

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. GYÓGYSZER NEVE

Iclusig 15 mg filmtabletta
Iclusig 30 mg filmtabletta
Iclusig 45 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Iclusig 15 mg filmtabletta

15 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

40 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

Iclusig 30 mg filmtabletta

30 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

80 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

Iclusig 45 mg filmtabletta

45 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

120 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Iclusig 15 mg filmtabletta

Fehér, bikonvex, kerek filmtabletta, amely körülbelül 6 mm átmérőjű, az egyik oldalán „A5” mélynyomással ellátva.

Iclusig 30 mg filmtabletta

Fehér, bikonvex, kerek filmtabletta, amely körülbelül 8 mm átmérőjű, az egyik oldalán „C7” mélynyomással ellátva.

Iclusig 45 mg filmtabletta

Fehér, bikonvex, kerek filmtabletta, amely körülbelül 9 mm átmérőjű, az egyik oldalán „AP4” mélynyomással ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Iclusig olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik

- a krónikus myeloid leukaemia (CML) krónikus, akcelerált vagy blasztos krízis fázisában szenvednek, és rezisztensek dasatinibre vagy nilotinibre; akik nem tolerálják a dasatinibet vagy nilotinibet, és akiknél az ezt követő imatinib-kezelés alkalmazása klinikailag nem megfelelő, vagy akiknek T315I mutációjuk van.

- Philadelphia-kromoszóma-pozitív, akut lymphoblastos leukaemiában (Ph+ ALL) szenvednek, és rezisztensek dasatinibre; akik nem tolerálják a dasatinibet, és akiknél az ezt követő imatinib-kezelés alkalmazása klinikailag nem megfelelő, vagy akiknek T315I mutációjuk van.

A szív-érrendszeri állapotnak a kezelés megkezdése előtti felméréséért lásd a 4.2 pontot, és azon helyzetekért, amelyekben megfontolható az alternatív kezelés lásd a 4.4 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát egy, a leukaemiás betegek diagnózisában és kezelésében tapasztalt orvosnak kell elkezdenie. Amennyiben klinikailag indokolt, a kezelés alatt haematologiai szupportív kezelés alkalmazható, például thrombocyta-transzfúzió és haemopoeticus növekedési faktorok.

A ponatinib-kezelés megkezdése előtt értékelni kell a beteg cardiovascularis állapotát – ideértve a kórtörténet felvételét és a fizikális vizsgálat elvégzését is, a cardiovascularis kockázati tényezők ellen pedig aktív kezelést kell alkalmazni. Továbbra is meg kell figyelni a cardiovascularis állapotot, a szív-érrendszeri kockázathoz hozzájáruló állapotok gyógyszeres és támogató terápiáját pedig ponatinib-kezelés során optimalizálni kell.

Adagolás

Az ajánlott kezdő dózis 45 mg ponatinib naponta. A napi egyszeri 45 mg-os standard dózishoz 45 mg-os filmtabletták állnak rendelkezésre. A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a betegség progressziójának bizonyítéka vagy elfogadhatatlan toxicitás nem tapasztalható.

A betegeken a szabványos klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni a terápiás választ.

Ha 3 hónap elteltével (90. nap) sem alakul ki teljes haematológiai válasz, meg kell fontolni a ponatinib-kezelés leállítását.

Az artériaelzáródásos szövődmények kockázata valószínűleg dózisfüggő. Idült (CP) fázisban lévő, major citogenetikai választ elért CML betegek esetében mérlegelni kell az Iclusig filmtabletta dózisának 15 mg-ra történő csökkentését. Ezeknél a betegeknél a következő tényezőket kell figyelembe venni az egyéni előny/kockázat értékelés során: szív-érrendszeri kockázat, a ponatinib-terápia mellékhatásai, a terápiás válaszig eltelt idő, és a BCR-ABL transzkriptumok szintje (lásd 4.4 és 5.1 pont). A dózis csökkentése esetén gondosan ellenőrizni kell a terápiás választ. Azoknál a betegeknél, akiknél a válasz megszűnt, az Iclusig dózisa újra megemelhető a korábban tolerált napi egyszeri, orálisan alkalmazott 30 mg-os, ill. 45 mg-os dózisra.

Toxicitások kezelése

A haematológiai és nem-haematológiai toxicitás kezelése során megfontolandó a dózis módosítása, vagy az adagolás megszakítása. Súlyos mellékhatások esetén mellőzni kell a kezelést.

Azoknál a betegeknél, akiknél a mellékhatások megszűntek, vagy csökkent a súlyosságuk, újraindítható az Iclusig-kezelés. Megfontolható a gyógyszeradag növelése a mellékhatások jelentkezése előtt alkalmazott dózissal, ha ez klinikailag indokolt.

A napi egyszeri 30 mg-os vagy 15 mg-os dózis adagoláshoz 15 mg-os és 30 mg-os filmtabletták állnak rendelkezésre.

Myelosuppressio

A leukaemiával összefüggésbe nem hozható neutropenia ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocyta $< 50 \times 10^9/l$) jelentkezése esetén alkalmazható dózismódosításokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat Dózismódosítások myelosuppressio esetén

ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ vagy thrombocyta < $50 \times 10^9/l$	Első megjelenés: Fel kell függeszteni az Iclusig adagolását, és amennyiben az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ és a thrombocyta $\geq 75 \times 10^9/l$ érték visszaáll, az azonos dózissal kell folytatni a kezelést.
	Kiújulás 45 mg-os dózisonál: Fel kell függeszteni az Iclusig adagolását, és amennyiben az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ és a thrombocyta $\geq 75 \times 10^9/l$ érték visszaáll, 30 mg-os dózissal kell folytatni a kezelést.
	Kiújulás 30 mg-os dózisonál: Fel kell függeszteni az Iclusig adagolását, és amennyiben az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ és a thrombocyta $\geq 75 \times 10^9/l$ érték visszaáll, 15 mg-os dózissal kell folytatni a kezelést.
*ANC = abszolút neutrophilszám	

Arteriás occlusio és vénás thromboembolia

Amennyiben a betegnél arteriás occlusió esemény, illetve vénás thromboembolia kialakulása feltételezhető, azonnal meg kell szakítani az Iclusig-gal végzett kezelést. Az esemény megszűnése után a haszon-kockázat arány mérlegelése kell az Iclusig-kezelés újraindítását irányítsa (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A magas vérnyomás hozzájárulhat az arteriás occlusió események kockázatához. Az Iclusig-kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni, ha a magas vérnyomás nincs gyógyszeresen beállítva.

Pancreatitis

A pancreast érintő mellékhatások jelentkezésekor ajánlott dózismódosításokat a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat Dózismódosítások pancreatitis és emelkedett lipáz-/amilázszint esetén

2. fokú pancreatitis és/vagy a lipáz-/amilázszint tünetekkel nem járó emelkedése	Azonos dózissal kell folytatni az Iclusig-kezelést.
Csak a lipáz-/amilázszint 3. vagy 4. fokú tünetmentes emelkedése ($> 2,0 \times IULN^*$)	Megjelenés 45 mg-os dózisonál: Fel kell függeszteni az Iclusig adagolását, és miután visszaáll $\leq 1.$ fokúra ($< 1,5 \times IULN$), 30 mg-os dózissal kell folytatni a kezelést.
	Megjelenés 30 mg-os dózisonál: Fel kell függeszteni az Iclusig adagolását, és miután visszaáll $\leq 1.$ fokúra ($< 1,5 \times IULN$), 15 mg-os dózissal kell folytatni a kezelést.
	Megjelenés 15 mg-os dózisonál: Meg kell fontolni az Iclusig-kezelés abbahagyását.
3. fokú pancreatitis	Megjelenés 45 mg-os dózisonál: Fel kell függeszteni az Iclusig adagolását, és miután visszaáll $< 2.$ fokúra, 30 mg-os dózissal kell folytatni a kezelést.
	Megjelenés 30 mg-os dózisonál: Fel kell függeszteni az Iclusig adagolását, és miután visszaáll $< 2.$ fokúra, 15 mg-os dózissal kell folytatni a kezelést.
	Megjelenés 15 mg-os dózisonál: Meg kell fontolni az Iclusig-kezelés abbahagyását.
4. fokú pancreatitis	Az Iclusig-kezelést abba kell hagyni.
*IULN = az intézményben használt normálérték felső határa	

Hepatotoxicitás

Az adagolás félbeszakítására vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség a 3. táblázatban foglaltak szerint.

3. táblázat Ajánlott dózismódosítások hepatotoxicitás esetén

A máj transzamináz szintjének $> 3 \times \text{ULN}^*$ emelkedése	Megjelenés 45 mg-os dózisonál: - Az Iclusig adagolását, a májfunkció monitorozása mellett, félbe kell szakítani. - Az Iclusig-kezelést 30 mg-os dózissal kell folytatni, miután visszaáll $\leq 1.$ fokúra ($< 3 \times \text{ULN}$), vagy visszaáll a kezelés előtti fokúra.
2. fok fennállása (7 napon túl)	Megjelenés 30 mg-os dózisonál: Az Iclusig adagolását félbe kell szakítani, és miután visszaáll $\leq 1.$ fokúra, vagy visszaáll a kezelés előtti fokúra, a kezelést 15 mg-os dózissal kell folytatni.
3. vagy súlyosabb fok	Megjelenés 15 mg-os dózisonál: Az Iclusig-kezelést meg kell szakítani.
Az GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) szintjének $\geq 3 \times \text{ULN}$ emelkedése, a bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ és az alkalikus foszfatáz $< 2 \times \text{ULN}$ emelkedésével együtt	Az Iclusig-kezelést meg kell szakítani.

*ULN = a laboratóriumban használt normálérték felső határa

Idős betegek

Az Iclusig-gal végzett klinikai vizsgálat 449 betege közül 155 (35%) volt legalább 65 éves. Az idős betegek nagyobb valószínűséggel tapasztaltak mellékhatásokat, mint a 65 év alatti betegek.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek az ajánlott kezdő adagot kaphatják. Óvatosság ajánlott, amikor májkárosodásban szenvedő betegeknek adják az Iclusig-ot (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

A ponatinib fő eliminációs útvonala nem a vesén keresztüli kiválasztás. Vesekárosodásban szenvedő betegeken még nem vizsgálták az Iclusig-ot. Dózismódosítás nélkül is biztonságosan kezelhetők Iclusig-gal azok a betegek, akik becsült kreatinin-clearance értéke ≥ 50 ml/min. Óvatosság ajánlott, amennyiben olyan betegeket kezelnek Iclusig-gal, akik becsült kreatininclearance értéke < 50 ml/min, vagy végstádiumú vesebetegségben szenvednek.

Gyermekek és serdülők

Az Iclusig biztonságosságát és hatásosságát a 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Iclusig szájon át alkalmazandó. A tablettát egészben kell lenyelni. A tablettát a beteg ne törje össze, vagy ne oldja fel. Az Iclusig bevehető étellel vagy a nélkül.

A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy a tartályban található, szárítószert tartalmazó hengert ne nyelje le.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fontos mellékhatások

Myelosuppressio

Az Iclusig-kezelés súlyos (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events szerinti 3–4. fokú) thrombocytopenia, neutropenia és anaemia kialakulásával jár. A legtöbb 3., illetve 4. fokú thrombocytopeniában, anaemiában, illetve neutropeniában szenvedő betegnél a betegség a kezelés első 3 hónapjában alakult ki. Ezen események gyakorisága nagyobb azoknál a betegeknél, akik a CML akcelerált (AP-CML) vagy blasztos krízis (BP-CML)/Ph+ ALL fázisában szenvednek, mint a krónikus fázisú CML-ben (CP-CML) szenvedő betegeknél. Az első 3 hónapban minden 2. héten, majd azt követően havonta vagy a klinikai igénynek megfelelő gyakorisággal teljes vérképvizsgálatot kell végezni. A myelosuppressio általában reverzibilis, és rendszerint kezelhető volt az Iclusig alkalmazásának időleges felfüggesztésével vagy dóziscsökkentéssel (lásd 4.2 pont).

Arteriás occlusio

Az Iclusig-gal kezelt betegeknél artériás érelzáródás fordult elő, beleértve a végzetes myocardialis infarctust, a stroke-ot, egyes esetekben maradandó látáskárosodással vagy látásvesztéssel járó arteria retinalis occlusiót, a nagy agyi artériák stenosisát, a súlyos perifériás érbetegséget, az arteria renalis stenosisát (amely súlyosbodó, ingadozó vagy terápiarezisztens hypertoniával társul), és a sürgősen szükségessé váló revascularisatiós beavatkozásokat. Ilyen eseményeket egyaránt észleltek cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező, illetve azokkal nem rendelkező betegeknél, beleértve az 50 éves vagy fiatalabb betegeket is. Az artériás elzáródással járó nemkívánatos események gyakorisága az életkorral emelkedett, illetve gyakrabban jelentkeztek olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében ischaemia, hypertonia, diabetes vagy hyperlipidaemia szerepelt.

Az artériaelzáródásos szövődmények kockázata valószínűleg dóziszfüggő (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Artériaelzáródásos szövődmények, beleértve a súlyos reakciókat is, léptek fel a II. fázisú PACE vizsgálatban (lásd 4.8 pont). Egyes betegeknél több mint egyféle szövődményt tapasztaltak.

Az első cardiovascularis, cerebrovascularis, illetve peripheriás verőérelzáródásos események kialakulási idejének mediánja 351, 611, illetve 605 nap volt.

Az Iclusig nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében myocardialis infarctus, korábbi revascularisatio, vagy stroke szerepel, kivéve akkor, ha a kezeléstől várható előny meghaladja a lehetséges kockázatokat (lásd 4.2 és 4.8 pont). Ezenél a betegeknél alternatív terápiás lehetőségeket is meg kell fontolni a ponatinib kezelés megkezdése előtt.

A ponatinib-kezelés megkezdése előtt értékelni kell a beteg cardiovascularis állapotát – ideértve a kórtörténet felvételét és a fizikális vizsgálat elvégzését is – a cardiovascularis kockázati tényezőket pedig aktívan kezelni kell. A cardiovascularis állapotot folyamatosan monitorozni, a szív-érrendszeri kockázathoz hozzájáruló állapotok gyógyszeres és támogató terápiáját pedig a ponatinib-kezelés alatt optimalizálni kell.

Az artériaelzáródásra utaló jeleket monitorozni kell, és ha csökkent vagy homályos látás jelentkezik, szemészeti vizsgálatot kell végezni (beleértve a szemfenék vizsgálatot is). Artériaelzáródás esetén azonnal meg kell szakítani az Iclusig-gal végzett kezelést. Az esemény megszűnése után a haszon-kockázat arány mérlegelése kell az Iclusig-kezelés újraindítását irányítsa (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Vénás thromboembolia

Vénás thromboemboliás mellékhatások, beleértve a súlyos reakciókat is, fordultak elő a II. fázisú PACE vizsgálatban –(lásd 4.8 pont).

A thromboemboliára utaló jeleket monitorozni kell. Thromboembolia esetén azonnal meg kell szakítani az Iclusig-kezelést. A haszon-kockázat arány mérlegelésének kell meghatározni az Iclusig-kezelés újraindításáról hozott döntésben (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Iclusig-gal kezelt betegeknél a vena retinalis elzáródása egyes esetekben maradandó látáscsökkenéssel, illetve látásvesztéssel társult. Ha csökkent vagy homályos látás jelentkezik, szemészeti vizsgálatot kell végezni (beleértve a szemfenék vizsgálatát is).

Hypertonia

A magas vérnyomás hozzájárulhat az artériás trombotikus események kockázatához, beleértve az arteria renalis stenosisát is. Iclusig-kezelés során minden egyes klinikai vizit alkalmával monitorozni és kezelni kell a vérnyomást, a magasvérnyomás-betegség beállítását pedig a normál érték eléréséig kell folytatni. Az Iclusig-kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni, ha a magas vérnyomás nincs gyógyszeresen beállítva (lásd 4.2 pont).

Nagymértékben súlyosbodó, ingadozó vagy terápia rezisztens hypertonia esetén a kezelést meg kell szakítani, és meg kell fontolni az arteria renalis stenosis vizsgálatát.

Iclusig-gal kezelt betegeknél a kezelés ideje alatt hypertonia alakult ki (beleértve a hypertóniás krízist is). Zavartsággal, fejfájással, mellkasi fájdalommal vagy légszomjjal járó hypertonia esetén a betegek sürgős klinikai beavatkozásra szorulhatnak.

Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása a hypertóniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aeurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. A Iclusig-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hypertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

Pangásos szívelégtelenség

Súlyos és végzetes szívelégtelenség, vagy bal kamrai működészavar alakult ki Iclusig-gal kezelt betegeknél – többek között korábbi, érelzáródásos reakciókkal összefüggésben. A betegeken monitorozni kell a szívelégtelenségnek megfelelő panaszokat és tüneteket, azokat a klinikailag javallt módon kezelni kell, akár az Iclusig-kezelés megszakításával. Meg kell fontolni a ponatinib-kezelés leállítását azoknál a betegeknél, akiknél súlyos szívelégtelenség alakul ki (4.2 és 4.8 pont).

Pancreatitis és szérumlipázszint

Az Iclusig-kezelés pancreatitis kialakulásával társul. A pancreatitis kialakulásának gyakorisága a kezelés első 2 hónapjában magasabb. Az első 2 hónapban minden 2. héten, majd azt követően időszakosan ellenőrizni kell a szérum lipázszintjét. Szükség lehet az adagolás félbeszakítására vagy dóziscsökkentésre. Amennyiben a lipázszint emelkedése hasi tünetekkel jár, az Iclusig adagolását fel kell függeszteni, és a betegeket pancreatitis gyanújával ki kell vizsgálni (lásd 4.2 pont). Óvatosság ajánlott olyan betegeknél, akiknél a kórtörténetben pancreatitis vagy alkohol abusus szerepel. A pancreatitis kockázatának csökkentése érdekében a súlyos vagy nagyon súlyos hypertriglyceridaemiában szenvedő betegeket megfelelő módon kezelni kell.

Hepatotoxicitás

Az Iclusig-kezelés hatására megemelkedhet a GPT, GOT, bilirubin és alkalikus foszfatáz szintje. Azoknak a betegeknél a többségénél, akiknél hepatotoxicitás fordult elő, ez az esemény a kezelés első évében jelentkezett először. Májelégtelenséget figyeltek meg (beleértve a halálos kimenetelűt is). A kezelés megkezdése előtt májfunkciós vizsgálatokat kell végezni és azok eredményét a kezelés során időszakosan, a klinikai igényeknek megfelelően monitorozni kell.

Vérzés

Iclusig-gal kezelt betegeknél súlyos (akár végzetes) vérzések léptek fel. A súlyos vérzésemes szövődmények előfordulási gyakorisága AP-CML, BP-CML, és Ph+ ALL betegeknél nagyobb volt. Leggyakoribb 3-as vagy 4-es fokozatú vérzésemes szövődményként tápcsatornai vérzésemes szövődményekről és subduralis haematomáról számoltak be. A legtöbb – azonban nem minden – vérzésemes szövődmény a 3-as vagy 4-es fokozatú thrombocytopeniás betegeknél fordult elő. Az Iclusig adását jelentős vagy súlyos vérzés esetén meg kell szakítani, és ki kell vizsgálni a szövődményt.

Hepatitis B reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja fordult elő a krónikus vírushordozó betegeknél, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy halálos kimenetelhez vezetett.

Az Iclusig-kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegeknél, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV fertőzés. Az Iclusig-kezelést igénylő HBV hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma

A forgalomba hozatalt követően posterior reverzibilis encephalopathia szindrómáról (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome – PRES) számoltak be az Iclusig-gal kezelt betegeknél.

A PRES egy neurológiai betegség, amely olyan panaszok és tünetek kíséretében jelentkezhet, mint az epilepsziás roham, fejfájás, csökkent éberség, mentális zavarok, látásvesztés és egyéb látás- és neurológiai zavarok.

Amennyiben ezt diagnosztizálják, az Iclusig-kezelést meg kell szakítani, és csak abban az esetben kezdhető újra, ha a kezelés megszakítását indokoló esemény már nem áll fenn, és az állandó kezelés előnye nagyobb a PRES kockázatánál.

Kölcsönhatás gyógyszerekkel

Óvatosság szükséges az Iclusig és a közepesen erős és erős CYP3A-gátlók, illetve a közepesen erős és erős CYP3A-induktorok együttes alkalmazása során (lásd 4.5 pont).

A ponatinib és véralvadásgátlók egyidejű alkalmazása körültekintést igényel a vérzéses szövődmények kockázatának feltehetően kitett betegeknél (lásd „Myelosuppressio”, „Vérzés”). A ponatinib és véralvadásgátló gyógyszerek együttes alkalmazásával nem végeztek hivatalos vizsgálatokat.

QT-megnyúlás

Az Iclusig QT-intervallum-megnyúlást előidéző hatását 39, leukaemiás betegen vizsgálták, és klinikailag jelentős QT-megnyúlást nem tapasztaltak (lásd 5.1 pont). Ugyanakkor átfogó vizsgálatot nem végeztek a QT-megnyúlással kapcsolatban, így a QT-időre kifejtett klinikailag jelentős hatás nem zárható ki.

Speciális betegcsoportok

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek az ajánlott kezdő adagot kaphatják. Óvatosság ajánlott, amikor májkárosodásban szenvedő betegeknek adják az Iclusig-ot (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Óvatosság ajánlott, amennyiben olyan betegeket kezelnek Iclusig-gal, akik becsült kreatininclearance-e < 50 ml/min vagy végstádiumú vesebetegségben szenvednek (lásd 4.2 pont).

Laktóz

A gyógyszer laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a ponatinib plazmakoncentrációját

CYP3A gátlók

A ponatinib metabolizmusát a CYP3A4 végzi.

Egyszeri 15 mg Iclusig *per os* dózis alkalmazása ketokonazol (naponta 400 mg), egy erős CYP3A gátló jelenlétében kismértékben megnövelte a szisztémás ponatinib-expozíciót, amely során a ponatinib $AUC_{0-\infty}$ és C_{max} értékei rendre 78%-kal és 47%-kal magasabbak voltak, mint a ponatinib egyedüli alkalmazásakor kapott értékek.

Az Iclusig és erős CYP3A gátlók, mint a klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol és grapefruitlé együttes alkalmazása során elővigyázatosság szükséges, és megfontolandó az Iclusig kezdő adagjának 30 mg-ra történő csökkentése.

Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a ponatinib plazmakoncentrációját

CYP3A induktorok

Az Iclusig egyszeri, 45 mg-os dózisának az erős CYP3A induktor rifampin (napi 600 mg) jelenlétében történő együttes alkalmazása 19 egészséges önkéntesen a ponatinib $AUC_{0-\infty}$ értékét 62%-kal, a C_{max} értékét 42%-kal csökkentette a ponatinib monoterápiához viszonyítva.

Erős CYP3A4 induktorok, mint a karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin, rifampicin és az közönséges orbáncfű együttes alkalmazása a ponatinibbel kerülendő, és a CYP3A4 induktor helyett alternatív szereket kell keresni – kivéve, ha a kezelés előnye messze meghaladja a csökkent ponatinib-expozíció lehetséges kockázatát.

Hatóanyagok, amelyek plazmakoncentrációját a ponatinib megváltoztathatja

Transzporterfehérje-szubsztrátok

A ponatinib a P-gp és a BCRP gátlója *in vitro*. Ezért együttes alkalmazás során a ponatinib megnövelheti a P-gp (pl. digoxin, dabigatran, kolhicin, pravasztatin) vagy a BCRP (pl. metotrexát, rozuvasztatin, szulfaszalazin) szubsztrátjainak plazmakoncentrációját és terápiás hatását, valamint a mellékhatásaik megjelenését. Amennyiben a ponatinibet együtt alkalmazzák ezekkel a gyógyszerekkel, szoros klinikai felügyelet ajánlott.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Az Iclusig-kezelés alatt álló, fogamzóképes korú nők tartózkodjanak a teherbeeséstől, és az Iclusig-kezelés alatt álló férfiak is tartózkodjanak a gyermeknemzéstől a kezelés ideje alatt. A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt. Nem ismert, hogy a ponatinib befolyásolja-e a szisztémás, hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátló eljárást kell alkalmazni.

Terhesség

Az Iclusig terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberen a potenciális veszély nem ismert. Az Iclusig alkalmazása a terhesség alatt csak egyértelmű szükség esetén javasolt. Amennyiben terhesség alatt alkalmazzák, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Iclusig kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló farmakodinámiás és toxikológiai adatok nem zárják ki az anyatejbe történő kiválasztódás lehetőségét. A szoptatást ajánlott felfüggeszteni az Iclusig-kezelés ideje alatt.

Termékenység

A ponatinib termékenységre kifejtett hatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre humán adatok. Patkányok esetében a ponatinib-kezelés nőstény patkányokban befolyásolta a termékenységet, ezzel szemben a hímeknél a kezelés a termékenységet nem befolyásolta (lásd 5.3 pont). Ezen eredmények klinikai jelentősége a humán fertilitás vonatkozásában nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Iclusig kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Iclusig-kezelés olyan mellékhatásokkal járhat, mint az érdektelenség, szédülés és a homályos látás. Ezért gépjárművezetés és gépek üzemeltetése esetén óvatosság ajánlott.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

-A II. fázisú PACE vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a leggyakrabban észlelt, > 2%-ban előforduló súlyos mellékhatások (zárójelben a kezelésből eredő gyakoriság értékek): pneumonia (7,3%), pancreatitis (5,8%), hasi fájdalom (4,7%), pitvarfibrilláció (4,5%), láz (4,5%), myocardialis infarctus (4,0%), peripheriás artériaelzáródásos események (3,8%), anaemia (3,8%), angina pectoris (3,3%), thrombocytaszám-csökkenés (3,1%), lázas neutropenia (2,9%), hypertonia (2,9%), koszorúér-betegség (2,7%), pangásos szívelégtelenség (2,4%), cerebrovascularis történet (2,4%), sepsis (2,4%), cellulitis (2,2%), akut veseelégtelenség (2,0%), húgyúti fertőzés (2,0%) és emelkedett lipázszint (2%).

Súlyos artériás cardiovascularis, cerebrovascularis, és perifériás érrendszeri elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegeknél sorrendben 10%-os, 7%-os, és 9%-os arányban fordultak elő (kezelés során észlelt gyakoriságok). Súlyos vénás elzáródásos reakciók a betegek 5%-ánál jelentkeztek (kezelés során észlelt gyakoriság).

Artériás cardiovascularis, cerebrovascularis, és perifériás érrendszeri elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegeknél sorrendben 13%-os, 9%-os, és 11%-os arányban fordultak elő (kezelés során észlelt gyakoriságok). Összességében, a legalább 64 hónapos követéssel végzett, II. fázisú PACE vizsgálat betegeinek 25%-ánál léptek fel verőérelzáródásos mellékhatások, köztük súlyos mellékhatások a betegek 20%-ánál jelentkeztek. Egyes betegeknél többféle típusú szövődmenyt is tapasztaltak.

Vénás thromboemboliás reakciók a betegek 6%-ánál jelentkeztek (kezelés során észlelt gyakoriság). A thromboemboliás események előfordulása Ph+ALL-ben, illetve BP-CML-ben szenvedő betegeknél magasabb volt, mint AP-CML-ben, illetve CP-CML-ben szenvedő betegeknél. Egyetlen vénás occlusió esemény sem volt halálos kimenetelű.

Legalább 64 hónapos követés után a kezelés megszakítását eredményező mellékhatások aránya 20% volt a CP-CML-ben szenvedő betegeknél, 11% az AP-CML-ben szenvedő betegeknél és 15% a BP-CML-ben, és 9% Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél.

A II. fázisú OPTIC vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a követés időtartamának 31,1 hónapos középértékével, általános artériás elzáródásos mellékhatások jelentkeztek az Iclusig-gal kezelt betegek 10%-ánál (45 mg-os kohorsz), súlyos mellékhatások pedig a betegek 4,3%-ánál fordultak elő (45 mg-os kohorsz). Artériás cardiovascularis elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegek 4,3%-ánál, cerebrovascularis elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegek 2,1%-ánál, perifériás érrendszeri elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegek 3,2%-ánál jelentkeztek (kezelés során felmerülő gyakoriságok) (45 mg-os kohorsz). A 45 mg-os kohorsz 94 betegéből 1 betegnél fordult elő thromboemboliás reakció.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások gyakorisága a 449 CML-ben és Ph+ALL-ben szenvedő betegeken alapszik, akiket ponatinibbel kezeltek a II. fázisú PACE vizsgálatban. A vizsgálatban részt vevő betegek fő jellemzőire vonatkozó információkért lásd az 5.1 pontot. A 4. táblázat az összes, CML-ben és Ph+ ALL-ben

szenvedő beteg esetében jelentett mellékhatást listázza szervrendszerenkénti csoportosításban és gyakoriság szerint. A gyakoriság definíciói: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4. táblázat A CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél megfigyelt mellékhatások - gyakoriságuk a kezeléshől eredő események incidenciája alapján feltüntetve

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Nagyon gyakori	felső légúti fertőzés
	Gyakori	pneumonia, sepsis, folliculitis, cellulitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	anaemia, thrombocytaszám-csökkenés, neutrophilszám-csökkenés
	Gyakori	pancytopenia, lázas neutropenia, fehérvérsejtszám csökkenése, lymphocytaszám-csökkenés
Endokrin betegségek és tünetek	Gyakori	hypothyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	étvágycsökkenés
	Gyakori	kiszáradás, folyadék-visszatartás, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hyperuricaemia, hypophosphataemia, hypertriglyceridaemia, hypokalaemia, testsúlycsökkenés, hyponatraemia
	Nem gyakori	tumor lízis szindróma
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	fejfájás, szédülés
	Gyakori	cerebrovascularis történés, agyi infarctus, perifériás neuropathia, érdektelenség, migrén, hyperaesthesia, hypaesthesia, paraesthesia, tranziens ischaemiás attack
	Nem gyakori	agyi artériás stenosis, cerebralis haemorrhagia, koponyaűri vérzés, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma *
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	homályos látás, szemszárazság, periorbitalis oedema, szemhéjoedema, conjunctivitis, látásromlás
	Nem gyakori	retinalis véna thrombosisa, retinalis véna elzáródása, retinalis artéria elzáródása
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	szívelégtelenség, myocardialis infarctus, pangásos szívelégtelenség, koszorúér-betegség, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem, pitvarfibrilláció, ejekciós frakció csökkenése, acut coronaria syndroma, pitvari flutter
	Nem gyakori	myocardialis ischaemia, cardialis diszkomfort, ischaemiás cardiomyopathia, koszorúverőér görcs, bal kamrai dysfunctio

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatások
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hypertensio
	Gyakori	perifériás arterialis elzáródásos betegség, perifériás ischaemia, perifériás verőérszűkület, claudicatio intermittens, mélyvénás thrombosis, hõhullám, kipirulás
	Nem gyakori	perifériás ischaemia, lépinfarktus, vénás embolisatio, vénás thrombosis, hypertoniás krízis, arteria renalis stenosis
	Nem ismert	aneurysma és arteria-dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	dyspnoe, köhögés
	Gyakori	pulmonalis embolisatio, pleuralis folyadékgyülem, epistaxis, dysphonia, pulmonális hipertenzió
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hasi fájdalom, hasmenés, hányás, székrekedés, hányinger, lipázszint növekedése
	Gyakori	pancreatitis, a vér amilázszintjének emelkedése, gastrooesophagealis reflux betegség, stomatitis, dyspepsia, hasi distensio, hasi diszkomfort, szájszárazság, gyomorvérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint
	Gyakori	a vér bilirubinszintjének emelkedése, a vér alkalikus-foszfataz-szintjének emelkedése, emelkedett gamma-glutamiltanszferáz-szint
	Nem gyakori	hepatotoxicitás, májelégtelenség, sárgaság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	bõrkiütés, száraz bõr, viszketés
	Gyakori	viszketõ kiütés, hámló kiütés, erythema, alopecia, hámló bõr, éjjeli izzadás, hyperhydrosis, petechia, ecchymosis, bõrfájdalom, exfoliativ dermatitis, hyperkeratosis, a bõr hyperpigmentációja
	Ritka	panniculitis (beleértve az erythema nodosum-ot)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötõszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	csontfájdalom, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, hátfájdalom, izomgörcs
	Gyakori	musculoskeletalis fájdalom, nyaki fájdalom, musculoskeletalis mellkasi fájdalom
A nemi szervekkel és az emlõkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépõ reakciók	Nagyon gyakori	fáradtság, asthenia, perifériás oedema, láz, fájdalom
	Gyakori	hidegrázás, influenzaszerű tünetek, nem szíveredetű mellkasi fájdalom, tapintható csomó, arcoedema

*A forgalomba hozatalt követõ, spontán bejelentések

Kiválasztott mellékhatások leírása

Érrendszeri elzáródás (lásd 4.2 és 4.4 pont)

Az Iclusig-gal kezelt betegeknél előfordult súlyos érlelzáródás, beleértve a cardiovascularis, cerebrovascularis és perifériális értörténéseket és a vénás thrombotikus történéseket. Ilyen tüneteket egyaránt észleltek cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező, illetve azokkal nem rendelkező betegeknél, beleértve az 50 éves vagy fiatalabb betegeket is. Az artérialelzáródásos nemkívánatos események gyakorisága az életkorral emelkedett, illetve gyakrabban jelentkeztek olyan betegeknél, akiknek a körelőzményében ischaemia, hypertonia, diabetes vagy hyperlipidaemia szerepelt.

A II. fázisú PACE vizsgálatban (lásd 5.1 pont) 64 hónapos minimális követéssel, artériás cardiovascularis elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegek 13%-ánál, cerebrovascularis elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegek 9%-ánál, perifériás érrendszeri elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegek 11%-ánál jelentkeztek (kezelés során felmerülő gyakoriságok). Összefoglalva, artériás elzáródásos mellékhatások a II. fázisú PACE vizsgálatból Iclusig-gal kezelt betegek 25%-ánál, súlyos mellékhatások pedig a betegek 20%-ánál fordultak elő. Néhány betegnél egynél több mellékhatás jelentkezett. Az első cardiovascularis, cerebrovascularis és perifériális artérialelzáródásos történése jelentkezésének medián időpontja 351, 611, ill. 605 nap volt a PACE vizsgálatban. Vénás thromboemboliás mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegek 6%-ánál fordultak elő (kezelés során felmerülő gyakoriságok).

A II. fázisú OPTIC vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a követés időtartamának 31,1 hónapos középértékével, artériás cardiovascularis elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegek 4,3%-ánál, cerebrovascularis elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegek 2,1%-ánál, perifériás érrendszeri elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegek 3,2%-ánál jelentkeztek (kezelés során felmerülő gyakoriságok) (45 mg-os kohorsz). Összefoglalva, artériás elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegek 10%-ánál (45 mg-os kohorsz), súlyos mellékhatások pedig a betegek 4,3%-ánál (45 mg-os kohorsz) fordultak elő. Az első cardiovascularis, cerebrovascularis és perifériális artérialelzáródásos történése jelentkezésének medián időpontja 295, 379, ill. 23 nap volt az OPTIC vizsgálatban. Az OPTIC vizsgálatban a 45 mg-os kohorsz 94 betegéből 1 betegnél fordult elő vénás thromboemboliás reakció.

Myelosuppressio

Myelosuppressiót minden betegpopuláció esetében jelentettek. A 3-as vagy 4-es fokú thrombocytopenia, neutropenia és anaemia gyakorisága nagyobbak bizonyult az AP-CML-ben és BP-CML/Ph+ ALL-ben szenvedő, mint a CP-CML-ben szenvedő betegeknél (lásd 5. táblázat). Myelosuppressiót mind a vizsgálat kezdetekor normál, mind a már korábban rendellenes laboratóriumi értékekkel rendelkező betegeknél jelentettek.

A myelosuppressio ritkán (thrombocytopenia 4%, neutropenia és anaemia < 1%) eredményezte a kezelés megszakítását.

Hepatitis B reaktiváció

A BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban a hepatitis B reaktivációjáról számoltak be Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy halálos kimenetelhez vezetett (lásd 4.4 pont).

Súlyos cutan mellékhatások (Severe cutaneous adverse reactions, rövid. SCARs)

Súlyos cutan mellékhatásokról (így pl. Stevens-Johnson szindrómáról) számoltak be bizonyos BCR-abl tirozin kináz inhibitorok mellett. Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy az esetleges bőrreakciókról haladéktalanul számoljanak be, különösen abban az esetben, ha azok hólyagképződéssel, a bőr hámlásával, a nyálkahártya érintettségével vagy szisztémás tünetekkel járnak.

5. táblázat A klinikailag releváns, 3/4* fokú laboratóriumi eltérések incidenciája bármely betegségcsoport betegeinek $\geq 2\%$ -ban a fázis 2 vizsgálatban (N = 449): a minimális követés minden, a vizsgálatban éppen résztvevő betegnél 64 hónap

Laboratóriumi vizsgálat	Minden beteg (N = 449) (%)	CP-CML (N = 270) (%)	AP-CML (N = 85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
Haematologia				
Thrombocytopenia (thrombocytaszám csökkenése)	40	35	49	46
Neutropenia (ANC csökkenése)	34	23	52	52
Leukopenia (WBC csökkenése)	25	12	37	53
Anaemia (Hgb csökkenése)	20	8	31	46
Lymphopenia	17	10	25	28
Biokémiai paraméterek				
Emelkedett lipázszint	14	14	13	14
Csökkent foszforszint	10	10	13	9
Emelkedett glükózszt	7	8	13	1
Emelkedett GPT (ALAT)-szint	6	4	8	7
Csökkent nátriumszint	5	6	6	2
Emelkedett GOT (ASAT)-szint	4	3	5	3
Emelkedett amilázszint	4	4	4	3
Csökkent káliumszt	2	< 1	6	2
Emelkedett káliumszt	2	2	1	3
Emelkedett alkalikusfoszfátáz-szt	2	2	4	2
Bilirubin	1	< 1	2	1
Csökkent kalciumszint	1	< 1	2	1
ALAT = alanin-aminotranszferáz, ANC = abszolút neutrophilszám, ASAT = aszpartát-aminotranszferáz, Hgb = hemoglobin, WBC = fehérvérsejtszám. *A National Cancer Institute Általános terminológiai kritériumok a mellékhatások esetében 4.0 verzió alapján készült.				

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során az Iclusig véletlen túladagolásának izolált eseteit jelentették. Egyszeri 165 mg-os dózis és egy becsült 540 mg-os dózis bevétel két betegnél nem eredményezett semmiféle, klinikailag jelentős mellékhatást. Naponta 90 mg-os dózis többszöri bevétel 12 napon keresztül egy betegnél pneumóniát, szisztémás gyulladásos választ, pitvarfibrillációt és tünetmentes, közepesen súlyos pericardialis folyadékgyülemet okozott. A kezelést megszakították, a mellékhatások megszűntek, és az Iclusig-kezelést naponta egyszer 45 mg-os dózissal újrakezdték. Iclusig túladagolása esetén a beteget ajánlott megfigyelni, és a megfelelő szupportív kezelést biztosítani számára.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes hatóanyagok, protein-kináz-inhibitorok, ATC kód: L01EA05

A ponatinib egy potens, általános BCR-ABL inhibitor, melynek egyes szerkezeti elemei, mint a szén-szén hármass kötés, lehetővé teszik a molekula nagy affinitású kapcsolódását a natív BCR-ABL kinázhoz és az ABL kináz mutáns formáihoz. A ponatinib az ABL és az ABL T315I mutánsának tirozin-kináz aktivitását gátolja rendre 0,4 és 2,0 nM IC₅₀ értékkel. Sejteken végzett vizsgálatok során a ponatinib hatékonynak bizonyult a BCR-ABL kináz domén mutációk által mediált imatinib-, dasatinib- és nilotinibrezisztencia esetén. A preklinikai mutagenézisvizsgálatok során 40 nM-ban állapították meg a ponatinib azon koncentrációját, amely elégséges az összes vizsgált BCR-ABL mutáns (beleértve a T315I) expresszálo sejt viabilitásának legalább 50%-os gátlására, és gátolja a mutáns klónok kialakulását. Sejtalapú, gyorsított mutagenézisvizsgálatok során nem találtak olyan BCR-ABL mutációt, amely rezisztenciát hozna létre 40 nM ponatinibbel szemben.

A ponatinib a daganatok zsugorodását és megnövekedett túlélést váltott ki natív vagy T315I mutáns BCR-ABL fehérjét expresszálo daganattal rendelkező egerekben.

30 mg vagy nagyobb dózisok alkalmazása esetén a ponatinib egyensúlyi plazmakoncentrációinak alsó értéke általában meghaladta a 21 ng/ml-t (40 nM-t). 15 mg vagy nagyobb dózisok alkalmazása esetén 34 betegből 32 (94%) beteg perifériás vérének mononukleáris sejtjeiben mutatták ki a CRK-szerű (CRKL) foszforiláció $\geq 50\%$ -os csökkenését, amely a BCR-ABL gátlás biokémiai markere.

A ponatinib egyéb, klinikailag releváns kinázok aktivitását is 20 nM alatti IC₅₀ értékben képes gátolni, és cellularis aktivitást mutatott a RET, FLT3 és KIT, valamint az FGFR, PDGFR és VEGFR kináz-családok esetén is.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

PACE vizsgálat

A korábbi tirozin-kináz inhibitor (TKI) kezelésre rezisztens vagy intoleráns, CML-ben és Ph⁺ ALL-ben szenvedő betegeknél az Iclusig biztonságosságát és hatásosságát egy egykarú, nyílt, nemzetközi, multicentrikus klinikai vizsgálat során tanulmányozták. Minden beteget naponta egyszer 45 mg Iclusig-gal kezeltek, fenntartva az adagolás csökkentésének és megszakításának lehetőségét, amelyet az adagolás újrakezdése és újbóli megemelése követett. A betegeket a betegségük fázisa (CP-CML; AP-CML; vagy BP-CML/Ph⁺ ALL), a dasatinib-vagy nilotinibrezisztencia vagy intolerancia (R/I) jelenléte és a T315I mutáció jelenléte alapján a hat különböző kohorsz egyikébe sorolták.

A CP-CML rezisztenciát a dasatinib- vagy nilotinibkezelés hatástalanságaként definiálták, amennyiben az előbbi kezelésekkel sem teljes haematologiai válasz (3 hónapon belül), sem minor citogenetikai válasz (6 hónapon belül) vagy sem major citogenetikai válasz (12 hónapon belül) nem volt megfigyelhető. Azt a CP-CML-ben szenvedő beteget is rezisztensnek nyilvánították, akinél a válasz csökkenését vagy a teljes citogenetikai válasz hiányában a kináz domén mutáció kialakulását vagy a dasatinib- vagy nilotinibkezelés időtartama alatt bármikor betegsége progresszióját (AP-CML vagy BP-CML kialakulását) tapasztalták. Az AP-CML és BP-CML/Ph⁺ ALL rezisztenciát a dasatinib- vagy nilotinibkezelés hatástalanságaként definiálták, amennyiben major haematologiai válasz (AP-CML esetében 3 hónapon belül, BP-CML/Ph⁺ ALL esetében 1 hónapon belül) nem jelentkezett vagy a major haematologiai válasz megszűnt (a kezelés alatt bármikor), valamint amennyiben a major haematologiai válasz hiányában kináz domén mutáció kialakulását tapasztalták.

Az intoleranciát a dasatinib- vagy nilotinib-kezelés megszakításaként definiálták, amelyet az optimális kezelés ellenére kialakuló toxikus hatások eredményeztek a CP-CML-ben szenvedő betegek teljes citogenetikai válaszában vagy az AP-CML-ben, BP-CML-ben vagy Ph⁺ ALL-ben szenvedő betegek major haematologiai válaszában.

A CP-CML elsődleges hatásossági végpontja a major citogenetikai válasz (MCyR) volt, amely a 12 hónap elteltével jelentkező teljes és részleges citogenetikai válaszokból (CCyR és PCyR) tevődik össze. A CP-CML másodlagos hatásossági végpontjai a teljes haematologiai válasz (CHR) és a major molekuláris válasz (MMR) voltak.

Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL elsődleges hatásossági végpontja a major haematologiai válasz (MaHR) volt, amely vagy a teljes haematologiai választ (CHR) vagy a leukaemiára utaló bizonyíték hiányát (NEL) jelentette. Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL másodlagos hatásossági végpontjai a MCyR és MMR voltak.

Minden beteg esetében további másodlagos hatásossági végpontok voltak: bizonyított MCyR, klinikai válaszig eltelt idő, klinikai válasz időtartama, progresszió nélküli túlélés és teljes túlélés. *Post-hoc* elemzéseket is végeztek a rövidebb távú citogenetikai (MCyR) és a molekuláris (MMR) válaszok eredményei, valamint a PFS és OS hosszabb távú eredményei közötti összefüggés, valamint a válaszok dóziscsökkentést követő tartósságának (MCyR és MMR) értékelésére, ezen kívül PFS és OS értékelést végeztek az artériaelzáródásos események státuszai alapján.

A klinikai vizsgálatba beválasztott 449 beteg közül 444 bizonyult elemzésre alkalmasnak: 267 CP-CML-ben szenvedő beteg (R/I kohorsz: n = 203, T315I kohorsz: N = 64), 83 AP-CML-ben szenvedő beteg (R/I kohorsz: n = 65, T315I kohorsz: n = 18) és 62 BP-CML-ben (R/I kohorsz: n = 38, T315I kohorsz: n = 24) és 32 Ph+ ALL-ben szenvedő beteg (R/I kohorsz: n = 10, T315I kohorsz: n = 22). Dazatinib- vagy nilotinibkezelés során a CP-CML-ben szenvedő betegek csupán 26%-ánál fejlődött ki korábban MCyR vagy kedvezőbb válasz (MCyR, MMR vagy CMR) és az AP-CML-ben, valamint a BP-CML/Ph+ ALL-ben szenvedő betegek csupán rendre 21% és 24%-ánál fejlődött ki korábban MaHR vagy kedvezőbb válasz (MaHR, MCyR, MMR vagy CMR). A vizsgálat kezdetekor megállapított demográfiai jellemzőket a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat Demográfiai adatok és a kórkép jellemzői a PACE vizsgálatban

A betegek paraméterei a vizsgálatba történő bevonáskor	Teljes populáció a biztonságossági vizsgálatban N = 449
Életkor	
Medián, évek (tartomány)	59 (18–94)
Nemek, n (%)	
Férfi	238 (53%)
Rassz, n (%)	
Ázsiai	59 (13%)
Fekete bőrű/afroamerikai	25 (6%)
Fehér	352 (78%)
Egyéb	13 (3%)
ECOG skála szerinti teljesítménystátusz, n (%)	
ECOG = 0 vagy 1	414 (92%)
Kórtörténet	
A diagnózis felállítása és az első dózis alkalmazása között eltelt idő mediánja, évek (tartomány)	6,09 (0,33–28,47)
Rezisztencia korábbi TKI-kezelésre ^{a*} , n (%)	374 (88%)
Korábbi TKI-kezelés – kezelések száma, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
A vizsgálatba történő bevonáskor kimutatott BCR-ABL mutáció, n (%) ^b	
Nincsen	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)

A betegek paraméterei a vizsgálatba történő bevonáskor	Teljes populáció a biztonságossági vizsgálatban N = 449
Komorbiditások	
Magas vérnyomás	159 (35%)
Diabétesz	57 (13%)
Magas koleszterinszint	100 (22%)
Ischaemiás szívbetegség a kórelőzményben	67 (15%)
^{a*} 427 beteg jelzett dasatinibbel vagy nilotinibbel végzett korábbi TKI-kezelést ^b A vizsgálatba történő bevonáskor egy vagy több kimutatott BCR-ABL kináz domén mutációval rendelkező betegeknél 37 egyedi mutációt észleltek.	

A vizsgálatba történő bevonáskor a teljes beteglétszám 55%-a rendelkezett egy vagy több BCR-ABL kináz domén mutációval, amelyek közül a leggyakoribbak a T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) és F359V (4%) voltak. A vizsgálatba történő bevonáskor az R/I kohorszba sorolt, CP-CML-ben szenvedő betegek 67%-ában nem mutattak ki semmilyen mutációt.

A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 7., 8. és 9. táblázat tartalmazza.

7. táblázat Az Iclusig hatásossága a krónikus fázisú CML-ben szenvedő, rezisztens vagy intoleráns betegeknél

	Teljes (N = 267)	Rezisztens vagy intoleráns	
		R/I kohorsz (N = 203)	T315I kohorsz (N = 64)
Citogenetikai válasz			
Major (MCyR) ^a			
%	55%	51%	70%
(95%-os CI)	(49-62)	(44-58)	(58-81)
Teljes (CCyR)			
%	46%	40%	66%
(95%-os CI)	(40-52)	(33-47)	(53-77)
Major molekuláris válasz ^b			
%	40%	35%	58%
(95%-os CI)	(35-47)	(28-42)	(45-70)
^a A CP-CML kohorsz elsődleges végpontja a MCyR volt, amely magában foglalta mind a teljes (nincsenek detektálható Ph ⁺ sejtek), mind a részleges (1–35% Ph ⁺ sejt) citogenetikai választ. ^b Perifériás vérben mérve. Jelentése: a BCR-ABL és ABL transzkriptumok aránya a Nemzetközi Skála (IS) alapján, a perifériás vérben ≤ 0,1% (azaz ≤ 0,1% BCR-ABL ^{IS} ; a betegeknél kimutatták a b2a2/b3a2 (p210) transzkriptumokat), kvantitatív reverz-transzkripció polimeráz láncreakcióval (qRT PCR) mérve. Adatbázis leválogatás dátuma: 2017. február 6.			

A korábban kevesebb TKI-kezelésben részesült, CP-CML-ben szenvedő betegek jobb citogenetikai, haematologiai és molekuláris választ értek el. A korábban egy, kettő, három vagy négy TKI kezelést kapott, CP-CML-ben szenvedő betegek rendre 75%-a (12/16), 68%-a (66/97) 44%-a (63/142) és 58%-a (7/12) mutatott MCyR-t az Iclusig-kezelés alatt. A medián dózisintenzitás 28 mg/nap, ill. a várható 45 mg-os dózis 63%-a volt.

A vizsgálatba történő bevonáskor mutációval nem rendelkező, CP-CML-ben szenvedő betegek 49%-a (66/136) mutatott MCyR-t.

Minden BCR-ABL mutáció esetében, amelyet a vizsgálatba történő bevonáskor több mint egy CP-CML-ben szenvedő betegben mutattak ki, az Iclusig-kezelést követően MCyR-t tapasztaltak.

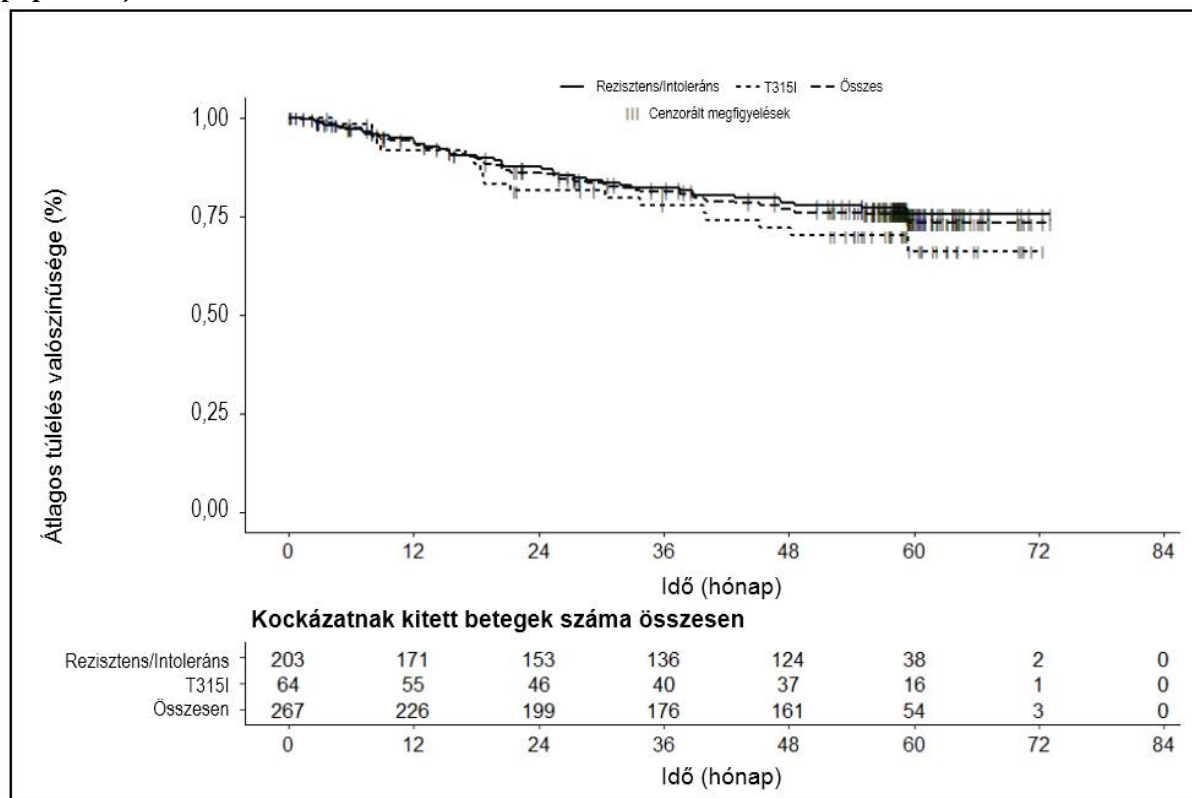
A MCyR kialakulási idejének mediánja 2,8 hónap (tartomány: 1,6–11,3 hónap) volt a MCyR-t elérő, CP-CML-ben szenvedő betegeknél és a MMR-t elérő betegeknél a MMR kialakulási idejének mediánja 5,5 hónap volt (tartomány: 1,8–55,5 hónap). Az összes, a vizsgálatot folytató, legalább

64 hónap követési idejű betegek adataival frissített jelentés elkészítésének idejében a MCyR és MMR időtartamának mediánját még nem érték el. A Kaplan-Meier-féle becslés alapján a MCyR-t elérő, CP-CML-ben szenvedő betegek (a kezelés időtartamának mediánja: 32,2 hónap) 82%-ában előreláthatóan 48 hónapig fennmarad a válasz (95%-os CI: [74%-88%]) és a MMR-t elérő, CP-CML-ben szenvedő betegek 61%-ában (95%-os CI: [51%-70%]) előreláthatóan 36 hónapig fennmarad a válasz. Annak valószínűsége, hogy a CP-CML-ben szenvedő betegeknél MCyR és MMR jelentkezik, nem változott tovább az elemzés időtartamának 5 évre való meghosszabbítottását követően.

Legalább 64 hónapos követés mellett a CP-CML-ben szenvedő betegek 3,4%-ánál (9/267) tapasztalták a betegségük AP-CML-lé, illetve BP-CML-lé való átalakulását.

A CP-CML-ben szenvedő betegek a teljes (N = 267), a CP-CML R/I kohorsz A-ban szenvedő betegek (N = 203) és a T315I kohorsz B-ben szenvedő betegek (N = 64) az átlagos túlélést nem érték el. A CP-CML-ben szenvedő teljes betegcsoportnál a 2, 3, 4 és 5 éves túlélést 86,0%, 81,2%, 76,9%, illetve 73,3%-ra becsülték, amint azt az 1. ábra is mutatja.

1. ábra Kaplan-Meier-féle becslés a teljes túlélésre vonatkozóan a CP-CML populációban (kezelt populáció)



Azok a CP-CML-ben szenvedő betegek, akik MCyR-t vagy MMR-t értek el a kezelés első évében, a progressziómentes (PFS) és az átlagos túlélés (OS) statisztikailag szignifikáns javulását mutatták azokhoz a betegekhez viszonyítva, akik nem érték el a kezelésnek ezt a fontos mérföldkövét. A 3. hónapban elért MCyR határozottan és statisztikailag szignifikánsan összefüggött a PFS-sel és az OS-sel ($p < 0,0001$, illetve $p = 0,0006$). Statisztikai szignifikanciát ért el a PFS és az OS a MCyR-vel való összefüggésében a 12. hónapban ($p \leq 0,0001$, illetve $p = 0,0012$).

8. táblázat Az Iclusig hatásossága előrehaladott CML-ben szenvedő, rezisztens vagy intoleráns betegeknél

	Akcelerált fázisú CML			Blasztos krízis CML		
	Teljes (N = 83)	Rezisztens vagy intoleráns		Teljes (N = 62)	Rezisztens vagy intoleráns	
		R/I kohorsz (N = 65)	T315I kohorsz (N = 18)		R/I kohorsz (N = 38)	T315I kohorsz (N = 24)
Haematológiai válasz aránya						
Major ^a (MaHR) % (95%-os CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Teljes ^b (CHR) % (95%-os CI)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Major citogenetikai válasz^c % (95%-os CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL kohorsz elsődleges végpontja a MaHR volt, amely magában foglalta a teljes haematológiai választ és a leukaemia jelenlétének hiányát. ^b CHR: WBC ≤ az intézményben használt normálérték felső határa, ANC ≥ 1000/mm ³ , thrombocytá ≥ 100 000/mm ³ , nincs blast vagy promyelocyt a perifériás vérben, csontvelő blast ≤ 5%, < 5% myelocyt és metamyelocyt a perifériás vérben, basophil sejt < 5% a perifériás vérben, nincs extramedullaris érintettség (beleértve a hepatomegalia vagy splenomegalia hiányát). ^c A MCyR magában foglalja mind a teljes (nincsenek detektálható Ph+ sejtek), mind a részleges (1-35% Ph+ sejt) citogenetikai választ. Adatbázis leválogatás dátuma: 2017. február 6.						

A medián dózisintenzitás 32 mg/nap volt az AP-CML-ben szenvedő betegeknél.

9. táblázat Az Iclusig hatásossága Ph+ ALL-ben szenvedő, rezisztens vagy intoleráns betegeknél

	Teljes (N = 32)	Rezisztens vagy intoleráns	
		R/I kohorsz (N = 10)	T315I kohorsz (N = 22)
Haematológiai válasz aránya			
Major ^a (MaHR) % (95%-os CI)	41% (24–59)	50% (19–81)	36% (17–59)
Teljes ^b (CHR) % (95%-os CI)	34% (19–53)	40% (12–74)	32% (14–55)
Major citogenetikai válasz^c % (95%-os CI)	47% (29–65)	60% (26–88)	41% (21–64)
^a Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL kohorsz elsődleges végpontja a MaHR volt, amely magában foglalta a teljes haematológiai választ és a leukaemia jelenlétének hiányát. ^b CHR: WBC ≤ az intézményben használt normálérték felső határa, ANC ≥ 1000/mm ³ , thrombocytá ≥ 100 000/mm ³ , nincs blast vagy promyelocyt a perifériás vérben, csontvelő blast ≤ 5%, < 5% myelocyt és metamyelocyt a perifériás vérben, basophil sejt < 5% a perifériás vérben, nincs extramedullaris érintettség (beleértve a hepatomegalia vagy splenomegalia hiányát). ^c A MCyR magában foglalja mind a teljes (nincsenek detektálható Ph+ sejtek), mind a részleges (1-35% Ph+ sejt) citogenetikai választ. Adatbázis leválogatás dátuma: 2017. február 6.			

A medián dózisintenzitás 44 mg/nap volt a BP CML/Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél.

A MaHR kialakulási idejének mediánja rendre 0,7 hónap (tartomány: 0,4-5,8 hónap), 1 hónap (tartomány: 0,4-3,7 hónap) és 0,7 hónap (tartomány: 0,4-5,5 hónap) volt az AP-CML-ben, a BP-CML-ben és a Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél. Az összes, a vizsgálatot folytató, legalább 64 hónap követési idejű betegek adataival frissített jelentés elkészítésekor, MaHR időtartamának mediánját az AP-CML-ben (a kezelés időtartamának mediánja: 19,4 hónap), BP-CML-ben (a kezelés időtartamának mediánja: 2,9 hónap) és Ph+ ALL-ben (a kezelés időtartamának mediánja: 2,7 hónap) szenvedő betegeknél rendre 12,9 hónapra (tartomány: 1,2-68,4 hónap), 6,0 hónapra (tartomány: 1,8-59,6 hónap) és 3,2 hónapra (tartomány: 1,8-12,8 hónap) becsülték.

A II. fázisú PACE vizsgálat összes betegére vonatkozóan, a dózisintenzitás-biztonságosság összefüggés azt jelezte, hogy a napi egyszeri 15-45 mg dózistartomány felett szignifikánsan nő a ≥ 3 fokozatú nemkívánatos események (szívelégtelenség, artériás thrombosis, hypertonia, thrombocytopenia, pancreatitis, neutropenia, bőrkiütés, GPT szintemelkedés, GOT szintemelkedés, lipáz szintemelkedés, myelosuppressio, arthralgia) gyakorisága.

A II. fázisú PACE vizsgálat során feltárt dózisintenzitás-biztonságosság összefüggés – a kovariánsok hatásainak korrekciója után elvégzett – elemzése megállapította, hogy az összesített dózisintenzitás szignifikáns összefüggésben áll az artériaelzáródás fokozott kockázatával. Nevezetesen, az esélyarány kb. 1,6 minden egyes, 15 mg-os dózisznövelés esetén. Ezen felül, a fázis 1 vizsgálat betegadatain elvégzett logisztikus regressziós elemzés eredményei összefüggést sejtetnek a szisztémás expozíció (AUC) és az artériás thrombotikus szövődmények előfordulása között. Ennélfogva várható, hogy a dóziscsökkentés mérsékli az érlelőzáródásos szövődmények kockázatát. Azonban az elemzés amellett szól, hogy a nagyobb dózisoknak „áthúzó” hatása lehet és így módon akár több hónap is eltelhet, amíg a dóziscsökkentés hatása megmutatkozik a kockázat csökkenésében. További, az elzáródásos ér-szövődmények előfordulásával statisztikailag szignifikáns összefüggésben álló kovariánsok: az anamnézisben szereplő ischaemia és az életkor.

Dóziscsökkentés CP-CML betegeknél

A II. fázisú PACE vizsgálat során mellékhatások jelentkezését követően dóziscsökkentést javasoltak. Minden CP-CML beteg gyógyszeradagjának prospektív csökkentésére vonatkozó új ajánlásokat tettek közzé ebben a vizsgálatban, az érelzáródásos szövődmények kockázatának visszaszorítása céljából. Legalább 48 hónapos követéssel, és megközelítőleg 2 évvel a javasolt prospektív dóziscsökkentést követően, 110, a vizsgálatot folytató, CP-CML-ben szenvedő beteg volt a vizsgálatban. A vizsgálatot folytató betegek többsége (82/110 beteg; 75%) 15 mg-ot kapott legutolsó dózisként, míg 24/110 beteg (22%) 30 mg-ot, és 4/110 (4%) 45 mg-ot kapott. A vizsgálat befejezése kezdeményezésének időpontjában (legalább 64 hónapos követés, és több mint 3 évvel a javasolt dóziscsökkentést követően), 99 CP-CML-ben szenvedő beteg volt a vizsgálatban, és a betegek közül 77 (78%) kapott 15 mg-os dózist a vizsgálat utolsó dózisaként.

Biztonságosság

A II. fázisú PACE vizsgálatban 86 CP-CML beteg ért el MCyR-t 45 mg-os dózissal, ill. 45 CP-CML beteg ért el MCyR-t a dózis 30 mg-ra csökkentése után, melyre zömmel mellékhatások miatt került sor.

Érelzáródásos szövődmények e 131 beteg közül 44-nél fordultak elő. Ezeknek a szövődményeknek a zöme a MyCR elérését a beteg számára biztosító dózisonál jelentkezett; a dóziscsökkentés után kevesebb számú szövődmény lépett fel.

10. táblázat: Érelzáródásos első mellékhatások a 45 mg, vagy 30 mg mellett MyCR-t elért betegeknél (2014. április 7-én leválogatott adatok)

	A legújabban rendelt dózis az első elzáródásos érszövődmény jelentkezésekor		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR-t ért el 45 mg mellett (N = 86)	19	6	0
MCyR –t ért el 30 mg (N = 45)	1	13	5

Az első cardiovascularis, cerebrovascularis és peripheriás artériaelzáródásos események kialakulási idejének mediánja 351, 611, illetve 605 nap volt. Az expozícióra korrigálva az első artériaelzáródásos esemény incidenciája a követés első két évében volt a legnagyobb, és a napi dózis erősségének csökkenésével csökkent (a javasolt prospektív dóziscsökkentést követően). A dózison kívül egyéb tényezők is közrejátszhatnak az artériaelzáródás kockázatának kialakulásában.

Hatásosság

A II. fázisú PACE vizsgálatból adatok állnak rendelkezésre a (MCyR és MMR) válasz tartósságáról az összes CP-CML betegre vonatkozóan, akik gyógyszeradagját bármely okból csökkentették. A

11. táblázat e betegek közül azoknak az adatait mutatja be, akik 45 mg mellett érték el MCyR-t és MMR-t; hasonló adatok rendelkezésre állnak azokról a betegekről is, akik 30 mg mellett érték el ugyanezt az eredményt.

Azon betegek többségénél, akik dózisát csökkentették, az ezidáig rendelkezésre álló követési idő tartamára fennmaradt az MCyR és az MMR válasz. A betegek egy részénél – az előny/kockázat egyedi mérlegelése alapján – egyáltalán nem történt dóziscsökkentés.

11. táblázat: A válasz fennmaradása MCyR-t, vagy MMR-t elért 45 mg dózissal kezelt CP-CML betegeknél (2017. február 6-án leválogatott adatok)

	MCyR-t ért el 45 mg mellett (N = 87)		MMR-t ért el 45 mg mellett (N = 63)	
	Betegek száma	MCyR fennmaradt	Betegek száma	MMR fennmaradt
Nem volt dóziscsökkentés	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Dóziscsökkentés 30 mg-ra és nem tovább	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 hónapon át 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 hónapon át 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 hónapon át 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18 hónapon át 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 hónapon át 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 hónapon át 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Bármilyen dóziscsökkentés 15 mg-ra	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 hónapon át 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 hónapon át 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12 hónapon át 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18 hónapon át 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ 24 hónapon át 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 hónapon át 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

Az Iclusig anti-leukaemia aktivitását is értékelték egy 65, CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő beteget felölelő, I. fázisú dózisznövelő vizsgálatban. A vizsgálat lezárult. 43, CP-CML-ben szenvedő beteg közül a MCyR-t elérő 31 beteg követési időtartamának mediánja 55,5 hónap (tartomány: 1,7–91,4 hónap) volt. A jelentés elkészítésének idejében 25 CP-CML-ben szenvedő beteg mutatott MCyR-t (a MCyR időtartam mediánját még nem érték el).

II. fázisú OPTIC nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálat

Az Iclusig biztonságosságát és hatásosságát a II. fázisú OPTIC vizsgálatban vizsgálták, mely vizsgálat egy dózisoptimalizálási vizsgálat volt. A vizsgálatba bevonható betegek CP-CML-ben szenvedtek, akiknek a betegsége rezisztensnek minősült legalább 2 korábbi kináz inhibitornak, vagy akiknél T315I mutáció áll fenn. A rezisztenciát a CP-CML-ben szenvedő betegeknél, akik korábban már kaptak kináz inhibitor a komplett hematológiai válasz (3 hónap elteltével való), a minor citogenetikai válasz (6 hónap elteltével való), illetve a major citogenetikai válasz (12 hónap elteltével való) elérésének elmaradásaként, illetve egy új BCR-ABL1 kináz domén mutációként vagy új klonális evolúcióként definiálták. A betegeknél a vizsgálatba való belépéskor elvárás volt az > 1% BCR-ABL1^{IS} érték (valós idejű polimeráz láncreakció által). A betegek a következő három kezdő dózis közül kaptak egyet: 45 mg orálisan naponta egyszer, 30 mg orálisan naponta egyszer, vagy 15 mg orálisan naponta egyszer. Azoknál a betegeknél, akik a 45 mg-os vagy a 30 mg-os kezdő dózist kapták, kötelezően csökkentették a dózist napi egyszeri 15 mg-ra az ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} elérését követően. Az elsődleges hatásossági végpont a molekuláris válasz volt, amely az ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} érték 12 hónap elteltével történő elérésén alapult. Valamennyi beteg elérte a 12 hónapos időpontot (elsődleges végpont) az elsődleges elemzés küszöbértéke alapján. A követés medián időtartama a 45 mg-os kohorszban (N = 94) 31,1 hónap volt (95%-os CI: 24,1, 36,0). Alább csak az ajánlott 45 mg-os kezdő dózis hatásossági eredményei kerülnek leírásra. Összesen 282 beteg kapott Iclusig-ot: 94-en kapták a 45 mg-os, 94-en a 30 mg-os, és 94-en a 15 mg-os kezdő dózist. A kiindulási demográfiai jellemzőket a 12. táblázat részletezi a 45 mg-os javasolt kezdő dózist kapó betegekre vonatkozóan.

12. táblázat Demográfiai és betegség jellemzők az OPTIC vizsgálatra vonatkozóan

Beteg jellemzői a vizsgálatba való belépéskor	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Életkor	
Átlagéletkor (tartomány)	46 (19 - 81)
Nem, n (%)	
Férfi	50 (53%)
Rassz, n (%)	
Fehérbőrű	73 (78%)
Ázsiai	16 (17%)
Egyéb/Ismeretlen	4 (4%)
Fekete vagy afro-amerikai	1 (1%)
ECOG teljesítmény állapot, n (%)	
ECOG 0 vagy 1	93 (99%)
A betegség kórelőzménye	
A diagnosztizálástól az első dózsig eltelt medián idő, években (tartomány)	5.5 (1 - 21)
Rezisztencia korábbi kináz inhibitorra, n (%)	92 (98%)
Egy vagy több BCR-ABL kináz domén mutáció jelenléte, n (%)	41 (44%)
Korábbi kináz inhibitorok száma, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
T315I mutáció kiinduláskor	25 (27%)
Komorbidityások	
Magas vérnyomás	29 (31%)
Diabétesz	5 (5%)
Magas koleszterinszint	3 (3%)
A kórelőzményben szereplő ischaemiás szívbetegség	3 (3%)

A hatásossági eredményeket a 13. táblázat összegzi.

Az elsődleges végpontot elérték a 45 mg-os kezdő dózist kapó betegeknél.

Összesen a betegek 44%-ánál jelentkezett egy vagy több BCR-ABL kináz domén mutáció a vizsgálatba való belépéskor, ahol is a leggyakoribb a T315I mutáció volt (27%). A kiindulási T315I mutáció állapota alapján történő alaps csoport-analízis azonos $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS} értékeket mutatott 2 hónap elteltével a T315I T315I mutációval rendelkező és nem rendelkező betegeknél (lásd a 13. táblázatot lent). Nem mutattak ki mutációt a vizsgálatba való belépéskor a 45 mg-os kezdő dózist kapó betegek 54%-ánál.

Kétéves minimális követéssel a CP-CML-ben szenvedő betegeknél a betegségük AP-CML-lé vagy BP-CML-lé való átalakulását tapasztaló betegek aránya 10,6%, ill. 3,2% volt.

13. táblázat Hatásossági eredmények a CP-CML-ben szenvedő betegeknél, akik az Iclusig-ot 45 mg-os kezdő dózisban kapták a II. fázisú OPTIC vizsgálatban

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93) ^(a)
Molekuláris válasz 12 hónap elteltével^(b)	
Átlagos $\leq 1\%$ BCR-ABL1 ^{IS} arány % (n/N) (98,3%-os CI) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Betegek T315I mutációval % (n/N) (95%-os CI)	44% (11/25) (24%, 65%)
Betegek T315I mutáció nélkül % (n/N) (95%-os CI)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Citogenetikai válasz 12 hónap elteltével	
Major (MCyR) ^(e) % (n/N) (95%-os CI)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
Betegek T315I mutációval % (n/N) (95%-os CI)	52% (13/25) (31%, 72%)
Betegek T315I mutáció nélkül % (n/N) (95%-os CI)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) Az ITT populáció (N = 93) a definíció szerint olyan betegek populációja, akiknél előfordultak b2a2/b3a2 BCR ABL1 transzkriptumok.

^(b) Az elsődleges végpont a $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS} érték volt 12 hónap után. A BCR ABL és az ABL transzkriptumok $\leq 1\%$ -os arányként definiálva a nemzetközi skálán (International Scale, rövid. IS) (azaz $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}; a betegeknél rendelkeznie kell a b2a2/b3a2 (p210) transzkriptummal), perifériás vérben kvantitatív reverz transzkriptáz polimeráz láncreakcióval mérve (qRT PCR).

^(c) A 98,3%-os CI kiszámítása a binomiális egzakt (Clopper-Pearson) módszerrel történik.

^(d) A 93 betegből két betegnél nem végeztek kiinduláskori mutáció felmérést, és ki lettek zárva a válaszból a mutációelemzés alapján.

^(e) A másodlagos végpont az MCyR volt 12 hónap elteltével, amely a komplett (nincsenek kimutatható Ph+ sejtek) és parciális (1% - 35% Ph+ sejt legalább 20 metafázisban) citogenetikus válaszokat is magában foglalta.

^(f) Az analízist az ITT citogenetikus populáció (N = 91) alapján végezték el, és olyan betegekként definiálták, akiknél kiinduláskor citogenetikus értékelést végeztek és legalább 20 metafázist vizsgáltak meg. Egy beteget, akinél komplett volt a kiinduláskor a citogenetikus válasz, kizárták az analízisből.

^(g) A 91 betegből egy betegnél nem végeztek kiinduláskori mutáció felmérést, és kizárták a válaszból a mutáció analízis alapján.

A másodlagos hatásossági végpont a komplett citogenetikus választ (complete cytogenetic response, rövid. CCyR) foglalta magában 12 hónap elteltével, a major molekuláris választ 12 és 24 hónap elteltével, a komplett hematológiai választ 3 hónap elteltével, a válasz megjelenéséig eltelt időt, a válasz időtartamát, a válasz megtartását, a progresszió mentes túlélést (progression free survival, rövid. PFS), és az átlagos túlélést (overall survival, rövid. OS) foglalta magában. Ezenkívül további értékelésekkel foglalták bele a molekuláris válaszok arányát minden egyes vizit alkalmával 3 hónapos időközönként 36 hónapig a legfeljebb 1%-os BCR-ABL1^{IS} érték elérése alapján.

- 12 hónap elteltével a betegek 34%-a (31/91) ért el CCyR-t, és a betegek 17%-a (16/93) ért el MMR-t. 24 hónap elteltével a betegek 24%-a (18/75) ért el MMR-t. Az MMR medián időtartamát még nem érték el.
- A ponatinib-kezelés medián időtartama 21 hónap volt.
- A 45 betegből, akiknél csökkentették a dózist a legfeljebb 1%-os BCR-ABL1^{IS} érték elérése után, 28 beteg (62%) tartotta meg a választ a csökkentett dózis mellett legalább 90 napig. A 28 betegből 18 beteg (64%) tartotta meg a választ legalább 1 évig. A válasz medián időtartamát (MR2) nem érték el. Az MR2 12 hónap elteltével történő megtartásának valószínűsége 79,13% volt, Az MR2 24 hónap elteltével való megtartásának valószínűsége 73,17% volt.

- A molekuláris válaszarány (a legfeljebb 1%-os BCR-ABL^{IS} érték elérésekor mérve) 12 hónap elteltével mérve alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akiket legfeljebb 2 korábbi TKI-vel kezeltek (40%) azokhoz a betegekhez képest, akiket legalább 3 korábbi TKI-vel kezeltek (48%).

Szív-elektrofiziológia

Az Iclusig QT-intervallum megnyúlást előidéző hatását 39 leukaemiás betegen vizsgálták, akik naponta egyszer 30 mg, 45 mg vagy 60 mg Iclusig-ot kaptak. A ponatinib QT-intervallumra kifejtett hatásának kiértékelése a vizsgálat kezdetekor és a dinamikus egyensúlyi állapotban elvégzett, három párhuzamos EKG-mérés alapján történt. A vizsgálatban nem találtak az átlagos QTc-intervallumban a vizsgálat kezdetekor mért értékhez viszonyított, klinikailag jelentős (azaz > 20 ms) eltérést. Továbbá a farmakokinetikai-farmakodinámiás modell nem mutat expozíció-hatás összefüggést a 60 mg-os dózissal kezelt csoport esetében, ahol a becsült QTcF átlagos változás -6,4 ms (konfidencia intervallum felső értéke -0,9 ms) a C_{max} érték esetén.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek 1 évnél fiatalabb alcsoportjánál eltekint az Iclusig vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől CML és Ph+ ALL indikációkban. Az Európai Gyógyszerügynökség 1-18 éves gyermekek esetén halasztást engedélyez az Iclusig vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően CML és Ph+ ALL indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ponatinib csúskoncentrációját a szájon át történő bevitelt követően körülbelül 4 óra múlva éri el. A betegeknél a klinikailag releváns dózistartományon belül (15 mg - 60 mg) alkalmazva a ponatinib mind a C_{max}, mind az AUC érték dózissal arányos emelkedését eredményezte. A naponta 45 mg-os ponatinib dózis dinamikus egyensúlyi állapotában a mértani átlag (CV%) C_{max} és AUC_(0-τ) expozíciók rendre elérték 77 ng/ml (50%) és 1296 ng•h/ml (48%) értéket. A plazma ponatinib-expozíciója (C_{max} és AUC) nem különbözött az étkezés előtti értéktől sem magas, sem alacsony zsírtartalmú étel elfogyasztása után. Az Iclusig alkalmazható étellel vagy a nélkül. Az Iclusig és a gyomorsavszelekció egy potens inhibitorának együttes alkalmazása a ponatinib C_{max} értékének kismértékű csökkenését eredményezte, az AUC_{0-∞} csökkenése nélkül.

Eloszlás

A ponatinib erősen (> 99%) kötődik a plazmafehérjékhez *in vitro*. A ponatinib vér/plazma hányadosa 0,96. Az ibuprofen, nifedipin, propranolol, szalicilsav vagy warfarin egyidejű alkalmazása nem szorítja ki a ponatinibet fehérjekötéséből. Naponta 45 mg-os dózis alkalmazása esetén a mértani átlag (CV%) látszólagos dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogata 1101 l (94%), amely a ponatinib extravascularis térben történő nagyarányú eloszlását jelzi. *In vitro* vizsgálatok szerint a ponatinib nem vagy gyenge szubsztrátja a P-gp és az emlőtumor rezisztencia fehérjének (breast cancer resistance protein – BCRP). A ponatinib nem szubsztrátja az OATP1B1, OATP1B3 humán szervesanion-transzporter polipeptideknek és az OCT-1 szerveskation-transzporternek.

Biotranszformáció

A ponatinibet észterázok és/vagy amidázok inaktív karbonsavvá alakítják, a CYP3A4 egy, a ponatinibnél 4-szer gyengébb aktivitású, N-dezmetil metabolittá metabolizálja. A keringő ponatinib szintjének 58%-át a karbonsav metabolit és 2%-át az N-dezmetil metabolit teszi ki.

A ponatinib terápiás plazmakoncentrációban *in vitro* nem gátolja az OATP1B1 vagy OATP1B3 polipeptideket, az OCT1 vagy OCT2 fehérjéket, a szervesanion-transzporter fehérjéket (OAT1 vagy OAT3) vagy az epesavas sók export pumpáját (BSEP). Ezért nem valószínű, hogy ezen transzporterfehérjék szubsztrátjainak ponatinib-mediálta gátlásának eredményeként gyógyszerkölcsonhatás alakul ki. *In vitro* vizsgálatok alapján nem valószínű, hogy a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A vagy CYP2D6 szubsztrátok metabolizmusára kifejtett, ponatinib-mediálta gátlás eredményeként gyógyszerkölcsonhatás alakul ki.

Egy humán hepatocytákon végzett *in vitro* vizsgálat alapján az sem valószínű, hogy a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A szubsztrátok metabolizmusára kifejtett, ponatinib-mediálta indukció eredményeként gyógyszerkölcsönhatás alakul ki.

Elimináció

Az Iclusig 45 mg-os dózisának egyszeri és ismételt adagolása után a ponatinib terminális eliminációs felezési ideje 22 óra volt, valamint a dinamikus egyensúlyi állapot folyamatos adagolás esetén általánosan 1 héten belül alakult ki. Naponta egyszeri adagolás mellett a ponatinib plazma-expozíciója körülbelül 1,5-szörösére emelkedett az első dózis alkalmazása és a dinamikus egyensúlyi állapot elérése között. Bár a ponatinib-expozíció a plazmában folyamatos adagolás mellett egyensúlyi szintig emelkedett, egy populációs farmakokinetikai elemzés előrejelzése szerint a látszólagos *per os* clearance csupán korlátozottan nő a folyamatos adagolás első két hetében, ami nem tekinthető klinikai szempontból lényegesnek. A ponatinib főleg széklettel ürül. [¹⁴C]-jelölt ponatinib egyszeri, szájon át történő bevitele után a radioaktív dózis körülbelül 87%-a a székletben és körülbelül 5%-a a vizeletben jelent meg. A ponatinib változatlan formája rendre az alkalmazott dózis 24%-a és < 1%-a a székletben és a vizeletben, a dózis maradék hányadát a metabolitok teszik ki.

Veseelégtelenség

Az Iclusig-et nem vizsgálták veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Bár a vesén keresztüli ürülés nem jelentős útja a ponatinib eliminációjának, nem határozták meg, hogy a májon keresztül történő eliminációt mennyire befolyásolhatja a közepesen súlyos-súlyos veseelégtelenség (lásd 4.2 pont).

Májelégtelenség

A ponatinib egyszeri, 30 mg-os adagját enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek, továbbá ép májműködésű, egészséges önkénteseknek adták. A ponatinib C_{max} értéke enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél és ép májműködésű egészséges önkénteseknél hasonló volt. A közepes mértékben vagy súlyosan károsodott májműködésű betegeknél a ponatinib C_{max} és $AUC_{0-\infty}$ értékei alacsonyabbak voltak. Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a ponatinib eliminációs felezési ideje a plazmában hosszabb volt, azonban nem különbözött klinikailag számottevő mértékben az ép májműködésű egészséges önkénteseknél észlelttől.

Az *in vitro* adatok alapján az egészséges és a károsodott (enyhe, közepesen súlyos és súlyos) májműködésű betegek plazmamintái között, a plazma protein kötődésében nem volt különbség. Az ép májműködésű, egészséges önkéntesekhez viszonyítva, különböző mértékben károsodott májműködésű betegeknél nem észleltek jelentős különbségeket a ponatinib farmakokinetikájában. Az Iclusig kezdő adagját károsodott májműködésű betegeknél nem szükséges csökkenteni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Óvatosság ajánlott, amikor az Iclusig-et májkárosodásban szenvedő betegeknek adják (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az Iclusig 30 mg-ot meghaladó dózisát májkárosodásban (Child-Pugh A, B vagy C stádium) szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A ponatinib farmakokinetikáját befolyásoló intrinzik tényezők

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat azzal kapcsolatban, hogy a nem, életkor, rassz és testsúly miképp befolyásolja a ponatinib farmakokinetikáját. A ponatinibre elvégzett integrált populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei azt mutatják, hogy az életkor prediktív tényezője lehet a ponatinib látszólagos *per os* clearance-e (CL/F) változékonyságának. A nem, a rassz és a testsúly nem bizonyult prediktívnek a ponatinib farmakokinetikájának egyének közti változékonyságának megmagyarázásához.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az Iclusig biztonságosságát biztonsági farmakológiai, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukív toxicitási, fototoxicitási és karcinogénitási vizsgálatok során értékelték.

A ponatinib a standard *in vitro* és *in vivo* rendszerekben nem mutatott genotoxikus jellemzőket.

A következőkben kerülnek felsorolásra azok a mellékhatások, amelyeket bár klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak.

Patkányoknál és makákó majmoknál a lymphoid szervek depletióját figyelték meg az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során. A hatások visszafordíthatónak bizonyultak a kezelés megszüntetése után.

Patkányoknál a növekedési porc chondrocytáinak hyper-/hypoplasticus változását figyelték meg az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során.

Krónikus adagolás után a neutrophil-, monocyta-, eosinophilszám és a fibrinogenszint növekedésével járó gyulladásos változásokat észleltek patkányok preputium és clitoris mirigyében.

A toxicitási vizsgálatok során olyan bőrelváltozásokat figyeltek meg makákó majmoknál, mint a varasodás, hyperkeratosis vagy erythema. Toxicitási vizsgálatok során száraz, hámló bőrt figyeltek meg patkányokon.

Egy patkányokon végzett vizsgálat során neutrophil infiltrációval társult, diffúz cornealis ödémát és enyhe phototoxicus reakcióra utaló hyperplasticus elváltozást tapasztaltak a lenticularis epitheliumban az 5 és 10 mg/kg ponatinib dózissal kezelt állatokban.

Makákó majmok esetében makroszkopikus és mikroszkopikus összefüggést nem mutató systolés szívzörejekeket figyeltek meg az egyes állatokban, amelyeket az egyszeri dózis toxicitási vizsgálatban 5 és 45 mg/kg dózissal és a 4 hetes ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban 1, 2,5 és 5 mg/kg dózisokkal kezeltek. Ezen eredmény klinikai relevanciája nem ismert.

Makákó majmokban a pajzsmirigy follicularis atrophiját figyelték meg a 4 hetes ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálat során, amely legtöbbször a T3-szint csökkenésével társult és a TSH-szint növekedésének tendenciáját mutatta.

Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során ponatinib-kezeléssel összefüggő mikroszkopikus leleteket találtak az 5 mg/kg dózisú ponatinibbel kezelt makákó majmok ovariumában (megnövekedett follicularis atresia) és testisében (minimális ivarsejt degeneratio).

Biztonsági farmakológiai vizsgálatok során a ponatinib 3, 10 és 30 mg/kg dózisa növelte az ürített vizelet mennyiségét és az elektrolit kiválasztást, valamint csökkentette a gyomorürülést patkányokban.

Embryofoetalis toxicitást, például implantatio utáni veszteséget, csökkent foetalis testtömeget és többszörös lágyrész és vázrendszeri elváltozásokat figyeltek meg patkányokban olyan dózisoknál, amelyek maternalis toxicitást váltottak ki. Többszörös lágyrész és vázrendszeri elváltozásokat figyeltek meg maternalis toxicitást nem okozó dózisoknál is.

Egy hím és nőstény patkányokon végzett termékenységi vizsgálatban a nőstény termékenységi paraméterek csökkentek a humán klinikai expozícióknak megfelelő dózisszinteken. Bizonyított pre-implantációs és poszt-implantációs veszteségről számoltak be nőstény patkányok esetében, következésképpen a ponatinib nőstényeknél károsíthatja a termékenységet. Hímeknél nem befolyásolta a termékenységi paramétereket. Ezen eredmények klinikai jelentősége a humán fertilitás vonatkozásában nem ismert.

Fiatal patkányokon gyulladásos hatásokkal összefüggő elhullást figyeltek meg a 3 mg/kg/nap adaggal kezelt állatoknál, továbbá a testsúly-gyarapodás csökkenését észlelték 0,75, 1,5 és 3 mg/kg/nap dózisszinteken a kezelés elválasztást megelőző és azt közvetlenül követő szakaszaiban. A fiatal állatokon végzett toxicitási vizsgálatban a ponatinib nem hatott kedvezőtlenül a fontos fejlődési paraméterekre.

Egy kétéves, him és nőstény patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban a hímeknél 0,05, 0,1 és 0,2 mg/kg/nap dózisban, és nőstényeknél 0,2 és 0,4 mg/kg/nap dózisban orálisan adagolt ponatinibnek nem volt tumorkeltő hatása. A 0,8 mg/kg/nap dózis nőstényekben a 15 mg és 45 mg közötti napi dózis tartományban tapasztalt humán expozíciónál általában kisebb vagy azzal egyenértékű plazma expozíciós szinteket eredményezett. Emellett a dózis mellett a clitoris-mirigyek squamosus sejtes carcinomájának statisztikailag jelentősen emelkedett előfordulását figyelték meg. Ezen eredmények klinikai jelentősége humán vonatkozásban nem ismert.

6 GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Nátrium-keményítő-glikolát

Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Tablettabevonat

Talkum

Makrogol 4000

Poli(vinil-alkohol)

Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tartályban egy lezárt, szárítószerként molekulaszűrőt tartalmazó henger is található. A hengert tartsa a tartályban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Iclusig 15 mg filmdoboz

30 db, 60 db vagy 180 db filmdoboz, valamint egy, szárítószerként molekulaszűrőt tartalmazó műanyag henger, csavarmentes fedéllel lezárt, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban.

Iclusig 30 mg filmdoboz

30 db filmdoboz, valamint egy, szárítószerként molekulaszűrőt tartalmazó műanyag henger, csavarmentes fedéllel lezárt, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban.

Iclusig 45 mg filmdoboz

30 db vagy 90 db filmdoboz, valamint egy, szárítószerként molekulaszűrőt tartalmazó műanyag henger, csavarmentes fedéllel lezárt, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre és egyéb, a kezelésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Megsemmisítés:

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Iclusig 15 mg filmdoboz

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg filmdoboz

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg filmdoboz

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. július 1.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. február 8.

10 A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az Iclusig optimális kezdő adagjának meghatározása, továbbá CP-CML-ben a MCyR elérése utáni dóziscsökkentés után az Iclusig biztonságosságának és hatásosságának jellemzése céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultja dózis-meghatározó vizsgálatot végez és benyújtja annak eredményeit.	2025. március

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**FALTKARTON ÉS TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Iclusig 15 mg filmtabletta
ponatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta
60 tabletta
180 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oralis alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Faltkarton:

A tartályban található, szárítószeret tartalmazó hengert ne nyelje le!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/839/001	60 filmtabletta
EU/1/13/839/002	180 filmtabletta
EU/1/13/839/005	30 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Faltkarton:
Iclusig 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FALTKARTON ÉS TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iclusig 30 mg filmtabletta
ponatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oralis alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Faltkarton:

A tartályban található, szárítószeret tartalmazó hengert ne nyelje le!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/839/006 30 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Faltkarton:
Iclusig 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FALTKARTON ÉS TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iclusig 45 mg filmtabletta
ponatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

45 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta
90 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oralis alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Faltkarton:

A tartályban található, szárítószeret tartalmazó hengert ne nyelje le!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/839/003	30 filmtabletta
EU/1/13/839/004	90 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Faltkarton:
Iclusig 45 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Iclusig 15 mg filmtabletta

Iclusig 30 mg filmtabletta

Iclusig 45 mg filmtabletta

ponatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak. Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Iclusig és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Iclusig szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Iclusig-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Iclusig-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Iclusig és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Iclusig olyan, a **fehérvérűség (leukémia)** alábbi típusaiban szenvedő felnőttek **kezelésére alkalmas**, akiknél más gyógyszeres kezelés nem jár előnyös hatással, vagy egy bizonyos genetikai eltéréssel (T315I mutációnak hívják) rendelkeznek:

- krónikus mieloid leukémia (CML): a vér daganatos betegsége, amely a szabálytalan alakú fehérvérsejtek számának növekedésével jár a vérben és a vörös csontvelőben (a vérképzésért felelős szervben)
- Philadelphia-kromoszóma-pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph⁺ ALL): a leukémia olyan típusa, amelyben túl sok éretlen fehérvérsejt található a vérben és a vérképzésért felelős vörös csontvelőben. Ebben a leukémiában a DNS (genetikai örökítőanyag) bizonyos részei átrendeződnek, és egy rendellenes kromoszómát alkotnak, amelyet Philadelphia-kromoszómának neveznek.

Az Iclusig az úgynevezett tirozin-kináz-gátló gyógyszerek csoportjába tartozik. A DNS-ben bekövetkezett változások olyan jelzést váltanak ki, amely a szervezetet rendellenes fehérvérsejtek termelésére készíti CML-ben és Ph⁺ ALL-ban szenvedő betegek esetében. Az Iclusig gátolja ezt a jelet és így módon megállítja ezen sejtek szaporodását.

2. Tudnivalók az Iclusig szedése előtt

Ne szedje az Iclusig-et:

- ha **allergiás** a ponatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Iclusig szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha máj- vagy hasnyálmirigy-problémái vannak vagy csökkent a veseműködése. Kezelőorvosa további óvintézkedéseket tehet.
- ha korábban alkoholfogyasztási problémái voltak.
- ha korábban szívroham vagy szélütése volt.
- ha a kórelőzményében a vérerekben történt vérrögződés szerepel.
- ha kórelőzményében artéria renális sztenózis (egyik vagy mindkét vese verőereinek szűkülete) szerepel.
- ha szívproblémái vannak, beleértve a szívelégtelenséget, a szívritmuszavart és a QT-távolság megnyúlását.
- ha magas a vérnyomása.
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.
- ha vérzéses problémák szerepelnek a kórelőzményében.
- ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert az Iclusig a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja:

- a szíve működését, valamint értékeli az artériáinak és vénáinak állapotát,
- a teljes vérképet,
A kezelés elkezdése után az első 3 hónap alatt minden 2. héten megismétlik az ellenőrzést. Később havonta vagy a kezelőorvos rendelése szerinti gyakorisággal ellenőrzik a teljes vérképet.
- a lipáz nevű szérumfehérjét,
A lipáz nevű szérumfehérje szintjét az első 2 hónapban minden 2. héten, később szabályos időközönként ellenőrzik. Ha a lipázszint megemelkedik, a kezelés megszakítására vagy az adag csökkentésére lehet szükség.
- a máj működését.
A májfunkciós vizsgálatot kezelőorvosa rendelése szerinti gyakorisággal végzik szabályos időközönként.

Poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma (PRES) nevű agyi betegségről számoltak be a ponatinibbel kezelt betegeknél. Tünetei között szerepelhet hirtelen fellépő erős fejfájás, zavartság, epilepsziás rohamok és látászavarok. Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél a ponatinib-kezelés alatt ezek közül bármelyik tünet jelentkezik, mivel az súlyos lehet.

Gyermekek és serdülők

Az Iclusig-ot nem szabad 18 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésére alkalmazni, mert nem állnak rendelkezésre gyermekgyógyászati adatok.

Egyéb gyógyszerek és az Iclusig

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az alábbi gyógyszerek és az Iclusig befolyásolhatják egymás hatását:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** gombás megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir:** HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **klaritromicin, telitromicin, troleandomicin:** baktérium okozta fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **nefazodon:** depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **közönséges orbáncfű:** depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény,

- **karbamazepin:** epilepszia, mániás/depressziós állapotok és egyes fájdalomtípusok kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **fenobarbitál, fenitoin:** epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **rifabutín, rifampicin:** tuberkulózis vagy bizonyos más fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **digoxin:** szívelégtelenség kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **dabigatran:** vérrög keletkezését megelőző gyógyszer,
- **kolhicin:** köszvényes roham kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **pravasztatin, rozuvasztatin:** a magas koleszterinszintet csökkentő gyógyszerek,
- **metotrexát:** súlyos ízületi gyulladás (reumatoid arthritis), daganatbetegségek és a pikkelysömör nevű bőrbetegség kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **szulfaszalazin:** súlyos bélrendszeri és reumás ízületi gyulladások kezelésére szolgáló gyógyszer.

Az Iclusig egyidejű bevétele étellel és itallal

Kerülje a grépfrút-tartalmú ételeket és italokat, például a grépfrút levét.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **A fogamzásgátlással kapcsolatos utasítás férfiaknak és nőknek**
Azoknak a **nőknek**, akik teherbe eshetnek, Iclusig-kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell használniuk. Iclusig-kezelés alatt álló **férfiak** tartózkodjanak a gyermeknemzéstől. Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni a kezelés alatt.
Csak abban az esetben szedje az Iclusig-ot a terhessége alatt, **amennyiben kezelőorvosa ezt feltétlenül szükségesnek tartja**, mivel a gyógyszer szedése potenciális kockázatot jelent a megszületendő gyermekre.
- **Szoptatás**
A szoptatást fel kell függeszteni az Iclusig-kezelés ideje alatt. Nem ismert, hogy az Iclusig bejut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Fokozott óvatosságra van szükség a gépjárművezetés és a gépek kezelése során, mivel az Iclusig-kezelés alatt álló betegek látászavarokat, szédülést, álmoságot és fáradtságot tapasztalhatnak.

Az Iclusig laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Iclusig-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A leukémiák kezelésében jártas orvos rendelheti el az Iclusig-kezelést.

Az Iclusig az alábbi formákban kapható:

- 45 mg-os filmtabletta, az ajánlott adag bevitelére.
- 15 mg-os filmtabletta és 30 mg-os filmtabletta az adag beállítására.

A készítmény ajánlott kezdő adagja: egy 45 mg-os filmtabletta naponta.

Kezelőorvosa csökkentheti az adagját, vagy javasolhatja Önnek, hogy időszakosan függessze fel az Iclusig szedését, ha:

- a megfelelő terápiás választ eléri,
- az úgynevezett neutrofil fehérvérsejtek száma lecsökken,
- a vérlemezkék száma lecsökken,
- a vérsejteket nem érintő, súlyos mellékhatás jelenik meg
 - hasnyálmirigy-gyulladás alakul ki
 - a lipáz vagy amiláz szérumfehérjék szintje megemelkedik,
- szív- vagy érrendszeri problémák alakulnak ki Önnél.
- Ön májbetegségben szenved.

Miután a mellékhatás megszűnt vagy ellenőrzés alá került, az Iclusig szedését folytathatja a korábbival azonos vagy csökkentett adaggal. Kezelőorvosa rendszeres időközönként felmérheti az Ön válaszreakcióját a kezelésre.

Az alkalmazás módja

Nyelje le a filmtablettát egészben egy pohár vízzel. A filmtabletta bevehető étellel vagy anélkül. A filmtablettát ne törje össze és ne oldja fel.

A tartályban található, szárítószeret tartalmazó hengert ne nyelje le!

Az alkalmazás időtartama

Szedje mindennap az Iclusig-ot addig, ameddig a kezelőorvosa elrendelte. Ez hosszú időtartamú kezelés.

Ha az előírtnál több Iclusig-ot vett be

Azonnal értesítse kezelőorvosát, amennyiben ez bekövetkezett.

Ha elfelejtette bevenni az Iclusig-ot

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja az Iclusig szedését

Ne hagyja abba az Iclusig szedését kezelőorvosa jóváhagyása nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

65 évnél idősebb betegek esetében nagyobb valószínűséggel jelennek meg mellékhatások.

Ha az alábbi, súlyos mellékhatások közül bármelyiket észleli, azonnal forduljon orvoshoz.

Ha kóros vérvizsgálati eredményekről értesül, azonnal tájékoztatnia kell erről kezelőorvosát.

Súlyos mellékhatások (gyakori: 10 beteg közül 1-et érinthet):

- tüdőgyulladás (légzési nehézséget okozhat)
- hasnyálmirigy-gyulladás. Ha hasnyálmirigy-gyulladás alakul ki, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Tünetei az erős hasi- és hátfájdalom.
- láz, gyakran más fertőzések jelekkel együtt, melyet a csökkent fehérvérsejtszám okoz
- szívroham (tünetei közé tartozik: hirtelen fellépő szapora szívverés, mellkasi fájdalom, légszomj)
- vérképváltozások:
 - csökkent vörösvértestszám (a tünetek közé tartozik: gyengeség, szédülés, fáradtság)
 - csökkent vérlemezkesszám (a tünetek közé tartozik: fokozott hajlam vérzések vagy véraláfutások kialakulására)
 - a neutrofileknek nevezett fehérvérsejtek csökkent száma (a tünetek közé tartozik: fokozott hajlam a fertőzésekre)
 - a lipáz nevű szérumfehérje emelkedett szintje
- szívritmuszavar, szabálytalan pulzus
- szívelégtelenség (a tünetek közé tartozik: gyengeség, fáradtság, lábduzzadás)
- kellemetlen nyomásérzés, teltségérzet, szorító érzés vagy fájdalom a mellkas középtáján (angina pectoris) és nem a szívvel összefüggő mellkas-fájdalom
- magas vérnyomás
- agyi artériák szűkülete
- a szívizomban jelentkező véredény betegségek
- vérmérgezés
- duzzadt és piros, tapintásra meleg és érzékeny bőr (cellulitisz)
- kiszáradás
- légzési nehézség
- folyadékgyülem a mellkasban (légzési nehézséget okozhat)
- hasmenés
- vérrög a mélyvénákban, hirtelen kialakuló vénaelzáródás, vérrög egy, a tüdőben lévő érben (a tünetek közé tartozik: hőhullám, kipirulás, az arc kivörösödése, légzési nehézség)
- szélütés (a tünetek közé tartozik: a beszéd- vagy mozgászavar, álmoság, migrén, szokatlan érzékelés)
- vérkeringési zavarok (a tünetek közé tartozik: lábakban vagy karokban jelentkező fájdalom, végtagok hidegsége)
- vérrög a fej és a nyak vérellátását biztosító nyaki főverőérben (artéria karotisz)
- székrekedés
- nátriumszint csökkenése a vérben
- fokozott hajlam vérzések vagy véraláfutások kialakulására

További lehetséges mellékhatások a fenti gyakorisági kategóriáknak megfelelően csoportosítva:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzés (légzési nehézséget okozhat)
- étvágytalanság
- álmatlanság
- fejfájás, szédülés
- köhögés
- hasmenés, hányás, hányinger
- egyes fehérjék emelkedett szintje a vérben:
 - alanin-aminotranszferáz
 - aszpartát-aminotranszferáz
- bőrkütiés, száraz bőr, bőrvizketés
- csontfájdalom, ízületi fájdalom, izomfájdalom, hát-, kar- vagy lábfajdalom, izomgörcsök
- fáradtság, folyadék felhalmozódása a karokban és/vagy a lábakban, láz, fájdalom

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- szőrtüszőgyulladás, duzzadt, kipirosodott terület a bőrön vagy az alatt, amely tapintásra meleg és érzékeny

- csökkent pajzsmirigyműködés
- folyadék-visszatartás
- a kalcium, a foszfát vagy a kálium alacsony szintje a vérben
- emelkedett cukor- vagy húgysavszint a vérben, magas trigliceridszint a vérben
- testsúlycsökkenés
- mini-sztrók
- karban és/vagy a lábban kialakuló idegműködési zavarok (gyakran okozzák a kéz vagy a lábfej zsibbadását és fájalmát)
- levertség, migrén
- fokozott vagy csökkent tapintásérzés vagy érzékelés, rendellenes érzékelés, például bizsergés, fülcsengés és viszketés
- homályos látás, szemszárazság, fertőzés a szemben, látászavar
- szövetduzzanat a szemhéjon vagy a szem körül, amit felesleges folyadék okoz
- szívdobogásérzés
- egyik vagy mindkét lábban járás vagy sportolás közben jelentkező fájdalom, amely pár perc pihenés után elmúlik
- hőhullám, kipirulás
- orrvérzés, hangképzési nehézség, magas vérnyomás a tüdőerekben
- máj- és hasnyálmirigy-enzimek emelkedett szintje a vérben:
 - amiláz
 - alkalikus foszfatáz
 - gamma-glutamil-transzferáz
- gyomorégés, amit a gyomornedv nyelőcsőbe történő visszajutása okoz, gyulladás a szájüregben, haspuffadás vagy kellemetlen érzés vagy emésztési panaszok, szájszárazság
- gyomorvérzés (tünetei közé tartozik: gyomorfájdalom, vérhányás)
- a bilirubin (a vér festékanyagának lebomlásakor keletkező sárga színű vegyület) emelkedett szintje a vérben (tünetei közé tartozik: a sötét, borostyánsárga színű vizelet)
- csontrendszeri vagy nyakfájdalom
- bőrkíütés, -hámítás, a bőr kóros megvastagodása, kivörösödés, véraláfutás, bőrfájdalom, a bőr színének elváltozása, hajhullás
- szövetduzzanat az arcon, túlzott folyadéktartalom miatt
- éjszakai izzadás, fokozott verejtékezés
- képtelenség az erekcióra vagy fenntartására
- hidegrázás, influenzaszerű tünetek

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- pusztuló daganatsejtek bomlási termékei által okozott anyagcserezavarok
- vérzés az agyban
- a szem ereinek elzáródása
- szívproblémák, bal oldali mellkasi fájdalom, a szív bal kamrájának rendellenes működése
- érszűkület, rossz vérkeringés, hirtelen vérnyomás-emelkedés
- artéria renális sztenózis (a vese ereinek az egyik vagy mindkét vesét érintő szűkülete)
- a lépben kialakult vérkeringési zavarok
- májkárosodás, sárgaság (a tünetek közé tartozik: a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése)
- fejfájás, zavartság, epilepsziás rohamok és a látás elvesztése, amelyek a poszterior reverzibilis encefalopátia szindrómaként (PRES) ismert agyi betegség tünetei lehetnek.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- • fájdalmas vörös csomók, bőrfájdalom, bőrvörösség (a bőr alatti zsírszövet gyulladása)

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktiválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.
- a bőr felhólyagosodásával vagy hámításával a teljes testfelületre kiterjedő, kellemetlen bőrkíütések, melyet fáradtság kísér. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha Önnél a fenti tünetek közül bármelyik jelentkezik!
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Iclusig-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tartályban egy lezárt műanyag henger is található, amely szárítószerként molekulaszűrőt tartalmaz. A hengert tartsa a tartályban. Ne nyelje le a szárítószer tartalmazó hengert.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Iclusig?

- A készítmény hatóanyaga a ponatinib.
Minden 15 mg-os filmtabletta 15 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában).
Minden 30 mg-os filmtabletta 30 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában).
Minden 45 mg-os filmtabletta 45 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát, vízmentes, szilícium-dioxid (kolloid anhidrát), magnézium-sztearát, talkum, makrogol 4000, poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171). Lásd a 2. „Az Iclusig laktózt tartalmaz” pontot!

Milyen az Iclusig külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Iclusig filmtabletta fehér színű, kerek, mindkét oldalán domború tablettá.

Az Iclusig 15 mg filmtabletta körülbelül 6 mm átmérőjű az egyik oldalán “A5” jelzéssel ellátva.

Az Iclusig 30 mg filmtabletta körülbelül 8 mm átmérőjű az egyik oldalán “C7” jelzéssel ellátva.

Az Iclusig 45 mg filmtabletta körülbelül 9 mm átmérőjű az egyik oldalán “AP4” jelzéssel ellátva.

Az Iclusig műanyag tartályban kerül forgalomba, melyben egy, szárítószerként molekulaszűrőt tartalmazó henger is található. A tartályok kartondobozba vannak csomagolva.

Az Iclusig 15 mg tartályai 30, 60 vagy 180 filmtablettát tartalmaznak.

Az Iclusig 30 mg tartályai 30 filmtablettát tartalmaznak.

Az Iclusig 45 mg tartályai 30 vagy 90 filmtablettát tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.