjetovati da ne progutaju spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Važne nuspojave

Mijelosupresija

Liječenje lijekom Iclusig je povezano je s teškom (Opći kriteriji toksičnosti 3. ili 4. stupnja Nacionalnog instituta za karcinome [engl. *National Cancer Institute*]) trombocitopenijom, neutropenijom i anemijom. U većine bolesnika sa smanjenjem trombocita stupnja 3 ili 4, anemijom ili neutropenijom stanje je nastalo unutar prva tri mjeseca liječenja. Učestalost tih događaja veća je u bolesnika s ubrzanom fazom KML-a (AP-KML), blastičnom fazom KML-a (BP-KML) ili Ph+ ALL-om nego u kroničnoj fazi KML-a (CP-KML). Kompletanu krvnu sliku treba kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja te zatim jednom mjesečno ili kada je klinički indicirano. Mijelosupresija je obično reverzibilna i najčešće prolazi nakon privremenog prestanka primjene lijeka Iclusig ili nakon smanjenja doze (vidjeti dio 4.2).

Arterijska okluzija

U bolesnika liječenih Iclusigom javile su se arterijske okluzije, uključujući i infarkt miokarda sa smrtnim ishodom, moždani udar, arterijske okluzije mrežnice u nekim slučajevima povezane s trajnim pogoršanjem vida ili gubitkom vida, stenozu velikih arterija u mozgu, tešku perifernu vaskularnu bolest, stenozu bubrežne arterije (povezanu s pogoršanjem hipertenzije, graničnom ili refraktornom hipertenzijom), te potrebu za hitnim postupkom revaskularizacije. Ti su se štetni događaji javili u bolesnika sa i bez kardiovaskularnih čimbenika rizika, uključujući bolesnike u dobi od 50 godina ili mlađe. Štetni događaji arterijske okluzije bivali su češći s porastom godina i u bolesnika s anamnezom ishemije, hipertenzije, dijabetesa ili hiperlipidemije.

Rizik od događaja arterijske okluzije je vjerojatno povezan s dozom. (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Nuspojave arterijske okluzije, uključujući ozbiljne reakcije, javile su se u kliničkom razvoju (vidjeti dio 4.8.). Neki su bolesnici imali više od jedne vrste događaja.

Iclusig se ne smije koristiti u bolesnika s anamnezom infarkta miokarda, prethodne revaskularizacije ili moždanog udara, osim ako potencijalna korist ne nadjačava potencijalni rizik (vidjeti dio 4.2 i 4.8). Za takve bolesnike treba također razmotriti alternativne načine liječenja prije početka liječenja ponatinibom.

Prije početka liječenja ponatinibom, mora se ocijeniti kardiovaskularno stanje bolesnika, uključujući povijest bolesti i fizikalni pregled, a kardiovaskularni čimbenici rizika moraju se aktivno zbrinuti. Tijekom liječenja ponatinibom kardiovaskularno stanje se mora nastaviti pratiti i optimizirati medicinsko i suportivno liječenje za stanja koja doprinose kardiovaskularnom riziku.

Potrebno je praćenje na pokazatelje pojave arterijske okluzije, a ako dođe do pojave slabljenja vida ili zamagljenja vida potrebno je obaviti oftalmološki pregled (uključujući fundoskopiju). U slučaju arterijske okluzije liječenje Iclusigom mora se odmah prekinuti. Odluka za ponovno uvođenje terapije Iclusigom mora biti vođena razmatranjem omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Venska tromboembolija

Nuspojave venske tromboembolije, uključujući ozbiljne nuspojave, zabilježene su u kliničkom razvoju (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je praćenje na pokazatelje pojave tromboembolije. U slučaju tromboembolije primjenu Iclusiga treba odmah prekinuti. Odluka o ponovnom uvođenju liječenja lijekom Iclusig treba se temeljiti na analizi rizika i koristi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

U bolesnika liječenih Iclusigom bilo je pojava venske okluzije mrežnice, u nekim slučajevima povezane s trajnim oštećenjem ili gubitkom vida. Dođe li do slabljenja ili zamagljenja vida, potrebno je obaviti oftalmološki pregled (uključujući oftalmoskopiju).

Hipertenzija

Hipertenzija može doprinijeti riziku za arterijski trombotski događaj, uključujući stenozu bubrežne arterije. Tijekom liječenja Iclusigom krvni tlak se mora pratiti i liječiti pri svakoj posjeti klinici, a hipertenzija se mora liječenjem dovesti do normale. Liječenje Iclusigom se mora privremeno prekinuti ako se hipertenzija ne kontrolira lijekovima (vidjeti dio 4.2).

U slučaju značajnog pogoršanja hipertenzije ili granične ili refraktorne hipertenzije potrebno je prekinuti liječenje i razmotriti dijagnostičku obradu zbog suspektne stenozе bubrežne arterije.

U bolesnika liječenih Iclusigom javila se hipertenzija izazvana liječenjem (uključujući hipertenzivnu krizu). Za hipertenziju povezanu sa zbunjenošću, glavoboljom, boli u prsištu ili nedostatkom zraka bolesnicima može biti potrebna hitna klinička intervencija.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene lijeka Iclusig potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Kongestivno zatajenje srca

Zatajenje srca sa smrtnim ishodom i ozbiljno zatajenje srca ili disfunkcija lijeve klijetke javili su se u bolesnika liječenih Iclusigom, uključujući i događaje povezane s ranijim događajima vaskularne okluzije. Potrebno je pratiti bolesnike zbog otkrivanja znakova i simptoma koji ukazuju na zatajenje srca i liječiti ih sukladno kliničkoj indikaciji, uključujući i prekid davanja Iclusiga. Potrebno je razmotriti prekid davanja ponatiniba u bolesnika kod kojih se razvije ozbiljno zatajenje srca (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Pankreatitis i serumska lipaza

Liječenje lijekom Iclusig je povezano s pankreatitisom. Učestalost pankreatitisa je veća u prva 2 mjeseca liječenja. Serumsku lipazu treba kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca, a zatim periodično. Možda će biti potrebno prekinuti liječenje ili smanjiti dozu. Ako je povišenje lipaza praćeno s abdominalnim simptomima, liječenje lijekom Iclusig se mora obustaviti, a bolesnika dodatno dijagnostički obraditi zbog suspektnog pankreatitisa (vidjeti dio 4.2). Potrebno je oprez kod bolesnika s anamnezom pankreatitisa ili zlouporabe alkohola. Bolesnike s teškom hipertrigliceridemijom treba odgovarajuće liječiti kako bi se smanjio rizik od pankreatitisa.

Hepatotoksičnost

Iclusig može uzrokovati porast vrijednosti ALT-a, AST-a, bilirubina i alkalne fosfataze. U većine bolesnika koji su imali događaj hepatotoksičnosti prvi je događaj zabilježen tijekom prve godine liječenja. Uočeno je zatajenje jetre (uključujući i ono sa smrtnim ishodom). Potrebne su kontrole jetrene funkcije prije uvođenja liječenja i povremeno praćenje, kako je klinički indicirano.

Hemoragija

U bolesnika liječenih Iclusigom zabilježena je teška hemoragija, uključujući i smrtne slučajeve. Incidencija događaja teškog krvarenja bila je viša u bolesnika s AP-KML, BP-KML, i Ph+ ALL. Gastrointestinalna hemoragija i subduralni hematomi bili su najčešće prijavljeni događaji krvarenja stupnja 3/4. Većina događaja hemoragije, ali ne svi, javila se u bolesnika s trombocitopenijom stupnja 3/4. Potrebno je prekinuti davanje Iclusiga i izvršiti dijagnostičku obradu pacijenta zbog suspektne ozbiljne ili teške hemoragije.

Ponovna aktivacija hepatitisa B

U bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda. Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja Iclusig. Prije početka liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) te za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tijekom liječenja, potrebno je

savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje hepatitisa B. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje Iclusig potrebno je pozorno nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih lijekom Iclusig prijavljeni su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES).

PRES je neurološki poremećaj koji se može očitovati znakovima i simptomima kao što su napadaj, glavobolja, smanjena pozornost, promijenjeno mentalno funkcioniranje, gubitak vida i drugi poremećaji vida i neurološki poremećaji.

Ako se dijagnosticira, prekinite liječenje lijekom Iclusigom i nastavite liječenje tek nakon što se poremećaj povuče te ako je korist od nastavka liječenja veća od rizika od PRES-a.

Interakcije lijekova

Potreban je oprez s istovremenom primjenom lijeka Iclusig i umjerenih i jakih inhibitora CYP3A te umjerenih i jakih induktora CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Istovremenoj primjeni ponatiniba sa lijekovima protiv zgrušavanja treba pristupiti oprezno u bolesnika kod kojih je moguć rizik od događaja krvarenja (vidjeti „Mijelosupresija” i „Hemoragija”). Službena ispitivanja ponatiniba s lijekovima protiv zgrušavanja nisu provedena.

Produljenje QT intervala

Utjecaj lijeka Iclusig na produljenje QT intervala ispitano je u 39 bolesnika s leukemijom te nije uočeno značajno produljenje QT intervala (vidjeti dio 5.1). Nisu provedena dodatna ispitivanja utjecaja Iclusiga na QT interval; stoga se klinički značajan učinak na QT interval ne može isključiti.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig bolesnicima s klirensom kreatinina < 50 ml/min ili bolesnicima u završnom stadiju bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.2).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tvari koje mogu povećati serumske koncentracije ponatiniba

Inhibitori CYP3A

Ponatinib se metabolizira putem CYP3A4.

Istovremena peroralna primjena 15 mg lijeka Iclusig s ketokonazolom (400 mg dnevno), snažnim CYP3A inhibitorom uzrokovala je skromni porast u sistemskoj izloženosti ponatinibu s vrijednostima $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} ponatiniba koje su bile za 78% odnosno 47% više od onih uočenih kad se ponatinib primjenjivao sam.

Treba biti oprezan i razmotriti smanjenje početne doze lijeka Iclusig na 30 mg kod istovremene primjene s jakim inhibitorima CYP3A kao što su klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol i sok grejpa.

Tvari koje mogu smanjiti serumske koncentracije ponatiniba

Induktori CYP3A

Istovremena primjena jednokratne doze lijeka Iclusig od 45 mg s rifampicinom (600 mg dnevno), snažnim CYP3A induktorom, u 19 zdravih dobrovoljaca, uzrokovala je sniženje $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} ponatiniba za 62% odnosno 42% u usporedbi s onima kad se ponatinib primjenjivao sam.

Istovremenu primjenu snažnih CYP3A4 induktora kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin, i gospina trava s ponatinibom treba izbjegavati, te potražiti alternative CYP3A4 induktoru, osim ako su koristi veće od mogućeg rizika smanjene izloženosti ponatinibu.

Tvari čija se koncentracija u serumu mijenja pod utjecajem ponatiniba

Supstrati transportera

U *in vitro* uvjetima ponatinib djeluje kao inhibitor P-gp i BCRP. Stoga ponatinib može smanjiti plazmatske koncentracije istovremeno primijenjenih supstrata P-gp (poput digoksina, dabigatrana, kolhicina, pravastatina) ili BCRP (poput metotreksata, rosuvastatina, sulfasalazina) i može povećati njihov terapijski učinak i nuspojave. Preporučuje se pomno praćenje bolesnika koji uz ponatinib primaju i navedene lijekove.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi koje se liječe lijekom Iclusig treba savjetovati da ne zatrudne, a muškarcima koji se liječe lijekom Iclusiga također treba savjetovati da ne začnu dijete tijekom liječenja. Za vrijeme liječenja potrebno je koristiti učinkovite metode kontracepcije. Nije poznato utječe li ponatinib na učinkovitost sistemskih hormonalnih kontraceptiva. Potrebno je koristiti alternativne ili dodatne metode kontracepcije.

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni Iclusiga u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Iclusig se ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće osim ako to nije neophodno. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnica mora biti obaviještena o potencijalnoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Iclusig u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamski i toksikološki podaci ne mogu isključiti mogućnost izlučivanja u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Iclusig.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku ponatiniba na plodnost u ljudi. U štakora je liječenje ponatinibom pokazalo učinak na plodnost u ženki, no nije bilo učinka na plodnost u mužjaka (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj ovih nalaza za ljudsku plodnost nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iclusig ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave poput letargije, omaglice i zamagljenog vida povezane su s lijekom Iclusig. Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Prethodno liječeni KML ili Ph+ALL (ispitivanje PACE)

U ispitivanju faze 2, PACE (vidjeti dio 5.1), najčešće ozbiljne nuspojave (> 2%) (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) bile su pneumonija (7,3%), pankreatitis (5,8%), bol u abdomenu (4,7%), fibrilacija atrijska (4,5%), pireksija (4,5%), infarkt miokarda (4,0%), periferna arterijska okluzivna bolest (3,8%), anemija (3,8%), angina pectoris (3,3%), smanjenje broja trombocita (3,1%), febrilna neutropenija (2,9%), hipertenzija (2,9%), bolest koronarnih arterija (2,7%), kongestivno zatajenje srca (2,4%), cerebrovaskularni incident (2,4%), sepsa (2,4%), celulitis (2,2%), akutno oštećenje bubrega (2,0%), infekcija mokraćnog sustava (2,0%) i porast lipaze (2,0%).

Ozbiljne nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 10%, 7%, odnosno 9% bolesnika liječenih Iclusigom. Ozbiljne nuspojave venske okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 5% bolesnika.

Nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 13%, 9%, odnosno 11% bolesnika liječenih Iclusigom. U PACE ispitivanju faze 2, nuspojave arterijske okluzije javile su se u ukupno 25% bolesnika liječenih Iclusigom s najmanje 64 mjeseca praćenja, s ozbiljnim nuspojavama koje su se javile u 20% bolesnika. Neki su bolesnici imali više od jedne vrste događaja.

Reakcije venske tromboembolije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 6,0% bolesnika. Incidencija tromboembolijskih događaja viša je u bolesnika s Ph+ALL ili BP-KML u odnosu na one s AP-KML-om ili CP-KML-om. Niti jedan događaj venske okluzije nije imao smrtni ishod.

Nakon minimalnog praćenja od 64 mjeseca, stope nuspojava koje su rezultirale prekidom liječenja iznosile su 20% u CP-KML, 11% u AP-KML, 15% u BP-KML i 9% u Ph+ALL.

Prethodno liječeni KML u kroničnoj fazi (ispitivanje OPTIC)

U ispitivanju faze 2, OPTIC (vidjeti dio 5.1), s medijanom trajanja praćenja od 77,93 mjeseca, ukupne nuspojave arterijske okluzije javile su se u 13,8% bolesnika liječenih Iclusigom (kohorta liječena s 45 mg) uključujući 2 fatalne, a ozbiljne nuspojave javile su se u 8,5% bolesnika (kohorta liječena s 45 mg). Nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava nastalih tijekom liječenja) javile su se u 5,3%, 4,3% odnosno 4,3% bolesnika liječenih Iclusigom (kohorta liječena s 45 mg). Od 94 bolesnika u kohorti liječenoj s 45 mg, 1 bolesnik doživio je nuspojavu venske tromboembolije (okluzija središnje mrežnične vene 1. stupnja).

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava temelji se na 449 bolesnika s KML-om i Ph+ALL-om koji su bili izloženi ponatinibu u PACE ispitivanju faze 2 i 94 KML bolesnika izložena ponatinibu (početna doza od 45 mg) u OPTIC ispitivanju faze 2. Vidjeti dio 5.1 za informacije o glavnim karakteristikama sudionika u ispitivanjima. Nuspojave prijavljene kod svih KML i Ph+ ALL bolesnika navedene su prema klasifikaciji organskih sustava u Tablici 4. Kategorije učestalosti su vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4 Nuspojave uočene u prethodno liječenih KML i Ph+ ALL bolesnika – učestalost prijavljena prema incidenciji događaja izazvanih liječenjem

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo često	infekcije gornjeg dišnog sustava
	Često	pneumonija, sepsa, folikulitis, celulitis, herpes zoster

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	anemija, smanjenje broja trombocita, smanjenje broja neutrofila
	Često	pancitopenija, febrilna neutropenija, smanjen broj leukocita, smanjen broj limfocita, mijelosupresija
Endokrini poremećaji	Često	hipotiroidizam ^a
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	smanjen apetit, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija
	Često	dehidracija, retencija tekućine, hipokalcijemija, hiperglikemija, hiperuricemija, hipofosfatemija, hipokalijemija, smanjenje tjelesne težine, hiponatrijemija, dislipidemija, poremećena tolerancija glukoze, povišen lipoprotein niske gustoće, povećanje tjelesne težine, sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	nesanica
	Često	anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja, omaglica
	Često	cerebrovaskularni incident, moždani infarkt, periferna neuropatija, letargija, migrena, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, tranzitorna ishemijska ataka, poremećaj ličnog živca, stenoza karotidne arterije
	Manje često	stenoza cerebralne arterije, cerebralna hemoragija, intrakranijska hemoragija, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije *
Poremećaji oka	Često	zamagljen vid, suhe oči, periorbitalni edem, edem oćnog kapka, konjuktivitis, poremećaj vida, bol u oku, okluzija središnje mrežnićne vene
	Manje često	tromboza središnje mrežnićne vene, okluzija mrežnićne arterije
Srćani poremećaji	Često	zatajenje srća, infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srća, bolest koronarnih arterija, angina pectoris, efuzija perikarda, fibrilacija atrija, smanjena ejakcijska frakcija, akutni koronarni sindrom, undulacija atrija, disfunkcija lijeve klijetke, hipertrofija lijeve klijetke, sinusna bradikardija, tahikardija, povišen N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida, nestabilna angina, ishemija miokarda, supraventrikularne ekstrasistole, ventrikularne ekstrasistole, produljenje QT-intervalu na elektrokardiogramu, kronićno srćano zatajenje, povišeni moždani natriuretski peptid
	Manje često	srćana nelagoda, ishemijska kardiomiopatija, spazam koronarne arterije

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	hipertenzija
	Često	periferna okluzivna arterijska bolest, periferna ishemija, stenoza perifernih arterija, intermitentna klaudikacija, duboka venska tromboza, navale vrućine, naleti crvenila, hipertenzivna kriza
	Manje često	slaba periferna cirkulacija, infarkt slezene, venska embolija, venska tromboza, stenoza bubrežne arterije
	Nepoznato	aneurizme i disekcije arterije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	dispneja, kašalj
	Često	plućna embolija, pleuralni izljev, epistaksa, disfonija, plućna hipertenzija, orofaringealna bol, produktivni kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	bol u abdomenu, proljev, povraćanje, konstipacija, mučnina, povišena lipaza
	Često	pankreatitis, povišena amilaza u krvi, gastroezofagealna refluksna bolest, stomatitis, dispepsija, distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, suha usta, krvarenje iz želuca, gastritis, želučani ulkus, krvarenje desni
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza
	Često	povišen bilirubin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamil transferaza, povišene transaminaze, hepatotoksičnost
	Manje često	zatajenje jetre, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	osip, suha koža, pruritus
	Često	pruritički osip, ekfolijativni osip, eritem, alopecija, ekfolijacija kože, noćno znojenje, hiperhidroza, petehije, ekhimoze, bolna koža, ekfolijativni dermatitis, hiperkeratoza, hiperpigmentacija kože, panikulitis (uključujući nodozni eritem), dermatitis, makulopapulozni osip, akneiformni dermatitis, eritematozni osip, ekcem, makulozni osip, papulozni osip, multiformni eritem, alergijski dermatitis, papilom kože, psorijaziformni dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Vrlo često	bol u kostima, artralgijske, mijalgije, bol u udovima, bol u leđima, spazmi mišića
	Često	muskuloskeletalna bol, bol u vratu, muskuloskeletalna bol u prsištu, mišićna slabost, ukočenost mišićno-koštanog sustava, bol u kralježnici, tendinitis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	umor, astenija, periferni edem, pireksija, bol
	Često	zimica, bolest nalik influenci, nekardijalna bol u prsištu, masa, edem lica, povišen C-reaktivni protein, bol u prsištu

* spontane prijave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

^a hipotiroidizam uključuje hipotiroidizam i primarni hipotiroidizam

Opis odabranih nuspojava

Vaskularna okluzija (vidjeti dio 4.2 i 4.4)

U bolesnika liječenih Iclusigom javila se ozbiljna vaskularna okluzija, uključujući kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne događaje, te venske trombotske događaje. Ti su se štetni događaji javili u bolesnika s i bez kardiovaskularnih čimbenika rizika, uključujući bolesnike u dobi od 50 godina ili mlađe. Štetni događaji arterijske okluzije bivali su češći s porastom godina i u bolesnika s anamnezom ishemije, hipertenzije, dijabetesa, ili hiperlipidemije.

U PACE ispitivanju faze 2 (vidjeti dio 5.1) s praćenjem od minimalno 64 mjeseca, nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava nastalih tijekom liječenja) javile su se u 13%, 9% odnosno 11% bolesnika liječenih Iclusigom. Ukupno, nuspojave arterijske okluzije javile su se u 25% bolesnika liječenih Iclusigom u PACE ispitivanju faze 2 s ozbiljnim nuspojavama u 20% bolesnika. Neki bolesnici doživjeli su više od jedne vrste događaja. Medijan vremena do nastupa prvih događaja kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne arterijske okluzije bio je 351, 611, odnosno 605 dana u ispitivanju PACE. Nuspojave venske tromboembolije (učestalost nuspojava nastalih tijekom liječenja) javile su se u 6% bolesnika.

U OPTIC ispitivanju faze 2 (vidjeti dio 5.1) s medijanom praćenja od 77,9 mjeseci, nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava nastalih tijekom liječenja) javile su se u 5,3%, 4,3% i 4,3% bolesnika liječenih Iclusigom (kohorta liječena s 45 mg). Ukupno, nuspojave arterijske okluzije javile su se u 13,8% bolesnika liječenih Iclusigom (kohorta liječena s 45 mg) s ozbiljnim nuspojavama u 8,5% bolesnika (kohorta liječena s 45 mg). Medijan vremena do nastupa prvih nuspojava kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne arterijske okluzije bio je 473, 356, odnosno 108 dana u OPTIC ispitivanju. Od 94 bolesnika u ispitivanju OPTIC (kohorta liječena s 45 mg), 1 bolesnik doživio je nuspojavu venske tromboembolije.

Mijelosupresija

Mijelosupresija je često prijavljena u svim populacijama bolesnika. Učestalost stupnja 3 ili 4 trombocitopenije, neutropenije i anemije bila je viša u bolesnika s AP-KML i BP-KML/Ph+ ALL nego u bolesnika s CP-KML (vidjeti Tablicu 5). Mijelosupresija je opisana i kod bolesnika koji su na početku liječenja imali uredne laboratorijske nalaze kao i kod bolesnika s već postojećim patološkim laboratorijskim nalazima.

Prekidi terapije zbog mijelosupresije nisu bili česti (trombocitopenija 4%, neutropenija i anemija < 1% svaka).

Ponovna aktivacija hepatitisa B

Ponovna aktivacija hepatitisa B zabilježena je u vezi s inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.4).

Teške kožne nuspojave (SCAR)

U vezi s nekim inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze prijavljene su teške kožne nuspojave (poput Stevens-Johnsonova sindroma). Bolesnike je potrebno upozoriti da odmah prijave sve suspektne kožne reakcije, posebno ako su povezane s nastankom mjehurića, ljuštenjem kože, zahvaćanjem sluznice ili sistemskim simptomima.

Tablica 5 Incidencija klinički značajnih laboratorijskih abnormalnosti stupnja 3/4* u $\geq 2\%$ bolesnika u bilo kojoj skupini bolesti iz PACE ispitivanja faze 2 (N = 449): minimalno praćenje 64 mjeseca za sve uključene bolesnike

Laboratorijski test	Svi bolesnici (N = 449) (%)	CP-KML (N = 270) (%)	AP-KML (N = 85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
Hematologija				
Trombocitopenija (snižen broj trombocita)	40	35	49	46
Neutropenija (smanjeni ABN)	34	23	52	52
Leukopenija (snižen broj Lkc)	25	12	37	53
Anemija (snižen Hgb)	20	8	31	46
Limfopenija	17	10	25	28
Biokemija				
Povišena lipaza	14	14	13	14
Snižen fosfor	10	10	13	9
Povišena glukoza	7	8	13	1
Povišena ALT	6	4	8	7
Snižen natrij	5	6	6	2
Povišena AST	4	3	5	3
Povišena amilaza	4	4	4	3
Sniže alij	2	< 1	6	2
Povišen kalij	2	2	1	3
Povišena alkalna fosfataza	2	2	4	2
Bilirubin	1	< 1	2	1
Snižen kalcij	1	< 1	2	1
ALT = alanin aminotransferaza, ABN = apsolutni broj neutrofila, AST = aspartat aminotransferaza, Hgb = hemoglobin, Lkc = leukociti. *prema Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave Nacionalnog instituta za karcinome, verzija 4.0.				

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su izolirani slučajevi nenamjernog predoziranja lijekom Iclusig u kliničkim ispitivanjima. Pojedinačne doze od 165 mg i procijenjena doza od 540 mg u dva bolesnika nisu uzrokovale bilo kakve klinički značajne nuspojave. Višestruke doze od 90 mg dnevno tijekom 12 dana rezultirale su pneumonijom, sistemnim upalnim odgovorom organizma, fibrilacijom atrijske i asimptomatskom, umjerenom efuzijom perikarda. Nakon prekida liječenja došlo je do povlačenja opisanih štetnih događaja te je nastavljeno liječenje lijekom Iclusig 45 mg, jednom dnevno. U slučaju predoziranja lijekom Iclusig bolesnike treba nadzirati i primijeniti odgovarajuće potporne mjere liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EA05

Ponatinib je snažni opći BCR-ABL inhibitor. Zahvaljujući strukturi koja uključuje i trostruku vezu između atoma ugljika ponatinib ima visoki afinitet vezivanja za divlji tip BCR-ABL i mutirane ABL kinaze. Ponatinib inhibira aktivnost tirozin kinaze ABL i T315I mutanta ABL s vrijednostima IC₅₀ od

0,4 odnosno 2,0 nM. U kulturama stanica ponatinib je nadvladao rezistenciju na imatinib, dasatinib i nilotinib posredovanu mutacijama u domeni BCR-ABL kinaze. U pretkliničkim ispitivanjima mutagenosti, 40 nM je određeno kao koncentracija ponatiniba koja je dovoljna za inhibiciju više od 50% vijabilnosti stanica koje eksprimiraju sve testirane mutacije BCR-ABL (uključujući T315I) i potiskivanje nadiranja mutantskih klonova. U ubrzanom testu mutagenosti provedenom na stanicama nisu uočene BCR-ABL mutacije koje bi prouzrokovale rezistenciju na 40 nM ponatiniba.

Ponatinib je izazvao smanjenje tumora i produljeno preživljavanje miševa s T315I BCR-ABL mutacijom ili bez nje.

Pri dozama od 30 mg ili većim u stanju dinamičke ravnoteže koncentracija ponatiniba obično prelazi 21 ng/ml (40 nM). Pri dozama od 15 mg ili većim, 32 od 34 bolesnika (94%) pokazala su redukciju od $\geq 50\%$ fosforilacije CRK-like (CRKL), biomarkera za inhibiciju BCR-ABL u mononuklearnim stanicama periferne krvi.

Ponatinib inhibira aktivnost drugih klinički značajnih kinaza s vrijednostima IC_{50} ispod 20 nM i dokazano smanjuje aktivnost RET, FLT3 i KIT te članova obitelji kinaza FGFR, PDGFR i VEGFR.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Ispitivanje PACE

Sigurnost i djelotvornost primjene ponatiniba u bolesnika s KML i Ph+ALL koji su bili rezistentni ili intolerantni na prethodna liječenja inhibitorima tirozin kinaze (TKI) procijenjeni su u otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom bolesnika. Svi bolesnici primili su 45 mg lijeka Iclusig jednom dnevno s mogućnosti smanjenja doze i prekida doze, a potom ponovni nastavak doziranja i povišenje doze. Bolesnici su dodijeljeni u jednu od 6 kohorti na temelju faze bolesti (KML-kronična faza; KML-ubrzana faza; ili KML-blastična kriza/Ph+ ALL), rezistencija ili intolerancija (R/I) na dasatinib ili nilotinib i na prisutnost mutacije T315I.

Rezistencija bolesnika u kroničnoj fazi KML-a definirana je izostankom postizanja potpunog hematološkog odgovora (do 3 mjeseca), manjeg citogenetičkog odgovora (do 6 mjeseci) ili većeg citogenetičkog odgovora (do 12 mjeseci) za vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom. Bolesnici u kroničnoj fazi KML-a koji nisu odgovorili na liječenje ili su razvili mutacije u domeni BCR-ABL kinaze u odsutnosti potpunog citogenetičkog odgovora ili progresije bolesti u ubranu ili blastičnu fazu u bilo koje vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom također se smatraju rezistentnim. Rezistencija bolesnika u ubrzanj fazi KML i blastičnoj fazi KML/Ph+ALL definirana je kao neuspjeh u postizanju bilo glavnog hematološkog odgovora (bolesnici u ubrzanj fazi KML do 3 mjeseca, u blastičnoj fazi KML/Ph+ALL do 1 mjesec), ili kao gubitak glavnog hematološkog odgovora (bilo kada) ili razvoj mutacija u domeni BCR-ABL kinaze u odsutnosti glavnog hematološkog odgovora za vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom.

Intolerancija se definira kao prekid liječenja dasatinibom ili nilotinibom zbog toksičnosti unatoč optimalnom liječenju u odsutnosti potpunog citogenetičkog odgovora za bolesnike u kroničnoj fazi ili glavnog hematološkog odgovora za bolesnike u ubrzanj fazi, blastičnoj fazi ili s ALL.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost za bolesnike u kroničnoj fazi KML-a bio je značajni citogenetički odgovor (engl. *major cytogenetic response*, MCyR) koji je uključivao kompletni i parcijalni citogenetički odgovor (engl. *complete and partial cytogenetic responses*, CCyR i PCyR) do 12 mjeseci. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a bili su kompletni hematološki odgovor i veliki molekularni odgovor (MMR, engl. *major molecular response*).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost za bolesnike u ubrzanj fazi KML i blastičnoj fazi KML/Ph+ALL bio je značajan hematološki odgovor (MaHR) definiran bilo kao kompletni hematološki odgovor (engl. *complete haematological response*, CHR) ili nema dokaza leukemije. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost u bolesnika u ubrzanj fazi KML i blastičnoj fazi KML/Ph+ ALL bili su MCyR i MMR.

Za sve bolesnike dodatne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su: potvrđeni MCyR, vrijeme do odgovora, trajanje odgovora, preživljenje bez napredovanja i ukupno preživljavanje. Također, provedene su post hoc analize radi procjene odnosa ishoda kratkoročnih citogenetičkih (MCyR) i molekularnih (MMR) odgovora prema dugoročnim ishodima preživljenja bez napredovanja bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) i ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS), održavanja odgovora (MCyR i MMR) nakon smanjenja doze te PFS-a i OS-a po događaju arterijske okluzije.

Ispitivanje je uključivalo 449 bolesnika od kojih su 444 bili podobni za analizu: 267 bolesnika u kroničnoj fazi KML-a (R/I kohorta: n = 203, T315I kohorta: N = 64) 83 bolesnika u ubrzanoj fazi KML (R/I kohorta: n = 65, T315I kohorta: n = 18), 62 u blastičnoj fazi KML (R/I kohorta: n = 38, T315I kohorta: n = 24), i 32 bolesnika s Ph+ ALL (R/I kohorta: n = 10, T315I kohorta: n = 22). Prethodni MCyR ili bolji (MCyR, MMR ili CMR) odgovor na dasatinib ili nilotinib postignut je samo u 26% bolesnika u kroničnoj fazi KML-a, a prethodni MaHR ili bolji (MaHR, MCyR, MMR ili CMR) postignut je samo u 21% odnosno u 24% bolesnika u ubzanoj fazi KML odnosno blastičnoj fazi KML/Ph+ ALL. Početne demografske karakteristike opisane su u Tablici 6 u nastavku.

Tablica 6 Demografske karakteristike te karakteristike bolesti za ispitivanje PACE

Karakteristike bolesnika kod ulaska u ispitivanje	Ukupna populacija u ispitivanju sigurnosti N = 449
Dob	
Medijan, godine (raspon)	59 (18 - 94)
Spol, n(%)	
Muškarci	238 (53%)
Rasa, n(%)	
Azijati	59 (13%)
Crnci/Afroamerikanci	25 (6%)
Bijelci	352 (78%)
Drugi	13 (3%)
ECOG funkcionalni status, n (%)	
ECOG = 0 ili 1	414 (92%)
Povijest bolesti	
Medijan vremena od postavljanja dijagnoze do prve doze, godine (raspon)	6,09 (0,33 - 28,47)
Rezistentni na prethodnu TKI terapiju ^{a*} , n(%)	374 (88%)
Prethodna TKI terapija– broj režima, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
BCR-ABL mutacija otkrivena pri ulasku u ispitivanje, n (%)^b	
Nema	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)

Karakteristike bolesnika kod ulaska u ispitivanje	Ukupna populacija u ispitivanju sigurnosti N = 449
Komorbiteti	
Hipertenzija	159 (35%)
Dijabetes	57 (13%)
Hiperkolesterolemija	100 (22%)
Anamneza ishemijske bolesti srca	67 (15%)
** od 427 bolesnika koji su prijavili prethodnu TKI terapiju dasatinibom ili nilotinibom b Među bolesnicima u kojih je pri uključivanju u ispitivanje uočena jedna ili više mutacija u domeni BCR-ABL kinaze, uočeno je 37 jedinstvenih mutacija.	

Ukupno je 55% bolesnika imalo jednu ili više mutacija u domeni BCR-ABL kinaze pri uključivanju u ispitivanje. Najčešće mutacije su: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) i F359V (4%). U 67% bolesnika u kroničnoj fazi KML-a u kohorti R/I nisu uočene mutacije prilikom uključivanja.

Rezultati djelotvornosti sažeti su u Tablici 7, Tablici 8 i Tablici 9.

Tablica 7 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a koji su rezistentni ili intolerantni

	Ukupno (N = 267)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N = 203)	T315I kohorta (N = 64)
Citogenetički odgovor			
Značajni (MCyR) ^a % (95% CI)	55% (49 – 62)	51% (44 – 58)	70% (58 – 81)
Kompletni (CCyR) % (95% CI)	46% (40 – 52)	40% (33 – 47)	66% (53 – 77)
Značajni molekularni odgovor ^b % (95% CI)	40% (35 – 47)	35% (28 – 42)	58% (45 – 70)
^a Primarna mjera ishoda za kohorte u kroničnoj fazi KML-a bio je MCyR, koji kombinira i kompletne (stanice Ph+ ne mogu se uočiti) i parcijalne (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetičke odgovore. ^b Mjereno u perifernoj krvi. Definiran kao omjer $\leq 0,1\%$ BCR-ABL i ABL transkripata na međunarodnoj ljestvici (IS) (primjerice, $\leq 0,1\%$ BCR-ABL ^{IS} ; bolesnici moraju imati prijepis b2a2/b3a2 (p210)), u perifernoj krvi mjeren kvantitativno pomoću lančane reakcije polimerazom (qRT PCR). Zaključni datum baze podataka 06. veljače 2017.			

Bolesnici u kroničnoj fazi KML-a koji su prethodno primali manje TKI terapija postigli su bolji citogenetičke, hematološke i molekularne odgovore. Od bolesnika u kroničnoj fazi KML-a koji su prethodno liječeni s jednim, dva, tri ili četiri TKI, 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) odnosno 58% (7/12) postigli su MCyR dok su se liječili lijekom Iclusig. Medijan jačine doze bio je 28 mg/dan ili 63% očekivane doze od 45 mg.

Od ukupnog broja bolesnika u kroničnoj fazi KML-a bez mutacija prilikom uključivanja, 49% (66/136) postiglo je MCyR.

Za svaku mutaciju BCR-ABL mutaciju uočenu na početku istraživanja u više od jednog bolesnika u kroničnoj fazi KML-a, MCyR je postignut nakon liječenja lijekom Iclusig.

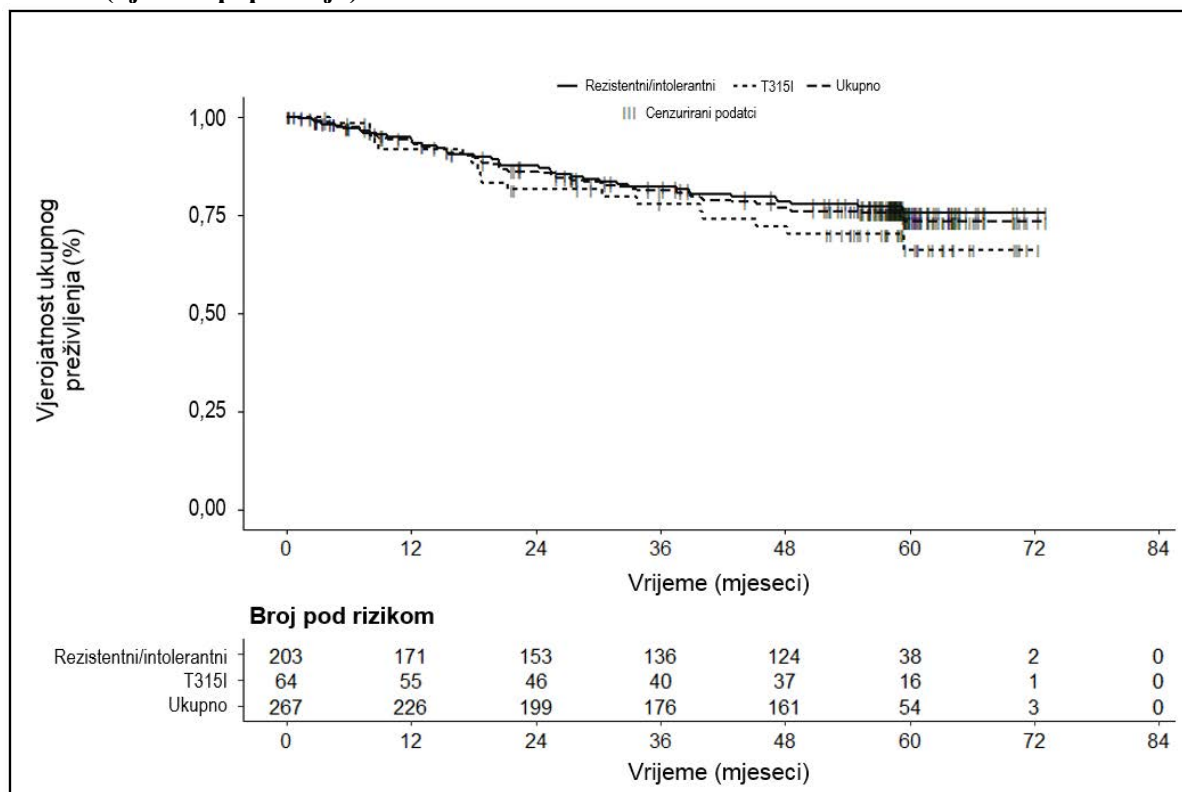
Za bolesnike u kroničnoj fazi KML-a koji su postigli MCyR medijan vremena do postizanja MCyR iznosio je 2,8 mjeseci (raspon: 1,6 do 11,3 mjeseci), a u bolesnika koji su postigli MMR medijan vremena do postizanja MMR iznosio je 5,5 mjeseci (raspon: 1,8 do 55,5 mjeseci). U vrijeme podnošenja ažuriranog izvješća s praćenjem svih uključenih bolesnika tijekom najmanje 64 mjeseca, medijan trajanja MCyR i MMR još nije bio dosegnut. Temeljem Kaplan-Meierovih analiza predviđa

se da će 82% (95% CI: [74% – 88%]) bolesnika u kroničnoj fazi KML-a (medijan trajanja liječenja: 32,2 mjeseci) koji su postigli MCyR održati postignuti odgovor nakon 48 mjeseci i 61% (95% CI: [51% – 70%]) bolesnika u kroničnoj fazi KML-a koji su postigli MMR održati postignuti odgovor nakon 36 mjeseci. Vjerojatnost održavanja MCyR-a i MMR-a u svih bolesnika u kroničnoj fazi KML-a nije se dodatno promijenila kad je analiza produljena na 5 godina.

Uz minimalno praćenje u razdoblju od 64 mjeseca, u 3,4% (9/267) bolesnika sa CP-KML bolest se transformirala na AP-KML ili BP-KML.

Za bolesnike u kroničnoj fazi KML-a ukupno (N = 267), kao i za bolesnike u kroničnoj fazi KML-a R/I kohorte A (N = 203) te bolesnike T315I kohorte B (N = 64), medijan ukupnog preživljenja još nije postignut. Za sve bolesnike u skupini bolesti kronične faze KML-a, vjerojatnost preživljenja u 2., 3., 4. i 5. godini procijenjena je na 86,0%, 81,2%, 76,9% odnosno 73,3%, kao što je prikazano na Slici 1.

Slika 1 – Procjene ukupnog preživljenja po Kaplan-Meieru u populaciji s kroničnom fazom KML-a (liječena populacija)



Bolesnici u kroničnoj fazi KML-a koji su postigli MCyR ili MMR odgovor tijekom prve godine liječenja imali su statistički značajno poboljšano preživljenje bez napredovanja bolesti (PFS) i ukupno preživljenje (OS) u usporedbi s bolesnicima koji nisu postigli ciljeve liječenja. MCyR na kontrolnoj točki od 3 mjeseca bio je u snažnoj i statistički značajnoj korelaciji s PFS-om i OS-om ($p < 0,0001$ odnosno $p = 0,0006$). Statistički značajna korelacija PFS-a i OS-a s MCyR postignuta je na kontrolnoj točki od 12 mjeseci ($p = < 0,0001$ odnosno $p = 0,0012$).

Tablica 8 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML koji su rezistentni ili ne podnose lijek

	Ubrzana faza KML			Blastična faza KML		
	Ukupno (N = 83)	Rezistentan ili intolerantan		Ukupno (N = 62)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N = 65)	T315I kohorta (N = 18)		R/I kohorta (N = 38)	T315I kohorta (N = 24)
Stopa hematološkog odgovora						
Značajan ^a (MaHR) % (95% CI)	57% (45 – 68)	57% (44 – 69)	56% (31 – 79)	31% (20 – 44)	32% (18 – 49)	29% (13 – 51)
Kompletni ^b (CHR) % (95% CI)	51% (39 – 62)	49% (37 – 62)	56% (31 – 79)	21% (12 – 33)	24% (11 – 40)	17% (5 – 37)
Značajan citogenetički odgovor^c % (95% CI)	39% (28 – 50)	34% (23 – 47)	56% (31 – 79)	23% (13 – 35)	18% (8 – 34)	29% (13 – 51)
^a Primarna mjera ishoda za kohorte u KML-akutna faza i KML-blastična faza/Ph+ ALL bio je MaHR, što kombinira kompletne hematološke odgovore i bez dokaza leukemije. ^b CHR: Leukociti $\leq$ GGN ustanove, ABN $\geq$ 1000/mm ³ , trombociti $\geq$ 100 000/mm ³ , bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasta u koštanoj srži $\leq$ 5%, < 5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofila < 5% u perifernoj krvi bez zahvaćenosti organa i tkiva van koštane srži (bez hepatomegalije ili splenomegalije). ^c MCyR kombinira i kompletne (bez uočenih Ph+ stanica) i parcijalne (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetičke odgovore. Zaključni datum baze podataka 06. veljače 2017.						

Medijan jačine doze bio je 32 mg/dan u bolesnika s AP-KML.

Tablica 9 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika s Ph+ ALL koji su rezistentni ili ne podnose lijek

	Ukupno (N = 32)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N = 10)	T315I kohorta (N = 22)
Stopa hematološkog odgovora			
Značajan ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24 – 59)	50% (19 – 81)	36% (17 – 59)
Kompletni ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19 – 53)	40% (12 – 74)	32% (14 – 55)
Značajan citogenetski odgovor^c % (95% CI)	47% (29 – 65)	60% (26 – 88)	41% (21 – 64)
^a Primarna mjera ishoda za kohorte s AP-KML i BP-KML/Ph+ ALL bio je MaHR, što kombinira kompletne hematološke odgovore i bez dokaza leukemije. ^b CHR: Leukociti $\leq$ GGN ustanove, ABN $\geq$ 1000/mm ³ , trombociti $\geq$ 100 000/mm ³ , bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasta u koštanoj srži $\leq$ 5%, $<$ 5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofila $<$ 5% u perifernoj krvi bez uključenosti organa i tkiva van koštane srži (bez hepatomegalije ili splenomegalije). ^c MCyR kombinira i potpune (bez uočenih Ph+ stanica) i djelomične (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetske odgovore. Zaključni datum baze podataka 06. veljače 2017.			

Medijan jačine doze bio je 44 mg/dan u bolesnika s BP CML/Ph+ ALL.

Medijan vremena do MaHR za bolesnike u ubrzanoj fazi, blastičnoj fazi i Ph+ ALL bio je 0,7 mjeseci (raspon: 0,4 do 5,8 mjeseci), 1,0 mjeseci (raspon: 0,4 do 3,7 mjeseci) i 0,7 mjeseci (raspon: 0,4 do 5,5 mjeseci). U vrijeme podnošenja ažuriranog izvješća s praćenjem svih uključenih bolesnika tijekom najmanje 64 mjeseca, medijan trajanja MaHR za bolesnike s AP-KML (medijan trajanja liječenja: 19,4 mjeseci), BP-KML (medijan trajanja liječenja: 2,9 mjeseci), i Ph+ ALL (medijan trajanja liječenja: 2,7 mjeseci) procijenjen je na 12,9 mjeseci (raspon: 1,2 do 68,4 mjeseca), 6,0 mjeseci (raspon: 1,8 do 59,6 mjeseci) i 3,2 mjeseca (raspon: 1,8 do 12,8 mjeseci).

Za sve bolesnike u PACE ispitivanju faze 2, odnos jačina doze-sigurnost ukazao je na značajna povećanja štetnih događaja stupnja $\geq$ 3 (zatajenje srca, arterijska tromboza, hipertenzija, trombocitopenija, pankreatitis, neutropenija, osip, povećanje ALT, povećanje AST, povećanje lipaze, mijelosupresija, artralgijs) u rasponu doze od 15 do 45 mg jednom dnevno.

Analizom odnosa jačina doze-sigurnost u PACE ispitivanju faze 2 zaključeno je da je nakon prilagodbe za kovarijable, ukupna jačina doze značajno povezana s povećanim rizikom za arterijsku okluziju, s omjerom šansi od približno 1,6 za svako povećanje od 15 mg. Dodatno, rezultati analize podataka logističkom regresijom u bolesnika u ispitivanju faze 1, ukazuju na povezanost systemske izloženosti (AUC) i pojave arterijskih trombotičkih događaja. Očekuje se stoga da smanjenje doze smanji rizik za događaje vaskularne okluzije, međutim, analiza ukazuje da je moguć prijenos učinka većih doza takav da bi trebalo nekoliko mjeseci da se smanjenje doze manifestira smanjenjem rizika. Druge kovarijable koje pokazuju statistički značajnu povezanost s pojavom događaja vaskularne okluzije u ovoj analizi su ishemija u povijesti bolesti i dob.

Smanjivanje doze u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a

U PACE ispitivanju faze 2, smanjenja doze preporučena su nakon pojave štetnih događaja. U ovom ispitivanju uvedene su dodatne preporuke za prospektivno smanjenje doze za sve bolesnike u kroničnoj fazi KML-a bez štetnih događaja s ciljem smanjenja rizika za događaje vaskularne okluzije.

S minimalnim razdobljem praćenja od 48 mjeseci i približno 2 godine nakon preporuke za prospektivno smanjenje doze, bilo je uključeno 110 bolesnika s kroničnom fazom KML-a. Za većinu tih bolesnika (82/110 bolesnika; 75%) prijavljeno je da su kao zadnju dozu primali 15 mg, dok su 24/110 bolesnika (22%) primali 30 mg, a 4/110 (4%) 45 mg. U vrijeme početka završavanja ispitivanja (minimalno razdoblje praćenja od 64 mjeseca i više od 3 godine nakon preporuke za prospektivno smanjenje doze), bilo je uključeno 99 bolesnika u kroničnoj fazi KML-a, a 77 (78%) od tih bolesnika primilo je 15 mg kao zadnju dozu u ispitivanju.

Sigurnost

U PACE ispitivanju faze 2, 86 bolesnika u kroničnoj fazi KML-a postiglo je MCyR pri dozi od 45 mg, 45 bolesnika s kroničnom fazom KML postiglo je MCyR nakon smanjenja doze na 30 mg, uglavnom zbog štetnih događaja.

Događaji vaskularne okluzije javili su se u 44 od tih 131 bolesnika. Većina tih događaja javila se pri dozi s kojom su bolesnici postigli MCyR; manje događaja se javilo nakon smanjenja doze.

Tablica 10 Prvi štetni događaji vaskularne okluzije u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a koji su postigli MCyR pri dozi od 45 mg ili 30 mg (podatci od 7. travnja 2014.)

	Zadnja doza pri pojavi prvog štetnog događaja vaskularne okluzije		
	45 mg	30 mg	15 mg
Postignut MCyR pri 45 mg (N = 86)	19	6	0
Postignut MCyR pri 30 mg (N = 45)	1	13	5

Medijan vremena za pojavu prvih događaja kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne arterijske vaskularne okluzije iznosio je 351, 611, odnosno 605 dana. Nakon korekcije za izloženost, incidencija prvih događaja arterijske okluzije bila je najveća u prve dvije godine praćenja i opadala je sa smanjenjem intenziteta dnevne doze (nakon preporuke za prospektivno smanjenjem doze). Riziku arterijske okluzije mogu pridonijeti i drugi čimbenici osim doze.

Djelotvornost

Dostupni su podatci iz PACE ispitivanja faze 2 o održavanju odgovora (MCyR i MMR) u svih bolesnika u kroničnoj fazi KML-a kojima je iz bilo kojeg razloga smanjena doza. Tablica 11 pokazuje te podatke za bolesnike koji su postigli MCyR i MMR pri 45 mg; slični su podatci dostupni za bolesnike koji su postigli MCyR i MMR pri 30 mg.

Većina bolesnika kojima je smanjena doza, zadržala je odgovor (MCyR i MMR) u trajanju trenutno dostupnog praćenja. Jedan udio bolesnika nije podvrgnut nikakvom smanjenju doze, na osnovu individualne procjene koristi i rizika.

Tablica 11 Održavanje odgovora u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a koji su postigli MCyR ili MMR pri dozi od 45 mg (podatci od 06. veljače 2017.)

	Postignut MCyR pri 45 mg (N = 86)		Postignut MMR pri 45 mg (N = 63)	
	Broj bolesnika	Održani MCyR	Broj bolesnika	Održani MMR
Bez smanjenja doze	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Smanjenje doze samo na 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 mjeseca smanjenje na 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 mjeseci smanjenje na 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 mjeseci smanjenje na 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18 mjeseci smanjenje na 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 mjeseca smanjenje na 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 mjeseci smanjenje na 30 mg	1	1 (100%)	--	--

	Postignut MCyR pri 45 mg (N = 86)		Postignut MMR pri 45 mg (N = 63)	
	Broj bolesnika	Održani MCyR	Broj bolesnika	Održani MMR
Bilo koje smanjenje doze na 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 mjeseca smanjenje na 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 mjeseci smanjenje na 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12 mjeseci smanjenje na 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18 mjeseci smanjenje na 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ 24 mjeseci smanjenje na 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 mjeseci smanjenje na 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

Antileukemična aktivnost lijeka Iclusig također je procijenjena u ispitivanju faze 1 povišenja doze koja je uključivala 65 bolesnika s KML i Ph+ALL. Ispitivanje je završeno. Od 43 bolesnika u kroničnoj fazi KML-a, 31 je postigao MCyR s medijanom praćenja od 55,5 mjeseci (raspon: 1,7 do 91,4 mjeseci). U vrijeme izvještavanja 25 bolesnika u kroničnoj fazi KML-a bili su u MCyR (medijan trajanja MCyR nije dosegnut).

Randomizirano otvoreno ispitivanje faze 2, OPTIC

Sigurnost i djelotvornost lijeka Iclusig procijenjena je u OPTIC ispitivanju faze 2 za optimizaciju doze. Podobni bolesnici imali su kroničnu fazu KML-a čija se bolest smatra rezistentnom na najmanje 2 prethodna inhibitora kinaze ili koji imaju mutaciju T315I. Rezistencija u kroničnoj fazi KML-a dok su bili na prethodnom inhibitoru kinaze definirana je kao neuspjeh u postizanju bilo potpunog hematološkog odgovora (do 3 mjeseca), manjeg citogenetskog odgovora (do 6 mjeseci) ili većeg citogenetskog odgovora (do 12 mjeseci) ili razvoja nove mutacije BCR-ABL1 u kinaznoj domeni ili nove klonalne evolucije. Bolesnici su morali imati > 1% BCR-ABL1^{IS} (pomoću lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu) pri ulasku u ispitivanje. Bolesnici su primali jednu od tri početne doze: 45 mg peroralno jednom dnevno, 30 mg peroralno jednom dnevno ili 15 mg peroralno jednom dnevno. Bolesnici koji su primali početnu dozu od 45 mg ili 30 mg imali su obvezno smanjenje doze na 15 mg jednom dnevno nakon postizanja ≤ 1% BCR-ABL1^{IS}. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je molekularni odgovor koji se temelji na postizanju ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} nakon 12 mjeseci. Svi su bolesnici dosegli vremensku točku od 12 mjeseci (primarna mjera ishoda) prema primarnoj analizi zaključenih podataka. Medijan trajanja praćenja za skupinu liječenu s 45 mg (N = 94) bio je 77,9 mjeseci (95% CI: 72,4; 84,0). U nastavku su opisani samo rezultati za djelotvornost za preporučenu početnu dozu od 45 mg. Ukupno 282 bolesnika primalo je lijek Iclusig: 94 ih je primilo početnu dozu od 45 mg, 94 ih je primilo početnu dozu od 30 mg, a 94 ih je primilo početnu dozu od 15 mg. Polazne demografske karakteristike opisane su u Tablici 12 za bolesnike koji su primili početnu dozu od 45 mg.

Tablica 12 Karakteristike demografskog profila i bolesti za ispitivanje OPTIC

<u>Karakteristike bolesnika prilikom ulaska u ispitivanje</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Dob	
Medijan godina (raspon)	46 (19 do 81)
Spol, n (%)	
Muškarci	50 (53 %)
Rasa, n (%)	
Bijelci	73 (78%)
Azijati	16 (17%)
Drugi	4 (4%)
Crnci ili Afroamerikanci	1 (1%)
ECOG funkcionalni status, n (%)	
ECOG 0 ili 1	93 (99%)

Karakteristike bolesnika prilikom ulaska u ispitivanje	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Povijest bolesti	
Medijan vremena od dijagnoze do prve doze, godine (raspon)	5,5 (1 do 21)
Rezistentnost na prethodni inhibitor kinaze, n (%)	92 (98%)
Prisustvo jedne ili više mutacija u domeni BCR-ABL kinaze, n (%)	41 (44%)
Broj prethodnih inhibitora kinaze, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥3	50 (53%)
Mutacija T315I na početku	25 (27%)
Komorbiditeti	
Hipertenzija	29 (31%)
Dijabetes	5 (5%)
Hiperkolesterolemija	3 (3%)
Anamneza ishemijske bolesti srca	3 (3%)

Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u Tablici 13.

Primarna mjera ishoda postignuta je u bolesnika koji su primali početnu dozu od 45 mg.

Ukupno, 44% bolesnika imalo je jednu ili više mutacija u domeni BCR-ABL kinaze prilikom ulaska u ispitivanje, a najčešća je bila T315I (27%). Analiza podskupine temeljena na početnom statusu mutacije T315I pokazala je slične stope $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS} nakon 2 mjeseca u bolesnika sa i bez T315I (vidjeti Tablicu 13 ispod). U 54% bolesnika koji su primili početnu dozu od 45 mg nisu otkrivene mutacije pri ulasku u ispitivanje.

Uz medijan praćenja od 6,5 godina među bolesnicima sa CP-KML-om, udio bolesnika u kojih je došlo do transformacije bolesti u AP-KML ili BP-KML bio je 11,7% odnosno 3,2%.

Tablica 13 Rezultati djelotvornosti u bolesnika s CP-KML-om koji su primili lijek Iclusig s početnom dozom od 45 mg u OPTIC ispitivanju faze 2

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)^(a)
Molekularni odgovor nakon 12 mjeseci^(b)	
Ukupno stopa $\leq 1\%$ BCR-ABL1 ^{IS} % (n/N) (98,3% CI) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Bolesnici s mutacijom T315I % (n/N) (95% CI)	44% (11/25) (24%, 65%)
Bolesnici bez mutacije T315I % (n/N) (95% CI)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Citogenetski odgovor nakon 12 mjeseci	
Značajni (MCyR) ^(e) % (n/N) (95% CI)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
Bolesnici s mutacijom T315I % (n/N) (95% CI)	52% (13/25) (31%, 72%)
Bolesnici bez mutacije T315I % (n/N) (95% CI)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) ITT populacija (N = 93) definirana kao bolesnici koji su imali b2a2/b3a2 BCR ABL1 transkripte.

(b) Primarna mjera ishoda bila je $\leq 1\%$ stopa BCR-ABL1^{IS} nakon 12 mjeseci. Definirana kao omjer $\leq 1\%$ BCR ABL i ABL transkripata na međunarodnoj ljestvici (IS) (tj. $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}; bolesnici moraju imati b2a2/b3a2 (p210) transkript), u perifernoj krvi mjereno kvantitativnom lančanom reakcijom polimerazom uz prethodnu reverznu transkripciju (qRT PCR).

(c) 98,3% CI se izračunava korištenjem binomske egzaktna (Clopper Pearsonove) metode.

(d) Od 93 bolesnika, dva bolesnika nisu imala početnu procjenu mutacije i bili su isključeni iz odgovora analizom mutacija.

(e) Sekundarna mjera ishoda bio je MCyR do 12 mjeseci koji kombinira potpune (bez uočenih Ph+ stanica) i djelomične (1% do 35% Ph+ stanica u najmanje 20 metafaza) citogenetske odgovore.

(f) Analiza se temelji na ITT citogenetskoj populaciji (N = 91) definiranoj kao bolesnici koji su na početku imali citogenetsku procjenu s najmanje 20 pregledanih metafaza. Jedan bolesnik koji je na početku imao potpuni citogenetski odgovor isključen je iz analize.

(g) Od 91 bolesnika, jedan bolesnik nije imao početnu procjenu mutacije i bio je isključen iz odgovora analizom mutacija.

Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su potpuni citogenetski odgovor (CCyR) nakon 12 mjeseci, glavni molekularni odgovor (MMR) nakon 12 i 24 mjeseca, potpuni hematološki odgovor nakon 3 mjeseca, vrijeme do odgovora, trajanje odgovora, održavanje odgovora, preživljenje bez progresije (PFS) i ukupno preživljenje (OS). Dodatna ocjena uključivala je stope molekularnog odgovora pri svakom posjetu bolesnika u razmacima od 3 mjeseca tijekom 36 mjeseci na temelju postizanja BCR-ABL1^{IS} $\leq 1\%$.

- Nakon 12 mjeseci, 34% (31/91) i 17% (16/93) bolesnika postiglo je CCyR, odnosno MMR. Nakon 24 mjeseca, 34% (32/93) bolesnika postiglo je MMR. Medijan trajanja MMR-a još nije dosegnut.
- Medijan trajanja liječenja ponatinibom bio je 31 mjesec.
- Od 45 pacijenata koji su imali smanjenje doze sa 45 mg na 15 mg nakon postizanja BCR-ABL1^{IS} $\leq 1\%$, 25 bolesnika (55,6%) zadržalo je svoj odgovor na smanjenu dozu najmanje jednu godinu. Od tih 25 bolesnika, 16 bolesnika (64 %) zadržalo je odgovor na 15 mg duže od 60 mjeseci. Medijan trajanja odgovora (MR2) nije postignut. Vjerojatnost održavanja MR2 nakon 60 mjeseci bila je 68,8% (95% CI, 53,9; 79,8).
- Stope molekularnog odgovora ($\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}) nakon 60 mjeseci bile su 64,0% (95% CI 42,5; 82,0) u bolesnika s mutacijom T315I i 59,1% (95% CI, 46,3; 71,0) u bolesnika bez mutacije T315I.
- Stope molekularnog odgovora (BCR-ABL1^{IS} $\leq 1\%$) nakon 12 mjeseci bile su niže među bolesnicima koji su bili na liječenju s ≤ 2 prethodne TKI terapije u usporedbi s bolesnicima koji su primili ≥ 3 prethodne TKI terapije (40% naspram 48%).

Elektrofiziologija srca

Učinak lijeka Iclusig na produljenje QT intervala procijenjen je u 39 bolesnika s leukemijom koji su primali 30 mg, 45 mg ili 60 mg lijeka Iclusig jednom dnevno. Tri uzastopna EKG snimanja su učinjena na početku liječenja i u stanju dinamičke ravnoteže. Nisu uočene kliničke promjene u prosječnom intervalu QTc (primjerice > 20 ms) od početne vrijednosti. Pored toga, farmakokinetički-farmakodinamički modeli nisu pokazali odnos izloženosti-učinka s procijenjenom prosječnom promjenom QTcF od -6,4 ms (gornji interval pouzdanosti -0,9 ms) pri C_{max} za skupinu od 60 mg.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Iclusig u djece od rođenja do manje od godine dana s KML i Ph+ALL. Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Iclusig u pedijatrijskih bolesnika od godine dana do 18 godina s KML i Ph+ALL (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ponatinib doseže vršnu koncentraciju u plazmi približno četiri sata nakon peroralne primjene. Unutar raspona klinički relevantnih doza koje su ocijenjene u bolesnika (15 mg do 60 mg) ponatinib je iskazao proporcionalne poraste doze kod C_{max} i AUC. Geometrijska sredina (CV%) C_{max} i AUC_(0-τ)

izloženosti postignute za ponatinib 45 mg dnevno u stanju dinamičke ravnoteže je 77 ng/ml (50%) odnosno 1296 ng•hr/ml (48%). Izloženosti ponatinibu u plazmi ($C_{\max}$ i AUC) nakon punomasnog i niskomasnog obroka nisu bile različite u odnosu na uvjete natašte. Iclusig se može uzeti s hranom ili bez nje. Istovremena primjena lijeka Iclusig s jakim inhibitorima izlučivanja želučane kiseline rezultirala je manjim smanjenjem $C_{\max}$ ponatiniba bez smanjenja $AUC_{0-\infty}$.

Distribucija

Ponatinib se izrazito veže na proteine plazme (> 99%) u *in vitro* uvjetima. Omjer ponatiniba u krvi i plazmi iznosio je 0,96. Istovremena primjena ibuprofena, nifedipina, propranolola, salicilatne kiseline, ili varfarina ne istiskuje ponatinib iz veze s proteinima plazme. Pri dnevnim dozama od 45 mg geometrijska sredina (CV%) prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 1101 l (94%) što govori da se ponatinib široko raspodjeljuje u ekstravaskularni prostor. *In vitro* ispitivanja ukazala su da ponatinib nije supstrat ili da je slabi supstrat i za P-gp i za protein rezistencije karcinoma dojke BCRP. Ponatinib nije supstrat za polipeptide koji transportiraju humane organske anione OATP1B1, OATP1B3 i OCT-1 i transporter organskih kationa OCT-1.

Biotransformacija

Ponatinib se metabolizira u inaktivnu karboksilnu kiselinu putem esteraza i/ili amidaza i metabolizirati putem CYP3A4 u N-desmetil metabolit koji je 4 puta manje aktivan od ponatiniba. Karboksilna kiselina i N-desmetil metabolit čine 58% odnosno 2% cirkulirajuće razine ponatiniba.

Pri terapijskim koncentracijama u serumu ponatinib nije inhibirao OATP1B1 ili OATP1B3, OCT1 ili OCT2 transportere organskih aniona OATP1B1 ili OATP1B3, transportere organskih kationa OCT1 ili OCT2, organskih aniona OAT1 ili OAT3 ili crpku za izbacivanje žučne soli (BSEP) u *in vitro* uvjetima. Stoga nisu vjerojatne kliničke interakcije lijekova koje će se javljati kao rezultat inhibicije supstrata ovih transportera ponatinibom. *In vitro* ispitivanja ukazuju da kliničke interakcije lijekova nisu vjerojatne kao rezultat inhibicije metabolizma supstrata enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ili CYP2D6 koji je posredovan ponatinibom.

In vitro ispitivanja na humanim hepatocitima ukazuju da kliničke interakcije lijekova također nisu vjerojatne kao rezultat indukcije metabolizma supstrata za CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A posredovane ponatinibom.

Eliminacija

Nakon pojedinačne i višestruke doze Iclusiga od 45 mg, terminalni poluvijek eliminacije ponatiniba iznosio je 22 sata, a stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar tjedan dana neprekidnog doziranja. Pri doziranju jednom dnevno izloženost ponatinibu u plazmi povećava se za približno 1,5 puta između prve doze i stanja dinamičke ravnoteže. Iako se izloženost ponatinibu u plazmi s kontinuiranim doziranjem povećala do razina u stanju dinamičke ravnoteže, populacijska farmakokinetička analiza predviđa ograničeni porast za prividni peroralni klirens unutar prva dva tjedna kontinuiranog doziranja, što se ne smatra klinički relevantnim. Ponatinib se uglavnom uklanja fecesom. Nakon pojedinačne doze [14 C]-označenog ponatiniba, približno 87% radioaktivne doze odstranjuje se fecesom, a približno 5% mokraćom. Nepromijenjeni ponatinib predstavlja 24% i manje od 1% primijenjene doze u fecesu odnosno u mokraći s preostalom doza koju sačinjavaju metaboliti.

Oštećenje funkcije bubrega

Iclusig nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Iako izlučivanje putem bubrega nije glavni put eliminacije ponatiniba, moguć utjecaj umjerenog ili teškog oštećenja bubrega na eliminaciju putem jetre nije utvrđen (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Jednokratna doza ponatiniba od 30 mg primijenjena je u bolesnika s blagim, umjerenim, ili teškim oštećenjem jetre i u zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre. $C_{\max}$ ponatiniba bio je sličan u bolesnika s blagim oštećenjem jetre i zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre. U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre, $C_{\max}$ i $AUC_{0-\infty}$ ponatiniba bili su sniženi, a poluvijek eliminacije ponatiniba iz plazme u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetre bio je dulji, ali ne klinički značajno različit od onog u zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre.

Podaci *in vitro* nisu pokazali razliku u vezivanju proteina plazme između uzoraka plazme zdravih ispitanika i onih s oštećenjem jetre (blagim, umjerenim ili teškim). U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima s normalnom funkcijom jetre, nisu uočene veće razlike u farmakokinetičkim parametrima ponatiniba u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja jetre. Smanjenje početne doze lijeka Iclusig u bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebno (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Iclusig nije ispitivan u dozama iznad 30 mg u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadiji A, B i C).

Intrinzični faktori koji djeluju na farmakokinetiku ponatiniba

Nisu provedena ispitivanja za ocjenu utjecaja spola, dobi, rase i tjelesne težine na farmakokinetiku ponatiniba. Integrirana populacijska farmakokinetička analiza provedena za ponatinib upućuje na to da dob može predskazivati varijabilnost za prividni peroralni klirens ponatiniba (CL/F). Spol, rasa i tjelesna masa nisu bile predskazujuće u farmakokinetičkoj varijabilnosti ponatiniba između ispitanika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Iclusig je ocijenjen u studijama sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti, fototoksičnosti i kancerogenosti.

Ponatinib nije iskazao genotoksična svojstva prilikom procjenjivanja u standardnim *in vitro* i *in vivo* sustavima.

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama ekspozicije sličnim razinama ekspozicije u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su kako je niže opisano:

Razaranje limfoidnih organa uočeno je u studijama ponovljene toksičnosti u štakora i makaki majmuna. Učinci su se pokazali reverzibilnim nakon prestanka liječenja.

Hiper/hipoplastične promjene hondrocita u hrskavičnim pločama rasta kosti uočene su u studijama ponovljene toksičnosti u štakora.

U štakora su uočene upalne promjene popraćene porastom broja neutrofila, monocita, eozinofila i fibrinogena u žlijezdama prepucija i klitorisa nakon kroničnog doziranja.

Kožne promjene u obliku krasta, hiperkeratoze ili eritema uočene su u studijama toksičnosti u makaki majmuna. Suha, ljuskava koža uočena je u studijama toksičnosti u štakora.

U studijama na štakorima kod doza od 5 i 10 mg/kg ponatiniba uočeni su difuzni edem rožnice s infiltracijom neutrofilnih stanica i hiperplastične promjene u epitelu leće što ukazuje na blage fototoksične reakcije.

U makaki majmuna uočeni su sistolički šumovi srca bez makroskopskih ili mikroskopskih povezanosti s pojedinim životinjama liječenih s 5 i 45 mg/kg u studiji toksičnosti pojedinačne doze i u studiji toksičnosti ponovljene doze koja je trajala 4 tjedna i uključivala doze od 1, 2,5 i 5 mg/kg. Važnost ovog nalaza za kliničku praksu nije poznat.

U četverotjednoj studiji toksičnosti ponovljene doze u makaki majmuna, uočena je folikularna atrofija štitne žlijezde praćena sniženom razinom hormona T3 i povećanom sklonosti porasta TSH.

S ponatinibom povezani mikroskopski nalazi jajnika (povećana atrezija folikula) i testisa (minimalna degeneracija spolnih stanica) u životinja liječenih s 5 mg/kg ponatiniba uočeni su u studijama toksičnosti ponovljene doze u makaki majmuna.

Ponatinib u dozama 3, 10 i 30 mg/kg proizveo je porast u stvaranju mokraće i izlučivanju elektrolita te je uzrokovao smanjenje u pražnjenju želuca u studijama sigurnosne farmakologije u štakora.

U štakora je embriofetalna toksičnost u obliku propadanja zametka nakon implantacije, smanjenje tjelesne težine fetusa i višestruke izmjene na mekom tkivu i kosturu uočene su pri dozama koje su bile toksične za majku. Višestruke izmjene mekog tkiva i kostura fetusa također su uočene pri dozama koje nisu bile toksične za majku.

U studiji plodnosti u mužjaka i ženki štakora, parametri plodnosti u ženki smanjeni su pri razinama doza koje odgovaraju kliničkim izloženostima u ljudi. U ženki štakora prijavljeni su dokazi gubitka zametaka prije i poslije implantacije, te stoga ponatinib može smanjiti plodnost ženki. Nije bilo nikakvih učinaka na parametre plodnosti u mužjaka štakora. Klinički značaj ovih nalaza na ljudsku plodnost nije poznat.

U mladih štakora, smrtnost povezana s upalnim učincima zabilježena je u životinja liječenih s 3 mg/kg/dan, a smanjenje u dobivanju na tjelesnoj težini zabilježeno je pri dozama 0,75; 1,5 i 3 mg/kg/dan tijekom faza liječenja u razdoblju prije prestanka sisanja i ranom razdoblju poslije prestanka sisanja. U ispitivanjima toksičnosti u mladih štakora ponatinib nije štetno djelovao na važne parametre razvoja.

U dvogodišnjoj studiji kancerogenosti u mužjaka i ženki štakora, peroralna primjena ponatiniba u dozama od 0,05, 0,1 i 0,2 mg/kg/dan u mužjaka i dozama od 0,2 i 0,4 mg/kg/dan u ženki nije izazvala tumorogene učinke. Doza od 0,8 mg/kg/dan u ženki rezultirala je razinom plazmatske izloženosti općenito nižom ili jednakom izloženosti u ljudi pri rasponu dnevne doze od 15 mg do 45 mg. Pri toj dozi opažena je statistički značajno povećana incidencija karcinoma skvamoznih stanica klitoralne žlijezde. Klinički značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

natrijev škroboglikolat

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

Ovojnica tablete

talk

makrogol 4000

poli(vinilni alkohol)

titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom spremniku, radi zaštite od svjetlosti.

Boca sadrži jedan zatvoreni spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje. Spremnik držite u boci.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim zatvaračima, sadrže 30, 60 ili 180 filmom obloženih tableta i jedan plastični spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje.

Iclusig 30 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim zatvaračima, sadrže 30 filmom obloženih tableta i jedan plastični spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje.

Iclusig 45 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim zatvaračima, sadrže 30 ili 90 filmom obloženih tableta i jedan plastični spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. srpnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. veljače 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete
ponatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta
60 tableta
180 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Kutija:

Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/839/001	60 filmom obloženih tableta
EU/1/13/839/002	180 filmom obloženih tableta
EU/1/13/839/005	30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
Iclusig 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Iclusig 30 mg filmom obložene tablete
ponatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Kutija:

Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/839/006 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
Iclusig 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Iclusig 45 mg filmom obložene tablete
ponatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta
90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Kutija:

Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/839/003	30 filmom obloženih tableta
EU/1/13/839/004	90 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
Iclusig 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete

Iclusig 30 mg filmom obložene tablete

Iclusig 45 mg filmom obložene tablete

Ponatinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Iclusig i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Iclusig
3. Kako uzimati Iclusig
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Iclusig
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Iclusig i za što se koristi

Iclusig se **koristi za liječenje** odraslih bolesnika sa sljedećim tipovima **leukemije** koji više nemaju koristi od liječenja drugim lijekovima ili imaju određenu genetsku razliku poznatu kao mutacija T315I:

- kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML): rakom krvi s previše nenormalnih bijelih krvnih stanica u krvi i koštanoj srži (u kojoj se stvaraju krvne stanice).
- akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ALL): tipa leukemije s previše nezrelih bijelih krvnih stanica u krvi i koštanoj srži, tkivu u kojem nastaju krvne stanice. Kod ove vrste leukemije dolazi do preslagivanja dijela DNK (genetski materijal) i stvaranja nenormalnog kromosoma, Philadelphia kromosoma.

Iclusig pripada skupini lijekova zvanih inhibitori tirozin kinaze. U bolesnika s KML i Ph+ALL, opisana promjena u DNK djeluje kao okidač koji navodi tijelo da stvara nenormalne bijele krvne stanice. Iclusig blokira taj signal i tako zaustavlja stvaranje tih stanica.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Iclusig

Nemojte uzimati Iclusig

- ako ste **alergični** na ponatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Iclusig ako imate:

- poremećaj jetre ili gušterače ili smanjenu funkciju bubrega. Vaš liječnik možda će željeti poduzeti dodatne mjere opreza.
- anamnezu zlouporabe alkohola
- anamnezu srčanog ili moždanog udara
- anamnezu krvnih ugrušaka u krvnim žilama

- anamnezu stenoze bubrežne arterije (suženje krvnih žila koje vode do jednog ili oba bubrega)
- probleme sa srcem, uključujući zatajenje srca, nepravilan ritam srca, i produljenje QT
- povišeni krvni tlak
- ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile
- anamnezu problema s krvarenjem
- ili ste ikada imali infekciju virusom hepatitisa B. To je potrebno jer Iclusig može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B što u nekim slučajevima može rezultirati smrtnim ishodom. Prije početka liječenja liječnik će pažljivo pregledati bolesnike radi utvrđivanja eventualnih znakova te infekcije.

Vaš liječnik će obaviti:

- procjenu rada Vašeg srca i stanje Vaših arterija i vena
- provjeru kompletne krvne slike
To će se ponavljati svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca nakon početka liječenja. Nakon toga provodit će se mjesečno ili prema preporukama liječnika.
- provjera razine proteina zvanog serumski lipaz
Serumski lipaz provjeravat će se svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca i potom povremeno. U slučaju povišenih vrijednosti serumskog lipaza, možda će biti potrebno napraviti stanku u liječenju ili smanjiti dozu.
- jetrene testove.
Kontrole jetrene funkcije treba obavljati povremeno u skladu s uputama liječnika.

Stanje mozga pod nazivom sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) prijavljeno je u bolesnika koji su liječeni ponatinibom. Simptomi mogu uključivati iznenadnu pojavu jake glavobolje, smetenost, napadaje i promjene vida. Odmah obavijestite svog liječnika ukoliko primijetite bilo koji od ovih simptoma tijekom liječenja ponatinibom jer stanje može biti ozbiljno.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 18 godina jer nema raspoloživih podataka za djecu.

Drugi lijekovi i Iclusig

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Sljedeći lijekovi mogu utjecati na Iclusig ili Iclusig može utjecati na njih:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija.
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir:** lijekovi za liječenje HIV infekcija.
- **klaritromicin, telitromicin, troleandomicin:** lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija.
- **nefazodon:** lijek za liječenje depresije.
- **Gospina trava:** biljni lijek za liječenje depresije.
- **karbamazepin:** lijek za liječenje epilepsije, euforičnih/depresivnih stanja i određenih bolnih stanja.
- **fenobarbital, fenitoin:** lijekovi za liječenje epilepsije.
- **rifabutin, rifampicin:** lijekovi za liječenje tuberkuloze ili određenih drugih infekcija.
- **digoksin:** lijek za liječenje slabosti srca.
- **dabigatran:** lijek za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka.
- **kolhicin:** lijek za liječenje napadaja gihta.
- **pravastatin, rosuvastatin:** lijekovi za snižavanje povišenih razina kolesterola.
- **metotreksat:** lijek za liječenje teške upale zglobova (reumatoidni artritis), karcinoma i kožne bolesti psorijaze.
- **sulfasalazin:** lijek za liječenje teške upale crijeva i reumatske upale zglobova.

Iclusig s hranom i pićem

Izbjegavajte proizvode s grejpom kao što je sok od grejpa.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Kontracepcijski savjeti za muškarce i žene**
Ženama reproduktivne dobi koje se liječe lijekom Iclusig se ne preporučuje trudnoća.
Muškarcima koji primaju Iclusig savjetuje se da ne začinju dijete tijekom liječenja. Tijekom liječenja potrebno je koristiti djelotvornu kontracepciju.
Koristite Iclusig tijekom trudnoće **samo ako Vam liječnik savjetuje da je to prijeko potrebno** jer postoje rizici za nerođeno dijete.
- **Dojenje**
Prestanite dojititi tijekom liječenja lijekom Iclusig. Nije poznato prelazi li Iclusig u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Budite posebice oprezni prilikom upravljanja vozilima i strojevima jer bolesnici koji uzimaju Iclusig mogu iskusiti smetnje vida, omaglicu, pospanost i umor.

Iclusig sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Iclusig

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Terapiju lijekom Iclusig treba propisati liječnik iskusan u liječenju leukemije.

Iclusig je dostupan kao:

- filmom obložene tablete od 45 mg za preporučenu dozu.
- filmom obložene tablete od 15 mg i filmom obložene tablete od 30 mg za prilagođavanje doze.

Preporučena početna doza je jedna filmom obložena tableta od 45 mg jednom dnevno.

Vaš liječnik može smanjiti Vašu dozu ili Vam reći da privremeno prekinete uzimati Iclusig:

- ako je postignut odgovarajući odgovor na liječenje.
- ako je smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukocita) zvanih neutrofili.
- ako je smanjen broj krvnih pločica (trombocita).
- ako dođe do teških nuspojava koje ne zahvaćaju krv
 - upala gušterače.
 - povišene razine proteina lipaza ili amilaza u serumu.
- ako se jave problemi sa srcem ili krvnim žilama.
- ako imate poremećaj jetre.

Uporaba lijeka Iclusig može se nastaviti pri istoj ili smanjenoj dozi nakon što se štetni događaj povuče ili stavi pod kontrolu. Vaš liječnik će možda trebati procijeniti Vaš odgovor na liječenje u redovitim razmacima.

Način primjene

Tablete gutajte cijele, s čašom vode. Tablete možete uzeti s ili bez hrane. Nemojte drobiti ili otapati tablete.

Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

Trajanje primjene

Pobrinite se da uzimate Iclusig svakodnevno sve dok Vam je propisan. Liječenje lijekom Iclusig je dugotrajno.

Ako uzmete više Iclusiga nego što ste trebali

Odmah obavijestite svog liječnika ako se to dogodi.

Ako ste zaboravili uzeti Iclusig

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Svoju sljedeću dozu uzmite u redovno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Iclusig

Nemojte prestati uzimati Iclusig bez dopuštenja svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vjerojatnije je da će bolesnici od 65 godina i stariji biti zahvaćeni nuspojavama.

Odmah zatražite liječničku pomoć ako iskusite bilo koju od **sljedećih ozbiljnih** nuspojava.

Ako rezultati krvnih pretraga odstupaju od normalnih vrijednosti, odmah se treba obratiti liječniku.

Ozbiljne nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcija pluća (može izazvati otežano disanje)
- upala gušterače. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi upala gušterače. Simptomi su jaka bol u želucu i leđima.
- vrućica, često s drugim znacima infekcije, povezano s padom broja bijelih krvnih stanica
- srčani udar (simptomi uključuju: iznenadan osjećaj povećane brzine srčanih otkucaja, bol u prsnom košu, nedostatak zraka)
- promjene koncentracija u krvi:
 - smanjeni broj crvenih krvnih stanica (simptomi uključuju: slabost, omaglicu, umor)
 - smanjeni broj trombocita (simptomi uključuju: povećanu sklonost krvarenju i nastajanju modrica)
 - smanjeni broj bijelih krvnih stanica zvanih neutrofili (simptomi uključuju: povećanu sklonost infekcijama)
 - povišena razina serumskog proteina zvanog lipaza
- poremećaj srčanog ritma, abnormalan puls
- zatajenje srca (simptomi uključuju: slabost, umor, oticanje nogu)
- neugodan pritisak, osjećaj punoće, stezanje ili bol u sredini prsnog koša (angina pectoris) i bol u prsnom košu koja nije povezana sa srcem
- visoki krvni tlak

- suženje arterija u mozgu, moždani udar izazvan slabim protokom krvi u dijelu mozga
- problemi krvnih žila u srčanom mišiću
- infekcija krvi
- natečena ili crvena područja kože koja su vruća i osjetljiva na dodir (celulitis)
- dehidracija
- otežano disanje
- tekućina u prsnoj koži (može uzrokovati otežano disanje)
- proljev
- krvni ugrušak u dubokim venama, iznenadno začepljenje vena, krvni ugrušak u krvnim žilama pluća (simptomi uključuju: navale vrućine, nalete crvenila, crvenilo lica, otežano disanje)
- moždani udar (simptomi uključuju: otežan govor i pokrete, pospanost, migrenu, abnormalne osjete)
- problemi s cirkulacijom krvi (simptomi uključuju: bolove u nogama ili rukama, hladnoću na krajevima udova)
- krvni ugrušak u glavnim arterijama koje dovode krv u glavu ili vrat (karotidna arterija)
- zatvor
- smanjenje natrija u krvi
- povećana sklonost krvarenju ili nastajanju modrica

Druge moguće nuspojave koje se mogu pojaviti sa sljedećom učestalosti su:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcija gornjih dišnih putova (može izazvati otežano disanje)
- smanjen apetit
- nesanica
- glavobolja, omaglica
- kašalj
- proljev, povraćanje, mučnina, zatvor, bol u trbuhu (abdomenu)
- povišene razine nekoliko jetrenih enzima u krvi:
 - alanin aminotransferaze
 - aspartat aminotransferaze
- osip na koži, suha koža, svrbež
- bolovi u kostima, zglobovima, bol u mišićima, leđima, rukama ili nogama, grčevi mišića
- umor, nakupljanje tekućine u rukama i/ili nogama, vrućica, bol
- visoke razine masnoća (triglicerida) u krvi
- povišenje kolesterola utvrđeno krvnim pretragama

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- upala folikula kose, natečena, crvena područja na površini kože ili ispod kože, vruća i osjetljiva na dodir
- smanjena aktivnost štitne žlijezde
- zadržavanje tekućine
- niske razine kalcija, fosfata ili kalija u krvi
- povišene razine šećera ili mokraćne kiseline u krvi
- gubitak tjelesne težine
- mali moždani udar
- poremećaj u rukama i/ili nogama (često uzrokuje utrnulost i bol u šakama i stopalima)
- poremećaj ličnog živca (često uzrokuje utrnulost ili slabost na jednoj ili obje strane lica)
- letargija, migrene
- slabost mišića, ukočenost mišićno-koštanog sustava
- povećani ili smanjeni osjeti ili samo osjet dodira, neuobičajeni osjeti poput bockanja, trnaca i svrbeža
- zamagljen vid, suhe oči, infekcija oka, poremećaj vida, bol u oku
- oticanje tkiva očnih kapaka ili područja oko očiju, uzrokovano prekomjernim nakupljanjem tekućine
- osjećaj lupanja srca
- bol u jednoj ili obje noge pri hodu ili vježbanju, koja nakon nekoliko minuta odmora nestaje

- navale vrućine, naleti crvenila
- krvarenje iz nosa, poteškoće u nastanku glasa, plućna hipertenzija
- povišene razine enzima jetre i gušterače u krvi:
 - amilaze
 - alkalne fosfataze
 - gama-glutamiltransferaze
- povišena razina serumskog proteina poznatog kao C-reaktivni protein koji se povisi kada u tijelu postoji upala
- žgaravica uzrokovana povratom sokova iz želuca, čir na želucu ili dvanaesniku
- upala u ustima, bol u grlu ili ustima, suha usta, krvarenje desni
- nadutost trbuha ili nelagoda ili probavne tegobe
- krvarenje iz želuca (simptomi uključuju: bol u želucu, povraćanje krvi)
- povišena razina bilirubina u krvi - žuti razgradni produkt krvnog pigmenta (simptomi uključuju: mokraću tamno žute boje)
- bol u kostima ili vratu
- bol uzrokovana upalom membrane koja okružuje tetive, obično u stopalima ili šakama
- ljuštenje kože, nenormalna zadebljanja kože, crvenilo, nastanak modrica, bol po koži, promjene boje kože, ravna područja promijenjene boje kože i male izbočene kvržice na koži, bradavice, kožne bolesti koje nalikuju aknama, simetrična, crvena, izbočena područja kože koja se mogu pojaviti po cijelom tijelu, gubitak kose
- oticanje tkiva lica uzrokovano prekomjernim nakupljanjem tekućine
- noćno znojenje, pojačano znojenje
- nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije
- zimica, bolest nalik gripi
- herpes zoster
- preaktivna štitnjača koja ubrzava metabolizam tijela. To može uzrokovati brojne simptome, poput gubitka tjelesne težine, drhtanja ruku i ubrzanih ili nepravilnih otkucaja srca
- povećanje tjelesne težine
- tjeskoba
- srčani problemi, bol u lijevoj strani prsnog koša, disfunkcija lijeve klijetke, promjene srčanog ritma, ubrzan rad srca, povišena razina serumskog proteina poznatog kao moždani natriuretski peptid, a koja se može povećati kada srce ne može pumpati kako bi trebalo
- suženje krvnih žila, poremećaj cirkulacije, nagli porast krvnog tlaka
- začepljenje krvnih žila u oku
- bolne crvene kvržice, bol i crvenilo kože (upala masnog tkiva ispod kože)
- poremećaji metabolizma uzrokovani produktima razgradnje odumirućih stanica raka

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- stenoza bubrežne arterije (suženje krvnih žila koje vode do jednog ili oba bubrega)
- problemi s cirkulacijom u slezeni
- oštećenje jetre, žutica (simptomi uključuju: žutilo kože i bjeloočnica)
- glavobolja, smetenost, napadaji i gubitak vida, što mogu biti simptomi stanja mozga poznatog kao sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- ponovna pojava (ponovna aktivacija) infekcije virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti imali hepatitis B (infekciju jetre)
- problematični osipi na koži koji uključuju mjehuriće ili ljuštenje i šire se tijelom, a popraćeni su i umorom. Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite takve simptome.
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Iclusig

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

Boca sadrži jedan plastični zatvoreni spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje. Spremnik držite u boci. Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Iclusig sadrži

- Djelatna tvar je ponatinib.
Jedna filmom obložena tableta od 15 mg sadrži 15 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).
Jedna filmom obložena tableta od 30 mg sadrži 30 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).
Jedna filmom obložena tableta od 45 mg sadrži 45 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, silicijev dioksid (koloidni bezvodni), magnezijev stearat, talk, makrogol 4000, poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171). Pogledajte dio 2 „Iclusig sadrži laktozu”.

Kako Iclusig izgleda i sadržaj pakiranja

Iclusig filmom obložene tablete su bijele, okrugle i zaobljene s gornje i donje strane.

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete su promjera oko 6 mm s oznakom „A5” na jednoj strani.

Iclusig 30 mg filmom obložene tablete su promjera oko 8 mm s oznakom „C7” na jednoj strani.

Iclusig 45 mg filmom obložene tablete su promjera oko 9 mm s oznakom „AP4” na jednoj strani.

Iclusig je dostupan u plastičnim bocama, od kojih svaka sadrži jedan spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje. Boce su pakirane u kartonsku kutiju.

Boca Iclusiga 15 mg sadrži 30, 60 ili 180 filmom obloženih tableta.

Boca Iclusiga 30 mg sadrži 30 filmom obloženih tableta.

Boca Iclusiga 45 mg sadrži 30 ili 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemska

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.