

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Iclusig 15 mg plėvele dengtos tabletės
Iclusig 30 mg plėvele dengtos tabletės
Iclusig 45 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Iclusig 15 mg plėvele dengtos tabletės

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg laktozės monohidrato.

Iclusig 30 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg ponatinibo (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg laktozės monohidrato.

Iclusig 45 mg plėvele dengtos tabletės

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 120 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Iclusig 15 mg plėvele dengtos tabletės

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

Iclusig 30 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos spalvos, abipus išgaubtos, apvalios formos, apytiksliai 8 mm skersmens plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta žyma „C7”.

Iclusig 45 mg plėvele dengtos tabletės

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Iclusig skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems

- lėtinės mieloidinės leukemijos (LML) lėtine, akceleracijos ar blastų faze, kuriems gydymas dazatinibu ar nilotinibu buvo neveiksmingas ar netoleruojamas, o vėlesnis gydymas imatinibu kliniškai netinkamas, arba kurie turi T315I mutaciją;

- Filadelfijos chromosomai teigiama ūmine limfoblastine leukemija (Ph+ŪLL), kuriems gydymas dazatinibu buvo neveiksmingas ar netoleruojamas, o vėlesnis gydymas imatinibu kliniškai netinkamas, arba kurie turi T315I mutaciją.

Žiūrėkite 4.2 skyriuje dėl širdies ir kraujagyslių būklės įvertinimo prieš gydymą ir 4.4 skyriuje dėl atvejų, kai galima taikyti alternatyvų gydymą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

Dozavimas

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

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

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

Tikėtina, kad arterijų okliuzijos reakcijų rizika yra susijusi su doze. Lėtinės fazės (LF) LML sergantiems pacientams, kuriems nustatytas didysis citogenetinis atsakas, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti Iclusig dozę iki 15 mg, atsižvelgiant į šiuos individualius paciento būklės įvertinimo faktorius: širdies ir kraujagyslių ligų riziką, gydymo ponatinibu nepageidaujamas reakcijas, laiką iki atsako ir BCR-ABL transkriptų lygius (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Jei dozė sumažinama, rekomenduojama atidžiai stebėti poveikį gydymui. Pacientams, kuriems nebenustatoma atsako, Iclusig dozę galima vėl padidinti iki anksčiau toleruotos 30 mg arba 45 mg geriamosios dozės vieną kartą per parą.

Toksiškumo valdymas

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

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

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

Kaulų čiulpių slopinimas

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

1 lentelė. Dozės koregavimas dėl kaulų čiulpu slopinimo

ANS* < 1,0 x 10 ⁹ /l arba trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	Pirmas pasireiškimas: Iclusig vartojimą reikia nutraukti ir gydymą tęsti tokia pačia doze po to, kai ANS bus $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius $\geq 75 \times 10^9/l$.
	Atsinaujinimas vartojant 45 mg: Iclusig vartojimą reikia nutraukti ir gydymą tęsti 30 mg doze po to, kai ANS bus $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius $\geq 75 \times 10^9/l$.
	Atsinaujinimas vartojant 30 mg: Iclusig vartojimą reikia nutraukti ir gydymą tęsti 15 mg doze po to, kai ANS bus $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius $\geq 75 \times 10^9/l$.
*ANS = absoliutus neutrofilų skaičius	

Arterijų okliuzija ir venų tromboembolija

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

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

Pankreatitas

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

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

2 laipsnio pankreatitas ir (arba) simptomų nesukeliantis lipazės (ar) amilazės aktyvumo padidėjimas	Iclusig vartojimą reikia tęsti tokia pačia doze
3 arba 4 laipsnio simptomų nesukeliantis tik lipazės (ar) amilazės aktyvumo padidėjimas (> 2,0 x NVNR*)	Pasireiškimas vartojant 45 mg: - Iclusig vartojimą reikia nutraukti ir gydymą tęsti 30 mg doze po to, kai bus ≤ 1 laipsnio (< 1,5 x NVNR). Pasireiškimas vartojant 30 mg: - Iclusig vartojimą reikia nutraukti ir gydymą tęsti 15 mg doze po to, kai bus ≤ 1 laipsnio (< 1,5 x NVNR). Pasireiškimas vartojant 15 mg: - reikia apsvarstyti Iclusig vartojimo nutraukimą.
3 laipsnio pankreatitas	Pasireiškimas vartojant 45 mg: - Iclusig vartojimą reikia nutraukti ir gydymą tęsti 30 mg doze po to, kai bus < 2 laipsnio. Pasireiškimas vartojant 30 mg: - Iclusig vartojimą reikia nutraukti ir gydymą tęsti 15 mg doze po to, kai bus < 2 laipsnio. Pasireiškimas vartojant 15 mg: - reikia apsvarstyti Iclusig vartojimo nutraukimą.
4 laipsnio pankreatitas	Iclusig vartojimą reikia nutraukti.
*NVNR = nustatyta viršutinės normos riba	

Toksinis poveikis kepenims

Gali prireikti laikinai arba visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kaip aprašyta 3 lentelėje.

3 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas dėl toksinio poveikio kepenims

Kepenų transaminazės kiekio padidėjimas $> 3 \times \text{VNR}^*$ Ilgalaikis 2 laipsnio padidėjimas (trunkantis ilgiau kaip 7 dienas) 3 arba didesnio laipsnio padidėjimas	Pasireiškimas vartojant 45 mg: - Iclusig vartojimą reikia laikinai nutraukti ir stebėti kepenų funkciją, - kai būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio ($< 3 \times \text{VNR}$) arba vėl taps tokia, kokia buvo prieš gydant, gydymą Iclusig tęsti 30 mg doze. Pasireiškimas vartojant 30 mg: - Iclusig vartojimą reikia laikinai nutraukti ir, kai būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio arba vėl taps tokia, kokia buvo prieš gydant, tęsti gydymą 15 mg doze. Pasireiškimas vartojant 15 mg: - Iclusig vartojimą reikia nutraukti.
AST arba ALT kiekio padidėjimas $\geq 3 \times \text{VNR}$ kartu su bilirubino kiekio padidėjimu $> 2 \times \text{VNR}$ ir šarminės fosfatazės kiekio padidėjimu $< 2 \times \text{VNR}$	Iclusig vartojimą reikia nutraukti.

*VNR = laboratorinių rodiklių viršutinė normos riba

Senyvo amžiaus pacientai

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, gali vartoti rekomenduojamą pradinę dozę.

Rekomenduojama atsargiai skirti Iclusig pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

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

Pacientus reikia įspėti nepraryti buteliuke esančio sausiklio kapsulės.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Svarbios nepageidaujamos reakcijos

Kaulų čiulpų slopinimas

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

Arterijų okliuzija

Iclusig gydytiems pacientams pasireiškė arterijų okliuzija, įskaitant mirtiną miokardo infarktą, insultą, tinklainės arterijų okliuzijas, tam tikrais atvejais susijusias su negrįžtamu regos pažeidimu arba apakimu, galvos smegenų stambių arterijų stenoze, sunkią periferinių kraujagyslių ligą, inkstų arterijų stenozę (susijusią su stiprėjančia, labilia arba gydymui nepasiduodančia hipertenzija) ir poreikį skubiai taikyti revaskuliarizacijos procedūras. Šie reiškiniai pasireiškė pacientams su širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniais ir be jų, įskaitant 50 metų ar jaunesnius pacientus. Arterijų okliuzijos šalutiniai reiškiniai dažniau pasireiškė vyresniems bei išemija, hipertenzija, diabetu ar hiperlipidemija sirgusiems pacientams.

Tikėtina, kad arterijų okliuzijos reiškiniai gali būti susiję su doze (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Arterijų okliuzijos nepageidaujamos reakcijos, įskaitant sunkias reakcijas, pasireiškė 2 fazės tyrimo PACE metu (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriems pacientams pasireiškė daugiau nei vieno tipo reiškinių.

Vidutinis laikas iki pirmųjų arterinių kardiovaskulinių, cerebrovaskulinių ir periferinių kraujagyslių okliuzijos reiškinių pasireiškimo buvo atitinkamai 351, 611 ir 605 dienos.

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

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

Turi būti vykdomas arterijų okliuzijos įrodymų stebėjimas ir, jeigu suprastėja rega arba pasireiškia neryškus matymas, reikia atlikti oftalmologinį ištyrimą (įskaitant fundoskopiją). Esant arterijų okliuzijai Iclusig vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas. Sprendimas, ar galima atnaujinti gydymą Iclusig, turi būti priimtas įvertinus galimą naudą ir riziką (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Venų tromboembolija

Venų tromboembolijos nepageidaujamos reakcijos, įskaitant sunkias reakcijas, pasireiškė 2 fazės tyrimo PACE metu (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar nepasireiškia akivaizdžių tromboembolijos požymių. Tromboembolijos atveju reikia nedelsiant nutraukti Iclusig vartojimą. Apsvarstius naudos ir rizikos santykį, galima nuspręsti atnaujinti gydymą Iclusig (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Iclusig gydytiems pacientams pasireiškė tinklainės venų okliuzija, kai kuriais atvejais susijusi su nuolatinio regos sutrikimu arba apakimu. Jeigu suprastėja rega arba pasireiškia neryškus matymas, reikia atlikti oftalmologinį ištyrimą (įskaitant fundoskopiją).

Hipertenzija

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

Jeigu hipertenzija reikšmingai pablogėja, tampa labili arba nepasiduoda gydymui, gydymą reikia nutraukti ir apsvastyti ištyrimo dėl inkstų arterijų stenozės galimybę.

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

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradedant gydyti Iclusig, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

Stazinis širdies nepakankamumas

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

Pankreatitas ir lipazė serume

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

Toksinis poveikis kepenims

Iclusig gali sukelti ALT, AST, šarminės fosfatazės aktyvumo bei bilirubino koncentracijos padidėjimą. Daugumai pacientų, kuriems buvo nustatytas toksinis poveikis kepenims, jis pirmą kartą pasireiškė pirmaisiais gydymo metais. Nustatyta kepenų nepakankamumo atvejų (įskaitant mirtiną baigtį). Jei kliniškai reikalinga, prieš gydymo pradžią reikia periodiškai tirti ir stebėti kepenų funkciją.

Kraujavimas

Iclusig gydytiems pacientams pasireiškė stiprus kraujavimas, įskaitant atvejus, pasibaigusius mirtimi. Stipraus kraujavimo atvejų daugiau pasitaikė pacientams, kuriems nustatyta AF-LML, BF-LML ir Ph+ ŪLL. Kraujavimas iš virškinimo trakto ir subdurinė hematoma buvo dažniausiai nustatyti 3/4 laipsnio kraujavimo reiškiniai. Dauguma kraujavimo atvejų, bet ne visi, pasireiškė pacientams, kuriems buvo

nustatyta 3/4 laipsnio trombocitopenija. Iclusig vartojimą reikia laikinai nutraukti ir įvertinti pacientų būklę dėl sunkaus ar smarkaus kraujavimo.

Hepatito B reaktyvacija

Hepatito B reaktyvacijos atvejų nustatyta pacientams, kurie yra ilgalaikiai šio viruso nešiotojai, po to, kai šie pacientai pavartojo BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė.

Prieš pradedant gydymą Iclusig, reikia ištirti, ar pacientas neužsikrėtęs HBV. Prieš pradedant gydyti pacientus, kuriems nustatytas serologiškai teigiamas hepatitas B (įskaitant aktyvia liga sergančius pacientus), ir dėl pacientų, kuriems gydymo laikotarpiu nustatyta HBV infekcija, reikia pasitarti su kepenų ligų ekspertais ir hepatitą B gydančiais gydytojais specialistais. Terapijos laikotarpiu ir kelis mėnesius po terapijos pabaigos reikia atidžiai stebėti, ar HBV nešiotojams, kuriems būtinas gydymas Iclusig, nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymiai ir simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas

Vaistinių preparatą pateikus į rinką, gauta pranešimų apie užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromo (ULES) atvejus Iclusig vartojantiems pacientams.

ULES yra nervų sistemos sutrikimas, galintis pasireikšti tokiais požymiais ir simptomais kaip traukuliai, galvos skausmas, sumažėjęs budrumas, protinės veiklos pakitimas, regėjimo praradimas ir kiti regos bei nervų sistemos sutrikimai.

Jei diagnozuojamas ULES, gydymą Iclusig reikia nutraukti ir atnaujinti tik tuomet, kai reiškinys išnyks, ir jei tolesnio gydymo nauda yra didesnė už ULES riziką.

Vaistinių preparatų sąveika

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

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

QT pailgėjimas

Iclusig gebėjimas prailginti QT intervalą buvo vertinamas 39 leukemija sergantiems pacientams.

Kliniškai reikšmingo QT pailgėjimo nebuvo pastebėta (žr. 5.1 skyrių). Tačiau išsamus QT tyrimas nebuvo atliktas, todėl negalima atmesti vaistinio preparato sukeliama kliniškai reikšmingo poveikio QT intervalui.

Specialiosios populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, gali vartoti rekomenduojamą pradinę dozę.

Rekomenduojama atsargiai skirti Iclusig pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Laktozė

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Medžiagos, kurios gali padidinti ponatinibo koncentraciją serume

CYP3A inhibitoriai

Ponatinibą metabolizuoja CYP3A4.

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

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

Medžiagos, kurios gali sumažinti ponatinibo koncentraciją serume

CYP3A induktoriai

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

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

Medžiagos, kurių koncentraciją serume gali pakeisti ponatinibas

Pernešėjų substratai

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

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

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

Nėštumas

Tinkamų duomenų apie Iclusig vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui yra nežinoma. Iclusig nėštumo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais. Jeigu jis vartojamas nėštumo metu, pacienės reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

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

Vaisingumas

Duomenų apie ponatinibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Skiriant ponatinibo žiurkėms nustatytas poveikis patelių vaisingumui, o patinų vaisingumas buvo nepakenktas (žr. 5.3 skyrių). Šių duomenų klinikinė reikšmė žmogaus vaisingumui nežinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

2 fazės tyrimo PACE metu (žr. 5.1 skyrių) dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios > 2 % (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis), buvo pneumonija (7,3 %), pankreatitas (5,8 %), pilvo skausmas (4,7 %), prieširdžių virpėjimas (4,5 %), karščiavimas (4,5 %), miokardo infarktas (4,0 %), periferinių arterijų okliuzijos liga (3,8 %), anemija (3,8 %), krūtinės angina (3,3 %), trombocitų skaičiaus sumažėjimas (3,1 %), febrilinė neutropenija (2,9 %), hipertenzija (2,9 %), vainikinių arterijų liga (2,7 %), stazinis širdies nepakankamumas (2,4 %), galvos smegenų kraujotakos sutrikimas (2,4 %), sepsis (2,4 %), celiulitas (2,2 %), ūminis inkstų pažeidimas (2,0 %), šlapimo takų infekcija (2,0 %) ir lipazės aktyvumo padidėjimas (2,0 %).

Sunkios arterinės kardiovaskulinės, cerebrovaskulinės ir periferinių kraujagyslių okliuzinės nepageidaujamos reakcijos atitinkamai pasireiškė 10 %, 7 %, ir 9 % Iclusig gydytų pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Sunkios venų okliuzinės reakcijos pasireiškė 5 % pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis).

Arterinės kardiovaskulinės, cerebrovaskulinės ir periferinių kraujagyslių okliuzinės nepageidaujamos reakcijos atitinkamai pasireiškė 13 %, 9 % ir 11 % Iclusig gydytų pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Bendrai 2 fazės tyrimo PACE, kurio stebėjimo laikotarpis buvo mažiausiai 64 mėnesiai, metu arterijų okliuzinės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 25 % Iclusig gydytų pacientų, sunkios nepageidaujamos reakcijos nustatytos 20 % pacientų. Kai kuriems pacientams pasireiškė daugiau nei vienas reiškinys tipas.

Venų tromboembolijos reakcijos pasireiškė 6 % pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). BF-LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams buvo nustatytas didesnis venų tromboembolijos reiškinys dažnis negu AF-LML arba LF-LML sergantiems pacientams. Nei vienas iš venų okliuzijos reiškinys nebuvo mirtinas.

Po mažiausiai 64 mėnesių stebėjimo, dėl nepageidaujamų reakcijų gydymas buvo nutrauktas 20 % LF-LML, 11 % AF-LML, 15 % BF-LML ir 9 % Ph+ ŪLL sirgusių pacientų.

Bendrai 2 fazės tyrimo OPTIC (žr. 5.1 skyrių), kurio stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 31,1 mėnesio, metu arterijų okliuzinės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 10 % Iclusig gydytų pacientų (45 mg vartojusiųjų grupėje), o sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 4,3 % pacientų (45 mg grupėje). Arterinės kardiovaskulinės, cerebrovaskulinės ir periferinių kraujagyslių okliuzinės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė atitinkamai 4,3 %, 2,1 % ir 3,2 % Iclusig gydytų pacientų (45 mg grupėje) (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Iš 94 pacientų 45 mg grupėje 1 pacientui pasireiškė venų tromboembolijos reakcija.

Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas 449 LML ir Ph+ ŪLL sergančių pacientų, vartojusių ponatinibo 2 fazės tyrimo PACE metu, duomenimis. Informaciją apie pagrindines tyrimo dalyvių charakteristikas žr. 5.1 skyriuje. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios visiems LML ir Ph+ ŪLL sergantiems pacientams, išvardytos pagal organų sistemų klasę ir dažnį 4 lentelėje. Dažnio grupės apibūdinamos taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki

< 1/100), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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

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

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

* Spontaniniai pranešimai, gauti vaistinių preparatų pateikus į rinką

Attrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujagyslių okliuzija (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Pacientams, gydytiems Iclusig, pasireiškė sunki kraujagyslių okliuzija, įskaitant širdies ir kraujagyslių, cerebrovaskulinių ir periferinių kraujagyslių sutrikimus bei venų trombozės atvejus. Šie atvejai pasireiškė pacientams su širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniais ir be jų, įskaitant 50 metų ar

jaunesnius pacientus. Arterijų okliuzijos šalutiniai reiškiniai dažniau pasireiškė vyresniems bei išemija, hipertenzija, diabetu ar hiperlipidemija sirgusiems pacientams.

2 fazės tyrimo PACE (žr. 5.1 skyrių), kurio stebėjimo laikotarpis buvo mažiausiai 64 mėnesiai, metu arterinės kardiovaskulinės, cerebrovaskulinės ir periferinių kraujagyslių okliuzinės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė atitinkamai 13 %, 9 % ir 11 % Iclusig gydytų pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Bendrai arterijų okliuzinės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 25 % 2 fazės tyrime PACE dalyvavusių Iclusig gydytų pacientų, o sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 20 % pacientų. Kai kuriems pacientams pasireiškė daugiau nei vieno tipo reiškiniai. Tyrimo PACE metu laiko iki pirmųjų arterinių kardiovaskulinių, cerebrovaskulinių ir periferinių kraujagyslių okliuzijos reiškinų pasireiškimo mediana buvo atitinkamai 351, 611 ir 605 dienos. Venų tromboembolijos reakcijos pasireiškė 6 % pacientų (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis).

2 fazės tyrimo OPTIC (žr. 5.1 skyrių), kurio stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 31,1 mėnesio, metu arterinės kardiovaskulinės, cerebrovaskulinės ir periferinių kraujagyslių okliuzinės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė atitinkamai 4,3 %, 2,1 % ir 3,2 % Iclusig gydytų pacientų (45 mg kohortoje) (nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu, dažnis). Bendrai arterijų okliuzinės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 10 % Iclusig gydytų pacientų (45 mg kohortoje), o sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 4,3 % pacientų (45 mg kohortoje). Tyrimo OPTIC metu laiko iki pirmųjų arterinių kardiovaskulinių, cerebrovaskulinių ir periferinių kraujagyslių okliuzijos reiškinų pasireiškimo mediana buvo atitinkamai 295, 379 ir 23 dienos. Iš 94 tyrime OPTIC dalyvavusių pacientų (45 mg kohortoje) 1 pacientui pasireiškė venų tromboembolijos reakcija.

Kaulų čiulpų slopinimas

Kaulų čiulpų slopinimas dažnai pasireiškė visoms pacientų populiacijoms. 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, neutropenija ir anemija dažniau pasireiškė pacientams, sergantiems AF-LML ir BF-LML arba Ph⁺ ŪLL, negu pacientams, sergantiems LF-LML (žr. 5 lentelę). Buvo pranešta apie kaulų čiulpų slopinimą pacientams, kurių laboratorinių tyrimų rodikliai tyrimo pradžioje buvo normalūs, bei pacientams, kuriems tyrimo pradžioje šie rodikliai buvo pakitę.

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

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta, kad hepatito B reaktyvacijos atvejai buvo susiję su BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių (TKI) vartojimu. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė (žr. 4.4 skyrių).

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Vartojant kai kuriuos BCR-ABL tirozino kinazės inhibitorius, gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas (tokias kaip Stivenso – Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas). Pacientus reikia įspėti, kad nedelsdami praneštų apie įtariamas odos reakcijas, ypač jei jos susijusios su pūslių atsiradimu, odos lupimusi, poveikiu gleivinei ar sisteminiais simptomais.

5 lentelė. Kliniškai reikšmingi 2 fazės tyrimo metu (N = 449) nustatyti 3/4* laipsnio laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai $\geq 2\%$ pacientų bet kurios ligos grupėje: visi toliau tyrime dalyvaujantys pacientai buvo stebimi ne mažiau kaip 64 mėnesius

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EA05.

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas PACE

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

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

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

LF-LML sergančių pacientų pagrindinė veiksmingumo vertinimo baigtis buvo didysis citogenetinis atsakas (ang. *major cytogenetic response*, MCyR), kurį sudarė pilnas ir dalinis citogenetinis atsakas (ang. *complete cytogenetic response and partial cytogenetic response*, CCyR ir PCyR) nustatyti iki 12 mėnesių. LF-LML sergančių pacientų antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys buvo pilnas hematologinis atsakas (ang. *complete haematological response*, CHR) ir didysis molekulinis atsakas (ang. *major molecular response*, MMR).

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

leukaemia, NEL). AF-LML arba BF-LML arba Ph+ ŪLL sergančiųjų pacientų antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys buvo MCyR ir MMR.

Visiems pacientams papildomos antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys buvo: patvirtintas MCyR, laikas iki atsako, atsako trukmė, išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir bendras išgyvenamumas. Be to, buvo atlikta *post-hoc* analizė, siekiant nustatyti ryšį tarp trumpalaikių rezultatų (citogenetinio (MCyR) bei molekulinio atsako (MMR)) ir ilgalaikių rezultatų (išgyvenamumo iki ligos progresavimo (PFS) ir bendro išgyvenamumo (angl. *overall survival*, OS)), įvertinti atsako (MCyR ir MMR) išliekamumą sumažinus dozę ir PFS bei OS rodiklius pagal arterijų okliuzijos reiškinių pasireiškimą.

Į tyrimą buvo įtraukti 449 pacientai, iš kurių 444 buvo tinkami analizei: 267 LF-LML sergantys pacientai (A/N kohorta: n = 203, T315I kohorta: n = 64), 83 AF-LML sergantys pacientai (A/N kohorta: n = 65, T315I kohorta: n = 18), 62 BF-LML (A/N kohorta: n = 38, T315I kohorta: n = 24) ir 32 Ph+ ŪLL sergantys pacientai (A/N kohorta: n = 10, T315I kohorta: n = 22). Dazatinibui arba nilotinibui ankstesnis arba geresnis MCyR (MCyR, MMR arba CHR) buvo pasiektas tik 26 % LF-LML sergantiems pacientams, o ankstesnis ar geresnis MaHR (MaHR, MCyR, MMR arba CHR) buvo pasiektas atitinkamai tik 21 % ir 24 % AF-LML bei BF-LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams. Demografinės charakteristikos prieš pradedant tyrimą pateikiamos 6 lentelėje.

6 lentelė. Tyrimo PACE demografinės ir ligos charakteristikos

Paciento charakteristikos įtraukimo į tyrimą metu	Bendra saugumo populiacija N = 449
Amžius	
Mediana, metais (ribos)	59 (18 - 94)
Lytis, n (%)	
Vyras	238 (53 %)
Rasė, n (%)	
Azijos	59 (13 %)
Juodaodžiai/Afroamerikiečiai	25 (6 %)
Baltaodžiai	352 (78 %)
Kita	13 (3 %)
ECOG bendra būklė, n (%)	
ECOG = 0 arba 1	414 (92 %)
Ligos istorija	
Vidutinis laikas nuo diagnozės iki pirmosios dozės, metais (ribos)	6,09 (0,33 – 28,47)
Atsparūs ankstesniam TKI gydymui ^{a*} , n (%)	374 (88 %)
Ankstesnis TKI gydymas– gydymo schemų skaičius, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	262 (58 %)
BCR-ABL mutacija, nustatyta įtraukimo į tyrimą metu, n (%)^b	
Nėra	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
Gretutinės ligos	
Hipertenzija	159 (35 %)
Cukrinis diabetas	57 (13 %)
Hipercholesterolemija	100 (22 %)
Praeityje nustatyta išeminė širdies liga	67 (15 %)
^{a*} iš 427 pacientų, kuriems anksčiau buvo taikytas TKI gydymas dazatinibu arba nilotinibu	
^b Pacientų, įtraukimo į tyrimą metu turėjusių vieną arba daugiau BCR-ABL kinazės domeno mutacijų, grupėje buvo aptiktos 37 unikalios mutacijos.	

Įtraukimo į tyrimą metu iš viso 55 % pacientų turėjo vieną ar daugiau BCR-ABL kinazės domeno mutacijų, iš kurių dažniausios buvo: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) ir F359V (4 %). Įtraukimo į tyrimą metu 67 % LF-LML sergantiems pacientams A/N kohortoje mutacijų nebuvo nustatyta.

Veiksmingumo rezultatų santrauka pateikiama 7, 8 ir 9 lentelėse.

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

	Iš viso (N = 267)	Gydymui rezistentiški arba jo netoleruojantys pacientai	
		A/N kohorta (N = 203)	T315I kohorta (N = 64)
Citogenetinis atsakas			
Didysis (MCyR) ^a % (95% PI)	55 % (49-62)	51 % (44-58)	70 % (58-81)
Pilnas (CCyR) % (95 % PI)	46 % (40-52)	40 % (33-47)	66 % (53-77)
Didysis molekulinis atsakas ^b % (95 % PI)	40 % (35-47)	35 % (28-42)	58 % (45-70)
^a Pagrindinė vertinimo baigtis LF-LML kohortoje buvo MCyR, kurį sudarė pilnas (nenustatytos Ph ⁺ ląstelės) ir dalinis (nuo 1 % iki 35% Ph ⁺ ląstelės) citogenetinis atsakas. ^b Ištirta periferiniame kraujyje. Apibūdinama BCR-ABL virsmu į ABL transkriptus ≤ 0,1 % dažniu pagal tarptautinę skalę (TS) (pvz., ≤ 0,1 % BCR-ABL ^{IS} ; pacientai turi turėti b2a2/b3a2 (p210) transkriptą), ištyrus periferiniame kraujyje kiekybinės atvirkštinės transkriptazės polimerazės grandininės reakcijos (ang. <i>quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction</i> qRT PCR) būdu. Duomenų bazės analizės galutinė data – 2017 m. vasario 6 d.			

LF-LML sergantiems pacientams, kurie anksčiau buvo mažiau gydomi TKI, pasireiškė didesnis citogenetinis, hematologinis ir molekulinis atsakas. Iclusig gydymo metu LF-LML sergantiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi vienu, dviem, trimis arba keturiais TKI, MCyR pasireiškė atitinkamai 75 % (12/16), 68 % (66/97), 44 % (63/142) ir 58 % (7/12). Dozės intensyvumo mediana buvo 28 mg per parą arba 63 % numatomos 45 mg dozės.

MCyR pasireiškė 49 % (66/136) LF-LML sergantiems pacientams, kuriems įtraukimo į tyrimą metu nebuvo nustatyta mutacijų.

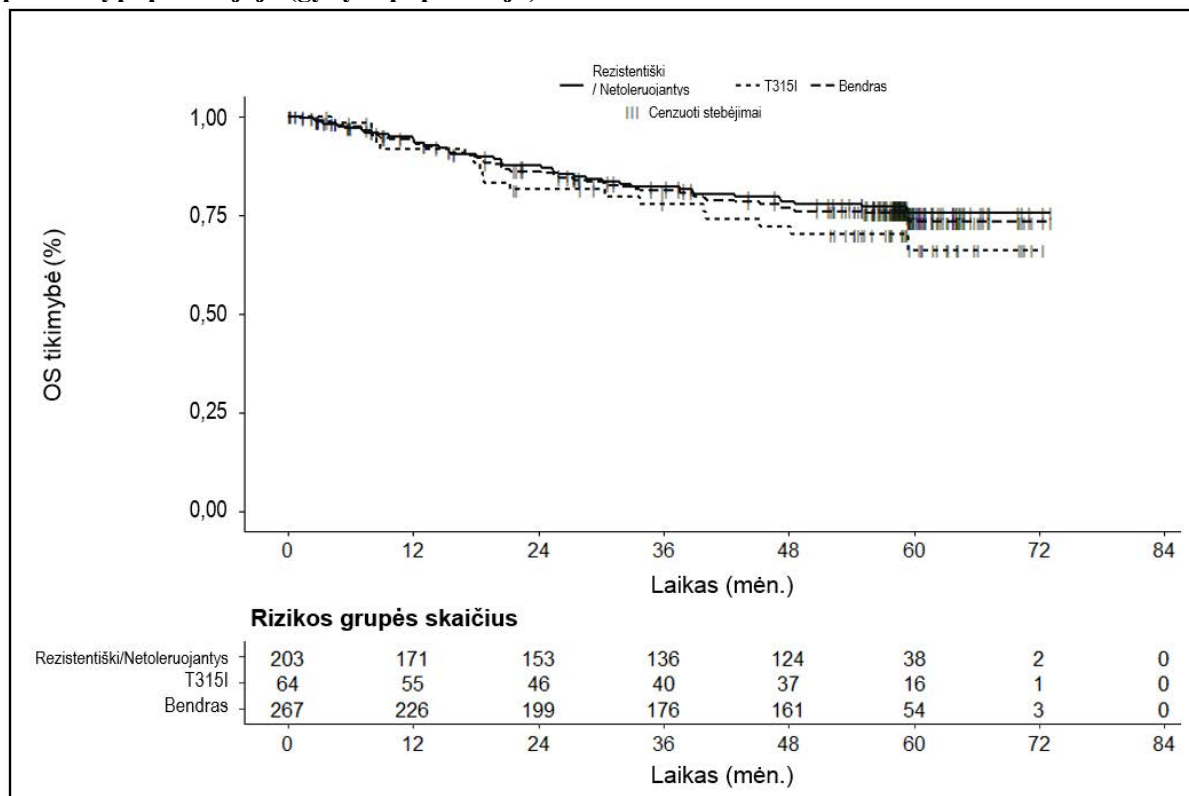
Kiekvienos BCR-ABL mutacijos, nustatytos daugiau nei vienam LF-LML sergančiam pacientui įtraukimo į tyrimą metu, atveju gydant Iclusig pasireiškė MCyR.

LF-LML sergantiems pacientams, kuriems pasireiškė MCyR, laiko mediana iki MCyR pasireiškimo buvo 2,8 mėnesio (ribos: nuo 1,6 iki 11,3 mėnesio), o pacientams, kuriems pasireiškė MMR, laiko mediana iki MMR pasireiškimo buvo 5,5 mėnesio (ribos: nuo 1,8 iki 55,5 mėnesio). Atnaujintos ataskaitos metu visų toliau tyrime dalyvaujančių pacientų minimaliam stebėjimo laikotarpiui esant 64 mėnesiams, MCyR ir MMR trukmės mediana dar nebuvo pasiekta. Skaičiuojant *Kaplan-Meier* metodu, numatoma, kad atsakas išliks 48 mėnesius 82 % (95 % PI: [74 %–88 %]) LF-LML (gydymo trukmės mediana: 32,2 mėnesio) sergančių pacientų, kuriems pasireiškė MCyR, ir numatoma, kad atsakas išliks 36 mėnesius 61 % (95 % PI: [51 % -70 %]) LF-LML sergančių pacientų, kuriems pasireiškė MMR. Analizę pratęsus iki 5 metų, tikimybė, kad visiems LF-LML sergantiems pacientams išsilaikys toks pat MCyR ir MMR, daugiau nesikeitė.

Ne mažiau kaip 64 mėnesius trukusiu stebėjimo laikotarpiu 3,4 % (9 iš 267) LF-LML sergančių pacientų jų liga pasikeitė į AF-LML arba BF-LML.

LF-LML sergantiems pacientams bendrai (N = 267), taip pat LF-LML sergančių pacientų A/N kohortoje A (N = 203) ir T315I pacientų kohortoje B (N = 64), OS mediana dar nepasiekta. Apskaičiuota bendrosios LF-LML ligos grupės išgyvenamumo tikimybė 2, 3, 4 ir 5- metus atitinkamai yra 86,0 %, 81,2 %, 76,9 % ir 73,3 %, kaip nurodyta 1 paveiksle.

1 paveikslas. Kaplan-Meier kreivė - bendrojo išgyvenamumo apskaičiavimas LF-LML sergančių pacientų populiacijoje (gydyta populiacija)



LF-LML sergantys pacientai, kuriems pirmaisiais gydymo metais pasireiškė MCyR arba MMR atsakas, buvo nustatytas statistiškai reikšmingai geresnis išgyvenamumas iki ligos progresavimo (PFS) ir bendras išgyvenamumas (OS), palyginti su tais pacientais, kuriuos gydant šio atsako negauta. MCyR, praėjus 3 mėnesiams po šio atsako gavimo, buvo stipriai ir statistiškai reikšmingai susijęs su PFS ir OS (atitinkamai $p < 0,0001$ ir $p = 0,0006$). Praėjus 12 mėnesių po atsako gavimo, PFS ir OS buvo statistiškai reikšmingai susiję su MCyR (atitinkamai $p = < 0,0001$ ir $p = 0,0012$).

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

	Akceleracijos fazės LML			Blastų fazės LML		
	Iš viso (N = 83)	Gydymui rezistentiški arba jo netoleruojantys pa cientai		Iš viso (N = 62)	Gydymui rezistentiški arba jo netoleruojantys pac ientai	
		A/N kohorta (N = 65)	T315I kohorta (N = 18)		A/N kohorta (N = 38)	T315I kohorta (N = 24)
Hematologinio atsako dažnis						
Didysis (MaHR) % (95 % PI)	57 % (45-68)	57 % (44-69)	56 % (31-79)	31 % (20-44)	32 % (18-49)	29 % (13-51)
Pilnas (CHR) % (95 % PI)	51 % (39-62)	49 % (37-62)	56 % (31-79)	21 % (12-33)	24 % (11-40)	17 % (5-37)
Didysis citogenetinis atsakas^c % (95 % PI)	39 % (28-50)	34 % (23-47)	56 % (31-79)	23 % (13-35)	18 % (8-34)	29 % (13-51)
^a Pagrindinė vertinimo baigtis AF-LML ir BF-LML (arba) Ph+ ŪLL kohortose buvo MaHR, kuris apima pilną hematologinį atsaką ir leukemijos požymių nebuvimą. ^b CHR: BKL ≤ nustatytos VNR, ANS ≥ 1 000/mm ³ , trombocitų ≥ 100 000/mm ³ , nėra blastų ar promielocitų periferiniame kraujyje, blastų kraujo čiulpuose ≤ 5 %, mielocitų ir metamielocitų periferiniame kraujyje < 5 %, bazofilų periferiniame kraujyje < 5 %, nėra ekstramedulinių židinių (įskaitant hepatomegaliją ir splenomegaliją). ^c MCyR apima pilną (nenustatytos Ph+ ląstelės) ir dalinį (1 % iki 35 % Ph+ ląsteles) citogenetinį atsaką. Duomenų bazės analizės galutinė data – 2017 m. vasario 6 d.						

Dozės intensyvumo mediana AF-LML sergantiems pacientams buvo 32 mg per parą.

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

	Iš viso (N = 32)	Gydymui rezistentiški arba jo netoleruojantys pacientai	
		A/N kohorta (N = 10)	T315I kohorta (N = 22)
Hematologinio atsako dažnis			
Didysis (MaHR) % (95 % PI)	41 % (24-59)	50 % (19-81)	36 % (17-59)
Pilnas (CHR) % (95 % PI)	34 % (19-53)	40 % (12-74)	32 % (14-55)
Didysis citogenetinis atsakas^c % (95 % PI)	47 % (29-65)	60 % (26-88)	41 % (21-64)
^a Pagrindinė vertinimo baigtis AF-LML ir BF-LML (arba) Ph+ ŪLL kohortose buvo MaHR, kuris apima pilną hematologinį atsaką ir leukemijos požymių nebuvimą. ^b CHR: BKL ≤ nustatytos VNR, ANS ≥ 1 000/mm ³ , trombocitų ≥ 100 000/mm ³ , nėra blastų ar promielocitų periferiniame kraujyje, blastų kraujo čiulpuose ≤ 5 %, mielocitų ir metamielocitų periferiniame kraujyje < 5 %, bazofilų periferiniame kraujyje < 5 %, nėra ekstramedulinių židinių (įskaitant hepatomegaliją ir splenomegaliją). ^c MCyR apima pilną (nenustatytos Ph+ ląstelės) ir dalinį (1 % iki 35 % Ph+ ląsteles) citogenetinį atsaką. Duomenų bazės analizės galutinė data – 2017 m. vasario 6 d.			

Dozės intensyvumo mediana BF-LML arba Ph+ ŪLL sergantiems pacientams buvo 44 mg per parą.

AF-LML, BF-LML ir Ph+ ŪLL sergantiems pacientams, laiko mediana iki MaHR pasireiškimo atitinkamai buvo 0,7 mėnesio (svyravo nuo 0,4 iki 5,8 mėnesio), 1,0 mėnesio (svyravo nuo 0,4 iki 3,7 mėnesio) ir 0,7 mėnesio (svyravo nuo 0,4 iki 5,5 mėnesio). Atnaujintos ataskaitos metu visų toliau tyrime dalyvaujančių pacientų minimaliam stebėjimo laikotarpiui esant 64 mėnesiams, apskaičiuota MaHR trukmės mediana AF-LML (gydymo trukmės mediana: 19,4 mėnesio), BF-LML (gydymo trukmės mediana: 2,9 mėnesio) ir Ph+ ŪLL (gydymo trukmės mediana: 2,7 mėnesio) sergantiems pacientams atitinkamai buvo 12,9 mėnesio (svyravo nuo 1,2 iki 68,4 mėnesio), 6,0 mėnesio (svyravo nuo 1,8 iki 59,6 mėnesio) ir 3,2 mėnesio (svyravo nuo 1,8 iki 12,8 mėnesio).

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

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

Dozės sumažinimas LF-LML sergantiems pacientams

2 fazės tyrime PACE dozės sumažinimas buvo rekomenduojamas pasireiškus nepageidaujamiems reiškiniams. Šio tyrimo metu priimtų papildomų rekomendacijų numatomam dozės sumažinimui visiems LF-LML sergantiems pacientams, kuriems nepasireiškė nepageidaujamų reiškinių, tikslas – sumažinti kraujagyslių okliuzinių reiškinių riziką.

Praėjus maždaug 2 metams po rekomendacijų ateityje mažinti dozę, tyrime toliau dalyvavo 110 LF-LML sirgusių pacientų, kurių stebėjimo laikotarpio trukmė buvo ne mažesnė kaip 48 mėnesiai. Pranešta, kad dauguma šių toliau tyrime dalyvaujančių pacientų (82 iš 110 pacientų; 75 %) vartojo 15 mg paskutinę užfiksuotą dozę, 24 iš 110 pacientų (22 %) vartojo 30 mg ir 4 iš 110 (4 %) – 45 mg dozę. Tyrimo užbaigimo inicijavimo metu (po mažiausiai 64 mėnesių stebėjimo ir praėjus daugiau kaip 3 metams po rekomendacijų ateityje mažinti dozę), 99 LF-LML sergantys pacientai toliau tęsė gydymą ir 77 (78 %) iš šių pacientų paskutinę tyrimo dieną vartojo 15 mg dozę.

Saugumas

2 fazės tyrime PACE 86 LF-LML sergantys pacientai pasiekė MCyR vartodami 45 mg dozę, 45 LF-LML sergantys pacientai pasiekė MCyR po dozės sumažinimo iki 30 mg, daugiausiai dėl nepageidaujamų reiškinių.

Kraujagyslių okliuzinių reiškinių nustatyta 44 iš 131 paciento. Dauguma šių reiškinių įvyko vartojant tokio dydžio dozę, kai pacientai pasiekė MCyR; po dozės sumažinimo pasitaikė mažiau reiškinių.

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

	Paskutinė dozė prasidėjus pirmai kraujagyslių okliuzinei reakcijai		
	45 mg	30 mg	15 mg
Pasiektas MCyR vartojant 45 mg dozę (N = 86)	19	6	0
Pasiektas MCyR vartojant 30 mg dozę (N = 45)	1	13	5

Vidutinis laikas iki pirmųjų arterinių kardiovaskulinių, cerebrovaskulinių ir periferinių kraujagyslių okliuzijos reiškinių pasireiškimo buvo atitinkamai 351, 611 ir 605 diena. Atlikus koregavimą pagal ekspoziciją, pirmųjų arterinių okliuzijos reiškinių dažnis buvo didžiausias pirmaisiais dvejais stebėjimo metais ir sumažėjo, kai buvo sumažintas paros dozės stiprumas (gavus rekomendacijas ateityje mažinti dozę). Arterijų okliuzijos rizikai galėjo turėti reikšmės ne tik dozė, bet ir kiti veiksniai.

Veiksmingumas

Yra prieinami 2 fazės tyrimo PACE duomenys apie atsako išlaikymą (MCyR ir MMR) visiems LF-LML sergantiems pacientams, kuriems dėl kokių nors priežasčių buvo sumažinta dozė. 11 lentelėje pateikiami duomenys apie pacientus, kurie pasiekė MCyR ir MMR vartodami 45 mg dozę; prieinami panašūs duomenys pacientams, kurie pasiekė MCyR ir MMR vartodami 30 mg dozę.

Dauguma pacientų, kuriems buvo sumažinta dozė, atsaką (MCyR ir MMR) išlaikė įmanomo stebėjimo laikotarpiu. Pacientų, kuriems nebuvo sumažinta dozė, santykis pagrįstas individualiu naudos ir rizikos įvertinimu.

11 lentelė. Atsako išlaikymas LF-LML sergantiems pacientams, kurie pasiekė MCyR ar MMR vartodami 45 mg dozę (duomenys gauti 2017 m. vasario 6 d.)

	Pasiektas MCyR vartojant 45 mg (N = 86)		Pasiektas MMR vartojant 45 mg (N = 63)	
	Pacientų skaičius	Išlaikomas MCyR	Pacientų skaičius	Išlaikomas MMR
Dozės sumažinimo nėra	19	13 (68 %)	18	11 (61 %)
Dozės sumažinimas tik iki 30 mg	15	13 (87 %)	5	3 (60 %)
≥ 3 mėnesiai, vartojant sumažintą 30 mg dozę	12	10 (83 %)	3	2 (67 %)
≥ 6 mėnesiai, vartojant sumažintą 30 mg dozę	11	9 (82 %)	3	2 (67 %)
≥ 12 mėnesių, vartojant sumažintą 30 mg dozę	8	7 (88 %)	3	2 (67 %)
≥ 18 mėnesių, vartojant sumažintą 30 mg dozę	7	6 (86 %)	2	2 (100 %)
≥ 24 mėnesiai, vartojant sumažintą 30 mg dozę	6	6 (100 %)	2	2 (100 %)
≥ 36 mėnesiai, vartojant sumažintą 30 mg dozę	1	1 (100 %)	--	--
Bet koks dozės sumažinimas iki 15 mg	52	51 (98 %)	40	36 (90 %)
≥ 3 mėnesiai, vartojant sumažintą 15 mg dozę	49	49 (100 %)	39	36 (92 %)
≥ 6 mėnesiai, vartojant sumažintą 15 mg dozę	47	47 (100 %)	37	35 (95 %)
≥ 12 mėnesių, vartojant sumažintą 15 mg dozę	44	44 (100 %)	34	33 (97 %)
≥ 18 mėnesių, vartojant sumažintą 15 mg dozę	38	38 (100 %)	29	29 (100 %)
≥ 24 mėnesiai, vartojant sumažintą 15 mg dozę	32	32 (100 %)	23	23 (100 %)
≥ 36 mėnesiai, vartojant sumažintą 15 mg dozę	8	8 (100 %)	4	4 (100 %)

Iclusig antileukeminis aktyvumas taip pat buvo vertinamas 1 fazės dozės didinimo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 65 LML ir Ph+ ŪLL sergantys pacientai; tyrimas yra baigtas. 31 iš 43 LF-LML sergančiųjų pacientų pasiekė MCyR, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 55,5 mėnesio (ribos: nuo 1,7 iki 91,4 mėnesio). Pranešimo metu 25 LF-LML sergantiems pacientams buvo pasiektas MCyR (MCyR trukmės mediana dar nebuvo pasiekta).

Atviras atsitiktinių imčių 2 fazės tyrimas OPTIC

Iclusig saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami 2 fazės tyrimo OPTIC, dozės optimizavimo tyrimo, metu. Tinkami dalyvauti tyrime buvo LF-LML sergantys pacientai, kurių liga buvo laikoma atsparia bent 2 anksčiau vartotiems kinazės inhibitoriams arba kuriems nustatyta T315I mutacija. Sergant LF-LML pasireiškęs atsparumas anksčiau vartotam kinazės inhibitoriui buvo apibrėžiamas kaip nesugebėjimas pasiekti arba pilną hematologinį atsaką (per 3 mėnesius), mažąjį citogenetinį atsaką (per 6 mėnesius), arba didįjį citogenetinį atsaką (per 12 mėnesių), arba nustatyta nauja BCR-ABL1 kinazės domeno mutacija arba nauja kloninė evoliucija. Įtraukimo į tyrimą metu pacientai privalėjo turėti > 1% BCR-ABL1^{IS} (nustatyta realaus laiko polimerazės grandininės reakcijos metodu). Pacientams buvo paskirta vartoti vieną iš trijų pradinių dozių: 45 mg geriant vieną kartą per parą, 30 mg geriant vieną kartą per parą arba 15 mg geriant vieną kartą per parą. Pacientams, kurie vartojo pradinę 45 mg arba 30 mg dozę, dozė buvo privaloma sumažinti iki 15 mg vieną kartą per parą, pasiekus ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo molekulinis atsakas, pagrįstas ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} pasiekimu per 12 mėnesių. Visi pacientai pasiekė 12 mėnesių laiko tašką (pirminę vertinamąją baigtį) iki pirminės analizės duomenų rinkimo laikotarpio pabaigos. Stebėjimo

trukmės mediana 45 mg kohortai (N = 94) buvo 31,1 mėnesio (95 % PI: 24,1; 36,0). Toliau aprašyti tik rekomenduojamos pradinės 45 mg dozės veiksmingumo rezultatai. Iš viso Iclusig vartojo 282 pacientai: 94 vartojo pradinę 45 mg dozę, 94 – pradinę 30 mg dozę ir 94 – pradinę 15 mg dozę. Pacientų, kurie vartojo pradinę 45 mg dozę, demografinės charakteristikos prieš pradedant tyrimą aprašytos 12 lentelėje.

12 lentelė. Tyrimo OPTIC demografinės ir ligos charakteristikos

Paciento charakteristikos įtraukimo į tyrimą metu	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Amžius	
Mediana, metais (ribos)	46 (19–81)
Lytis, n (%)	
Vyras	50 (53 %)
Rasė, n (%)	
Baltaodžiai	73 (78 %)
Azijiečiai	16 (17 %)
Kita / nežinoma	4 (4 %)
Juodaodžiai arba Afroamerikiečiai	1 (1 %)
ECOG bendra būklė, n (%)	
ECOG = 0 arba 1	93 (99 %)
Ligos istorija	
Laiko nuo diagnozės iki pirmosios dozės mediana, metais (ribos)	5,5 (1–21)
Atsparūs ankstesniam gydymui proteazės inhibitoriais, n (%)	92 (98 %)
Nustatyta viena ar daugiau BCR-ABL kinazės domeno mutacijų, n (%)	41 (44 %)
Anksčiau vartotų kinazės inhibitorių skaičius, n (%)	
1	1 (1 %)
2	43 (46 %)
≥ 3	50 (53 %)
T315I mutacija prieš pradedant tyrimą	25 (27 %)
Gretutinės ligos	
Hipertenzija	29 (31 %)
Cukrinis diabetas	5 (5 %)
Hipercholesterolemija	3 (3 %)
Praeityje nustatyta išeminė širdies liga	3 (3 %)

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 13 lentelėje.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo pasiekta pacientams, vartojusiems pradinę 45 mg dozę.

Iš viso 44 % pacientų įtraukimo į tyrimą metu turėjo vieną ar daugiau BCR-ABL kinazės domeno mutacijų, iš kurių dažniausia buvo T315I (27 %). Pogrupių analizė, pagrįsta T315I mutacijos būkle prieš pradedant tyrimą, parodė panašų ≤ 1 % BCR-ABL^{IS} dažnį po 2 mėnesių pacientams su T315I mutacija ir be jos (žr. 13 lentelę toliau). Įtraukimo į tyrimą metu 54 % pacientų, vartojusių pradinę 45 mg dozę, mutacijų nenustatyta.

Mažiausiai dvejus metus stebint LF-LML sergančius pacientus, pacientų, kuriems liga transformavosi į AF-LML arba BF-LML, dalis buvo atitinkamai 10,6 % ir 3,2 %.

13 lentelė. Veiksmingumo rezultatai LF-LML sergantiems pacientams, kurie vartojo pradinę 45 mg Iclusig dozę 2 fazės tyrimo OPTIC metu

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93) ^(a)
Molekulinis atsakas po 12 mėnesių^(b)	
Bendras ≤ 1 % BCR-ABL1 ^{IS} dažnis % (n/N) (98,3 % PI) ^(c)	44 % (41 iš 93) (32 %, 57 %)
Pacientai su T315I mutacija % (n/N) (95 % PI)	44 % (11 iš 25) (24 %, 65 %)
Pacientai be T315I mutacijos % (n/N) (95 % PI)	44 % (29 iš 66) ^(d) (32 %, 57 %)
Citogenetinis atsakas po 12 mėnesių	
Didysis (MCyR) ^(e) % (n/N) (95 % PI)	48 % (44 iš 91) ^(f) (38 %, 59 %)
Pacientai su T315I mutacija % (n/N) (95 % PI)	52 % (13 iš 25) (31 %, 72 %)
Pacientai be T315I mutacijos % (n/N) (95 % PI)	46 % (30 iš 65) ^(g) (34 %, 59 %)

^(a) ITT populiacija (N = 93), apibrėžiama kaip pacientai, turintys b2a2/b3a2 BCR ABL1 transkriptų.

^(b) Pirminė vertinamoji baigtis buvo ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} dažnis po 12 mėnesių. Apibrėžiamas kaip BCR ABL ir ABL transkriptų santykis ≤ 1 % pagal tarptautinę skalę (angl. *International Scale [IS]*) (t. y. ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}; pacientai turi turėti b2a2/b3a2 (p210) transkriptą), ištyrus periferiniame kraujyje kiekybinės atvirkštinės transkriptazės polimerazės grandininės reakcijos (angl. *quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction, qRT PCR*) būdu.

^(c) 98,3 % PI apskaičiuojamas taikant binominį tikslumą (*Clopper-Pearson*) metodą.

^(d) Iš 93 pacientų du pacientai neturėjo pradinio mutacijos įvertinimo ir buvo pašalinti iš atsako rezultatų pagal mutacijų analizę.

^(e) Antrinė vertinamoji baigtis buvo MCyR po 12 mėnesių, kuris apima tiek pilną (nėra aptinkamų Ph⁺ ląstelių), tiek dalinį (1–35 % Ph⁺ ląstelių mažiausiai 20 metafazių) citogenetinį atsaką.

^(f) Analizė pagrįsta ITT citogenetine populiacija (N = 91), kuri apibrėžiama kaip pacientai, kurių citogenetinis įvertinimas buvo atliktas prieš pradedant tyrimą ir ištirta mažiausiai 20 metafazių. Vienas pacientas, kurio citogenetinis atsakas prieš pradedant tyrimą buvo pilnas, buvo pašalintas iš analizės.

^(g) Iš 91 paciento, vienam pacientui prieš pradedant tyrimą nebuvo atliktas mutacijų įvertinimas ir jis buvo pašalintas iš atsako rezultatų pagal mutacijų analizę.

Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo pilnas citogenetinis atsakas (CCyR) po 12 mėnesių, didysis molekulinis atsakas (MMR) po 12 ir 24 mėnesių, pilnas hematologinis atsakas po 3 mėnesių, laikas iki atsako, atsako trukmė, atsako išlaikymas, išgyvenamumas iki ligos progresavimo (PFS) ir bendras išgyvenamumas (OS). Be to, papildomai buvo vertinamas molekulinio atsako dažnis kiekvieno paciento apsilankymo metu kas 3 mėnesius 36 mėnesius, remiantis ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} pasiekimu.

- Po 12 mėnesių CCyR ir MMR pasiekė atitinkamai 34 % (31 iš 91) ir 17 % (16 iš 93) pacientų. Po 24 mėnesių 24 % (18 iš 75) pacientų pasiekė MMR. MMR trukmės mediana dar nebuvo pasiekta.
- Gydomo ponatinibu trukmės mediana buvo 21 mėnuo.
- Iš 45 pacientų, kuriems dozė buvo sumažinta pasiekus ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}, 28 pacientams (62 %), vartojusiems sumažintą dozę, atsakas išliko mažiausiai 90 dienų. Iš šių 28 pacientų 18 pacientų (64 %) atsakas išliko mažiausiai vienerius metus. Atsako trukmės mediana (angl. *median duration of response, MR2*) nepasiekta. Tikimybė išlaikyti MR2 po 12 mėnesių ir po 24 mėnesių buvo atitinkamai 79,13 % ir 73,17 %.
- Molekulinio atsako dažnis (matuojamas pagal ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} pasiekimą) po 12 mėnesių buvo mažesnis pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti ≤ 2 TKI, palyginti su pacientais, kurie anksčiau buvo gydyti ≥ 3 TKI (atitinkamai 40 % ir 48 %).

Širdies elektrofiziologija

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

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

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

Eliminacija

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

In vitro duomenimis, tiriant sveikų tiriamųjų ir tiriamųjų, sergančių kepenų funkcijos sutrikimu (lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu), plazmos mėginius, skirtumų tarp jungimosi prie plazmos baltymų nenustatyta. Palyginus su sveikais savanoriais, kurių kepenų funkcija yra normali, didesnių ponatinibo farmakokinetikos skirtumų pacientams su kintančiu kepenų sutrikimo laipsniu pastebėta nebuvo. Pradinės Iclusig dozės sumažinimas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nebūtinai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rekomenduojama atsargiai skirti Iclusig pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi (A, B ir C klasės pagal Childs-Pugh), Iclusig vartojimas didesnėmis kaip 30 mg dozėmis neiširtas.

Veiksniai, galintys turėti įtakos ponatinibo farmakokinetikai

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vaisingumo tyrimai su žiurkių patiniais ir patelėmis parodė, kad patelių vaisingumo parametrai skiriant dozes, atitinkančias klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, susilpnėjo. Pranešta apie embrionų žuvimą žiurkių patelių organizme prieš implantaciją ir po jos, todėl ponatinibas gali kenkti moterų vaisingumui. Poveikio žiurkių patinų vaisingumo parametrų nenustatyta. Šių duomenų klinikinė reikšmė žmogaus vaisingumui nežinoma.

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

Dvejų metų kancerogeniškumo tyrimuose su žiurkių patiniais ir patelėmis, kurių metu patinams buvo sugirdomos 0,05; 0,1 ir 0,2 mg/kg dozės per parą, o patelėms – 0,2 ir 0,4 mg/kg dozės per parą, jokio tumorigeninio poveikio nenustatyta. Skiriant 0,8 mg/kg dozes per parą patelėms, ekspozicija jų plazmoje iš esmės buvo mažesnė nei žmogaus organizme vartojant 15 mg – 45 mg dozes per parą arba

jai lygi. Tokią dozę vartojusioms patelėms nustatytas statistiškai reikšmingas klitorio plokščialąstelių karcinomų dažnio padidėjimas. Šių duomenų klinikinė reikšmė žmogui nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Karboksietilkrakmolo natrio druska

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Talkas

Makrogolis 4000

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Iclusig 15 mg plėvele dengtos tabletės

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su užsukamais uždoriais, buteliukuose yra 30, 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių, kartu su plastikine molekulinį siūtį sausiklio kapsule.

Iclusig 30 mg plėvele dengtos tabletės

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su užsukamais uždoriais, buteliukuose yra 30 plėvele dengtų tablečių, kartu su plastikine molekulinį siūtį sausiklio kapsule.

Iclusig 45 mg plėvele dengtos tabletės

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su užsukamais uždoriais, buteliukuose yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių, kartu su plastikine molekulinį siūtį sausiklio kapsule.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atliekų tvarkymas

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Iclusig 15 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. liepos 1 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2018 m. vasario 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGAI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGAI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresais

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

- Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Siekiant nustatyti Iclusig optimalią pradinę dozę ir apibūdinti Iclusig saugumą ir veiksmingumą po dozės sumažinimo pasiekus MCyR pacientams, kuriems nustatyta LF-LML, registruotojas turi atlikti ir pateikti dozės nustatymo tyrimų rezultatus.	2025 m. kovo mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Iclusig 15 mg plėvele dengtos tabletės
ponatinibas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių
60 tablečių
180 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Išorinė dėžutė:
Neprarykite buteliuke esančio sausiklio kapsulės.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/839/001	60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/839/002	180 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/839/005	30 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė dėžutė:
Iclusig 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Iclusig 30 mg plėvele dengtos tabletės
ponatinibas

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg ponatinibo (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Išorinė dėžutė:

Neprarykite buteliuke esančio sausiklio kapsulės.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/839/006

30 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė dėžutė:
Iclusig 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Iclusig 45 mg plėvele dengtos tabletės
ponatinibas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių
90 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Išorinė dėžutė:
Neprarykite buteliuke esančio sausiklio kapsulės.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė dėžutė:
Iclusig 45 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Iclusig 15 mg plėvele dengtos tabletės Iclusig 30 mg plėvele dengtos tabletės Iclusig 45 mg plėvele dengtos tabletės ponatinibas

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Iclusig ir kam jis vartojamas

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

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Iclusig

Iclusig vartoti negalima

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

- sergate kepenų ar kasos sutrikimu arba Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi. Jūsų gydytojas gali imtis papildomų atsargumo priemonių.
- piktnaudžiavote alkoholiu
- esate patyrę širdies priepuolį (infarktą) ar insultą
- Jums buvo rasta kraujo krešulių kraujagyslėse

- esate turėję inkstų arterijų stenozę (susiaurėjusią vieno arba abiejų inkstų kraujagyslę)
- yra širdies problemų, įskaitant širdies ritmo sutrikimą, nereguliarių širdies plakimą ir QT intervalo pailgėjimą
- aukštas Jūsų kraujospūdis
- Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas
- yra buvę kraujavimo atvejų
- jums kada nors buvo diagnozuota hepatito B infekcija arba šiuo metu galite būti užsikrėtę šiuo virusu. Tai būtina, nes Iclusig gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių.

Gydytojas Jums atliks:

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

Gauta pranešimų, kad ponatinibu gydytiems pacientams pasireiškė smegenų būklė, vadinama užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromu (ULES). Simptomai gali būti staigus sunkaus galvos skausmo, sumišimo, traukulių ir regėjimo pokyčių atsiradimas. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei gydymo ponatinibu metu Jums pasireiškė koks nors iš šių simptomų, nes tai gali būti rimta.

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Iclusig

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

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

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

Iclusig vartojimas su maistu ir gėrimais

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Iclusig sudėtyje yra laktozės

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

3. Kaip vartoti Iclusig

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

Iclusig gydymą turi pradėti gydytojas, turintis leukemijos gydymo patirties.

Iclusig tiekiamas:

- 45 mg plėvele dengta tabletė, skirta vartoti rekomenduojamą dozę ir
- 15 mg ir 30 mg plėvele dengtos tabletės, skirtos dozei koreguoti.

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

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

- pasiektas reikiamas atsakas į gydymą;
- Jums sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičius;
- Jums sumažėjęs trombocitų kraujyje skaičius;
- Jums pasireiškia sunkus šalutinis poveikis, kuris neturi poveikio kraujui:
 - kasos uždegimas;
 - padidėja serumo baltymų, lipazės ir amilazės, aktyvumas.
- turite širdies arba kraujagyslių problemų;
- Jūsų kepenų funkcija yra sutrikusi.

Kai šalutinis poveikis išnyks arba jis bus kontroliuojamas, Iclusig vartojimą galima tęsti ta pačia arba sumažinta doze. Jūsų gydytojas reguliariai įvertins jūsų atsaką į gydymą.

Vartojimo metodas

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

Neprarykite buteliuke esančio sausiklio kapsulės.

Vartojimo trukmė

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

Ką daryti pavartojus per didelę Iclusig dozę?

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu taip atsitinka.

Pamiršus pavartoti Iclusig

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

Nustojus vartoti Iclusig

Be gydytojo leidimo nenutraukite Iclusig vartojimo.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

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

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

Sunkus šalutinis poveikis (dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- plaučių infekcija (dėl kurios gali pasunkėti kvėpavimas);
- kasos uždegimas. Nedelsdami informuokite gydytoją, jeigu pasireiškia kasos uždegimas. Jo simptomai yra stiprus skausmas skrandyje ir nugaroje;
- karščiavimas, dažnai lydimas kitų infekcijos požymių, susijęs su baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičiaus sumažėjimu;
- širdies priepuolis (simptomai gali būti: staiga pajuntamas padažnėjęs širdies plakimas, krūtinės skausmas, dusulys);
- pokyčiai kraujyje:
 - sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (simptomams priskiriama: silpnumas, svaigulys, nuovargis);
 - sumažėjęs trombocitų (kraujo plokštelių) skaičius kraujyje (simptomams priskiriama: polinkis kraujuoti arba mėlynėms atsirasti);
 - sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičius (simptomams priskiriama: padidėjęs polinkis į infekciją);
 - padidėjęs serumo baltymo, žinomo kaip lipazė, kiekis.
- širdies ritmo sutrikimas, nenormalus pulsas;
- širdies nepakankamumas (simptomams priskiriama: silpnumas, nuovargis, sutinusios kojos);

- nemalonus spaudimas, pilnumo, gniaužimo jausmas arba skausmas krūtinės centre (krūtinės angina) ir su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- galvos smegenų arterijų susiaurėjimas;
- širdies raumens kraujagyslių sutrikimas;
- kraujo infekcija;
- patinęs arba paraudęs odos plotas, kuriame jaučiamas karštis ir skausmingumas (celiulitas);
- dehidracija;
- apsunkintas kvėpavimas;
- skystis krūtinės ąstoje (gali sunkinti kvėpavimą);
- viduriavimas;
- kraujo krešulys giliojoje venoje, staigi venos obstrukcija (užsikimšimas), kraujo krešuliai plaučių kraujagyslėje (simptomams priskiriama: kraujo samplūdis į veidą, raudonis, veido paraudimas, apsunkintas kvėpavimas);
- insultas (simptomams priskiriama: apsunkintas kalbėjimas ar judėjimas, mieguistumas, migrena, nenormalus pojūtis);
- kraujotakos problemos (simptomams priskiriama: kojų ir rankų skausmas, galūnių galiukų šaltumas);
- kraujo krešulys pagrindinėse arterijose, kuriomis kraujas patenka į kaklą ar galvą (miego arterijoje);
- vidurių užkietėjimas;
- sumažėjęs natrio kiekis kraujyje;
- padidėjęs polinkis kraujuoti ar mėlynėms atsirasti.

Kitas galimas šalutinis poveikis, galintis pasireikšti toliau nurodytu dažniu:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

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

Dažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- plaukų folikulų uždegimas, patinęs arba paraudęs odos arba poodžio plotas, kuriame jaučiamas karštis ir skausmingumas;
- skydliaukės veiklos susilpnėjimas;
- skysčių susikaupimas;
- mažas kalcio, fosforo ar kalio kiekis kraujyje;
- padidėjęs cukraus kiekis ar šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, didelis trigliceridų, kraujo riebalų, kiekis;
- sumažėjęs kūno svoris;
- mini insultas;
- nervo sutrikimas rankose ir (arba) kojose (dažnai sukelia rankų ir pėdų tirpimą ir skausmą);
- letargija, migrena;
- padidėjęs ar sumažėjęs lietimui ar jutimui pojūtis, neįprastas pojūtis, toks kaip badymas, dilgsėjimas ir niežėjimas;
- neryškus matymas, sausos akys, akies infekcija, regos suprastėjimas;
- akių vokų ar audinių aplink vokus patinimas, kurį sukėlė per didelis skysčio susikaupimas;
- smarkus širdies plakimas;

- skausmas vienoje arba abiejose kojose vaikstant arba sportuojant, kuris praeina po kelių minučių poilsio;
- karščio pylimas, veido paraudimas;
- kraujavimas iš nosies, sunkiai išstariami garsai, plautinė hipertenzija;
- kepenų ir kasos fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje:
 - amilazės;
 - šarminės fosfatazės;
 - gama-glutamilttransferazės.
- skrandžio sulčių reflukso sukeltas rėmuo, burnos uždegimas, pilvo pūtimas ar diskomfortas arba nevirškinimas, sausa burna;
- kraujavimas iš skrandžio (simptomai gali būti: skrandžio skausmas, vėmimas krauju);
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje – kraujo pigmento geltonoji skylanti medžiaga (simptomai gali būti: tamsaus gintaro spalvos šlapimas);
- skeleto arba kaklo skausmas;
- odos bėrimas, odos lupimasis, nenormalus odos sustorėjimas, paraudimas, mėlynių atsiradimas, odos skausmas, pakitusi odos spalva, plaukų slinkimas;
- veido audinių tinimas, kurį sukelia skysčių perteklius;
- naktinis prakaitavimas, padidėjęs prakaitavimas;
- nesugebėjimas pasiekti ar išlaikyti erekciją;
- šaltkrėtis, į gripą panašus susirgimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- metaboliniai sutrikimai, kuriuos sukelia žūvančių vėžio ląstelių irimo produktai;
- kraujavimas į galvos smegenis;
- akies venų obstrukcija;
- širdies veiklos sutrikimai, kairiosios krūtinės dalies skausmas, kairiosios širdies dalies funkcijos sutrikimas;
- kraujagyslių susiaurėjimas, bloga kraujo cirkuliacija, staigus kraujospūdžio padidėjimas;
- inkstų arterijų stenozė (vieno arba abiejų inkstų kraujagyslių susiaurėjimas);
- blužnies kraujotakos problemos;
- kepenų pažeidimas, gelta (simptomams priskiriama: odos ir akių pageltonavimas);
- galvos skausmas, sumišimas, traukuliai ir regėjimo praradimas, kurie gali būti smegenų būklės, žinomos kaip užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas (ULES), simptomai.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- skausmingi raudoni gumbai, odos skausmas, odos paraudimas (po oda esančio riebalinio audinio uždegimas).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- hepatito B infekcijos atsinaujinimas (reaktyvacija), jeigu praeityje jums buvo diagnozuotas hepatitas B (kepenų infekcija);
- nerimą keliantis odos išbėrimas, kartu su pūslelėmis ar odos lupimusi ir išplintantis po visą kūną, kartu su nuovargio pojūčiu. Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu Jums atsirado šių simptomų;
- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Iclusig

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Iclusig sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ponatinibas.
Kiekvienoje 15 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg ponatinibo (ponatinibo hidrochlorido pavidalu).
Kiekvienoje 30 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg ponatinibo (ponatinibo hidrochlorido pavidalu).
Kiekvienoje 45 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg ponatinibo (ponatinibo hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, karboksietilkrakmolo natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, talkas, makrogolis 4000, polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E 171). Žr. 2 skyriuje „Iclusig sudėtyje yra laktozės“.

Iclusig išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

Iclusig 30 mg plėvele dengtos tabletės yra apytiksliai 8 mm skersmens, kurių vienoje pusėje įspausta žyma „C7“.

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

Iclusig tiekiamas plastikiniuose buteliukuose, kurių kiekviename yra po molekulinį sietų sausiklį. Buteliukai yra supakuoti į kartonines dėžutes.

Iclusig 15 mg buteliukuose yra 30, 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių.

Iclusig 30 mg buteliukuose yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Iclusig 45 mg buteliukuose yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

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

Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.