

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Iclusig 15 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg ponatiniba (v obliki klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Bela, bikonveksna, okrogla filmsko obložena tableta s približno 6 mm premera, z vtisnjeno oznako "A5" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Iclusig je indicirano pri odraslih bolnikih

- s kronično mieloidno levkemijo (KML) v kronični fazi, pospešeni fazi ali blastni fazi, ki so odporni na dasatinib ali nilotinib; ki ne prenašajo dasatiniba ali nilotiniba in pri katerih nadaljnje zdravljenje z imatinibom ni klinično ustrezno; ali ki imajo mutacijo T315I
- z akutno limfoblastno levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ ALL), ki so odporni na dasatinib in pri katerih nadaljnje zdravljenje z imatinibom ni klinično ustrezno; ali ki imajo mutacijo T315I.

Pred začetkom zdravljenja glejte poglavje 4.2 Ocena kardiovaskularnega statusa in 4.4 Situacije, v katerih je treba razmisliti o alternativnem zdravljenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo mora uvesti zdravnik z izkušnjami v diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov z levkemijo. Med zdravljenjem se lahko bolniku nudi hematološka podpora v obliki transfuzije trombocitov in hematopoetskega rastnega faktorja, če je to klinično indicirano.

Pred začetkom zdravljenja s ponatinibom je treba oceniti kardiovaskularni status bolnika, vključno z anamnezo in telesnim pregledom, in aktivno obravnavati kardiovaskularne dejavnike tveganja. Kardiovaskularni status je treba še naprej spremljati in med zdravljenjem s ponatinibom optimizirati zdravljenje z zdravili in podporno zdravljenje stanj, ki prispevajo h kardiovaskularnim tveganjem.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek ponatiniba je 45 mg enkrat na dan. Za standardni odmerek 45 mg enkrat na dan je na voljo 45 mg filmsko obložena tableta. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler se pri bolniku ne pokažejo znaki napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Pri bolnikih je treba spremljati njihov odgovor v skladu s standardnimi kliničnimi smernicami.

Če v 3 mesecih (90 dneh) ni celovitega hematološkega odgovora, je treba razmisliti o ukinitvi ponatiniba.

Tveganje žilnih okluzivnih dogodkov je verjetno povezano z odmerkom. Pri bolnikih s kronično fazo s KML v kronični fazi (KF), ki so dosegli bistven citogenetski odgovor, ni dovolj podatkov za formalna priporočila o zmanjšanju odmerka (v odsotnosti neželenega učinka). Če se razmišlja o zmanjšanju odmerka, je treba pri oceni koristi in tveganj za posameznika upoštevati naslednje dejavnike: kardiovaskularno tveganje, neželene učinke zdravljenja s ponatinibom, čas do citogenetskega odgovora in ravni transkriptov BCR-ABL (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Če se odmerek zmanjša, se priporoča skrbno spremljanje odgovora.

Obravnavanje toksičnosti:

Pri obravnavi hematoloških in nehematoloških toksičnosti je treba razmisliti o prilagoditvi ali prekinitvi odmerjanja. V primeru hudih neželenih učinkov je treba z zdravljenjem začasno prenehati.

Pri bolnikih, pri katerih neželeni učinki izzvenijo ali se njihova resnost zmanjša, se lahko zdravljenje z zdravilom Iclusig nadaljuje in če je klinično ustrezno, se lahko odmerek stopnjuje nazaj do dnevnega odmerka, doseženega pred neželenim učinkom.

Za odmerek 30 mg ali 15 mg enkrat na dan so na voljo 15 mg filmsko obložene tablete.

Mielosupresija

Prilagajanje odmerka v primeru nevtropenije ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) ali trombocitopenije (trombociti $< 50 \times 10^9/l$), ki nista povezani z levkemijo, je povzeto v preglednici 1.

Preglednica 1 Prilagajanje odmerka zaradi mielosupresije

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ ali trombociti $< 50 \times 10^9/l$	Prvi pojav: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$ začnite z odmerkom 45 mg
	Drugi pojav: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$ začnite z odmerkom 30 mg
	Tretji pojav: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$ začnite z odmerkom 15 mg
*ANC = absolutno število nevtrofilcev	

Žilna okluzija

Zdravljenje z zdravilom Iclusig je treba pri sumu, da se je pri bolniku razvil arterijski ali venski okluzivni dogodek, takoj prekiniti. Pri odločitvi o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Iclusig je treba upoštevati oceno koristi in tveganj (glejte poglavji 4.4 in 4.8), ko se dogodek razreši.

Hipertenzija lahko prispeva k tveganju arterijskih trombotičnih dogodkov. Zdravljenje z zdravilom Iclusig je treba začasno prekiniti, če hipertenzija ni pod zdravniškim nadzorom.

Pankreatitis

Priporočeno prilagajanje pri neželenih reakcijah, povezanih s trebušno slinavko, je povzeto v preglednici 2.

Preglednica 2 Prilagajanje odmerka pri pankreatitisu in zvišani ravni lipaze/amilaze

Pankreatitis 2. stopnje in/ali asimptomatsko zvišanje ravni lipaze/amilaze	Nadaljujte z enakim odmerkom zdravila Iclusig
Samo asimptomatsko zvišanje ravni lipaze/amilaze 3. ali 4. stopnje ($> 2,0 \times \text{IULN}^*$)	Pojav pri 45 mg: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na $\leq 1.$ stopnjo 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) začnite z odmerkom 30 mg Ponovni pojav pri 30 mg: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na $\leq 1.$ stopnjo 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) začnite z odmerkom 15 mg Ponovni pojavi pri 15 mg: • Razmislite o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Iclusig
Pankreatitis 3. stopnje	Pojav pri 45 mg: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na $< 2.$ stopnjo začnite z odmerkom 30 mg Ponovni pojav pri 30 mg: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na $< 2.$ stopnjo začnite z odmerkom 15 mg Ponovni pojavi pri 15 mg: • Razmislite o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Iclusig
Pankreatitis 4. stopnje	Ukinite zdravljenje z zdravilom Iclusig
*IULN = zgornja meja normalnih vrednosti, specifična za ustanovo (<i>institutional upper limit of normal</i>)	

Starejši bolniki

Med 449 bolniki v klinični študiji z zdravilom Iclusig jih je bilo 155 (35 %) starih ≥ 65 let. V primerjavi z bolniki, starimi < 65 let, je verjetnost neželenih učinkov pri starejših bolnikih večja.

Okvara jeter

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter lahko prejemajo priporočeni začetni odmerek. Pri dajanju zdravila Iclusig bolnikom s hudo okvaro jeter se priporoča previdnost (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice ni glavna pot izločanja ponatiniba. Zdravila Iclusig niso preučevali pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Bolniki z ocenjenim očistkom kreatinina ≥ 50 ml/min lahko varno dobivajo zdravilo Iclusig brez prilagajanja odmerka. Pri dajanju zdravila Iclusig bolnikom z ocenjenim očistkom kreatinina < 50 ml/min ali ledvično boleznijo v zadnjem stadiju se priporoča previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Iclusig pri bolnikih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete je treba pogoltiti cele. Bolniki tablet ne smejo drobiti ali raztapljati. Zdravilo Iclusig se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Bolnikom je treba svetovati, naj posode s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne pogoltnejo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pomembne neželene reakcije

Mielosupresija

Zdravilo Iclusig je povezano s hudo (3. ali 4. stopnje po Poenoteni kriterijih za neželene učinke Nacionalnega inštituta za raka) trombocitopenijo, nevtropenijo in anemijo. Pogostnost teh dogodkov je večja pri bolnikih s KLM v pospešeni fazi (AP-KML) ali KLM v blastni fazi (BP-KML)/Ph+ ALL, kot pri bolnikih s KML v kronični fazi (CP-KML). Prve 3 mesece je treba vsaka 2 tedna opraviti pregled celotne krvne slike, nato pa mesečno ali kot je klinično indicirano. Mielosupresija je bila načeloma reverzibilna in so jo obvladali z začasnim prenehanjem uporabe zdravila Iclusig ali zmanjšanjem odmerka (glejte poglavje 4.2).

Žilna okluzija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Iclusig, so se pojavili arterijska in venska tromboza in okluzija, vključno s smrtnim miokardnim infarktom, možgansko kapjo, stenozo velikih arterijskih žil v možganih, hudo periferno žilno boleznijo in potrebo po nujnem postopku revaskularizacije. Ta dogodek se je pojavil pri bolnikih z dejavniki kardiovaskularnega tveganja in brez njih, vključno z bolniki, starimi 50 let ali manj. Neželeni dogodki žilne okluzije so bili pogostejši pri starejših bolnikih in pri bolnikih z ishemijsko, hipertenzijo, sladkorno boleznijo ali hiperlipidemijo v anamnezi.

Tveganje žilnih okluzivnih dogodkov je verjetno povezano z odmerkom (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

V preskušanju 2. faze so se arterijski in venski okluzivni neželeni učinki pojavili pri 23 % bolnikov (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem). Pri nekaterih bolnikih so se pojavili dogodki več kot ene vrste. Arterijski kardiovaskularni, cerebrovaskularni in periferni vaskularni okluzivni neželeni dogodki (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavili pri 9,6 %, 7,3 % oz. 6,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Iclusig. Venske okluzivne reakcije (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavile pri 5,0 % bolnikov.

V preskušanjih 2. faze so se resni arterijski in venski okluzivni neželeni učinki pojavili pri 18 % bolnikov (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem). Resni arterijski kardiovaskularni, cerebrovaskularni in periferni vaskularni okluzivni neželeni dogodki (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavili pri 6,7 %, 5,6 % oz. 5,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Iclusig. Resne venske okluzivne reakcije (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavile pri 4,5 % bolnikov (glejte poglavje 4.8).

Zdravila Iclusig se ne sme uporabljati pri bolnikih z miokardnim infarktom, predhodno revaskularizacijo ali možgansko kapjo v anamnezi, razen če so možne koristi zdravljenja večje od možnih tveganj (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri teh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja s ponatinibom razmisliti tudi o alternativnih možnostih zdravljenja.

Pred začetkom zdravljenja s ponatinibom je treba oceniti kardiovaskularni status bolnika, vključno z anamnezo in telesnim pregledom, in aktivno obravnavati kardiovaskularne dejavnike tveganja. Kardiovaskularni status je treba še naprej spremljati in med zdravljenjem s ponatinibom optimizirati zdravljenje z zdravili in podporno zdravljenje stanj, ki prispevajo h kardiovaskularnim tveganjem.

Spremljati je treba znake tromboembolije in žilne okluzije in zdravljenje z zdravilom Iclusig takoj prekiniti, če se pojavi žilna okluzija. Pri odločitvi o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Iclusig je treba upoštevati oceno koristi in tveganj (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Hipertenzija lahko prispeva k tveganju arterijskih trombotičnih dogodkov. Med zdravljenjem z zdravilom Iclusig je treba ob vsakem obisku zdravnika spremljati krvni tlak in zdraviti hipertenzijo, da se vrne na normalno raven. Zdravljenje z zdravilom Iclusig je treba začasno prekiniti, če hipertenzija ni pod zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Iclusig, se je pojavila z zdravljenjem povezana hipertenzija. Za hipertenzijo, povezano z zmedenostjo, glavobolom, bolečinami v prsih ali zasoplostjo, bo morda potrebna nujna klinična intervencija.

Kongestivno srčno popuščanje

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Iclusig, se je pojavilo smrtno in resno srčno popuščanje ali disfunkcija levega prekata, vključno z dogodki, povezanimi s predhodnimi vaskularnimi okluzivnimi dogodki. Bolnike je treba spremljati za znake ali simptome, ki kažejo na srčno popuščanje, in jih zdraviti, kot je klinično ustrezno, vključno s prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Iclusig. Pri bolnikih, pri katerih se razvije resno srčno popuščanje, je treba razmisliti o ukinitvi ponatiniba (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pankreatitis in serumska lipaza

Zdravilo Iclusig je povezano s pankreatitisom. Pogostnost pankreatitisa je večja prva 2 meseca uporabe. Prva 2 meseca vsaka 2 tedna preverjajte serumsko lipazo, nato pa periodično. Morda bo treba odmerek prekiniti ali zmanjšati. Če zvišanje ravni lipaz spremljajo abdominalni simptomi, je treba z uporabo zdravila Iclusig prenehati in preveriti, ali ima bolnik pankreatitis (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s pankreatitisom ali zlorabo alkohola v anamnezi se priporoča previdnost. Bolnike s hudo ali zelo hudo hipertrigliceridemijo je treba ustrezno obravnavati, da se zmanjša tveganje pankreatitisa.

Nenormalnosti delovanja jeter

Zdravilo Iclusig lahko zviša ravni ALT, AST, bilirubina in alkalne fosfataze. Teste delovanja jeter je treba opraviti pred uvedbo zdravljenja in nato periodično, kot je klinično indicirano.

Krvavitve

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Iclusig, so se pojavile resne krvavitve in hemoragije, vključno s smrtnimi. Incidenca resnih krvavitvev je bila večja pri bolnikih z AP-KML, BP-KML in Ph+ ALL. Cerebralna krvavitev in gastrointestinalna krvavitev sta bili najpogostejše poročani resni krvavitvi. Največ krvavitvev, vendar ne vse, se je pojavilo pri bolnikih s trombocitopenijo 3./4. stopnje. Pri resni ali hudi krvavitvi je treba zdravljenje z zdravilom Iclusig prekiniti in bolnika oceniti.

Medsebojno delovanje z zdravili

Pri sočasni uporabi zdravila Iclusig in zmernimi in močnimi zaviralci CYP3A ter zmernimi in močnimi induktorji CYP3A je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi ponatiniba z zdravili proti strjevanju je pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za krvavitve, potrebna previdnost (glejte "Mielosupresija" in "Krvavitve"). Formalnih študij s ponatinibom in zdravili proti strjevanju krvi niso opravili.

Podaljšanje intervala QT

Možnost za podaljšanje intervala QT zdravila Iclusig so ocenili pri 39 bolnikih z levkemijo, pri čemer niso opazili pomembnega podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 5.1). Vendar pa celovitih študij v zvezi z intervalom QT niso izvajali, zato klinično pomembnih učinkov na interval QT ni mogoče izključiti.

Posebne skupine

Okvara jeter

Bolniki z okvaro jeter lahko prejemajo priporočeni začetni odmere. Pri dajanju zdravila Iclusig bolnikom s hudo okvaro jeter se priporoča previdnost (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Previdnost se priporoča pri dajanju zdravila Iclusig bolnikom z ocenjenim očistkom kreatinina < 50 ml/min ali ledvično boleznijo v zadnjem stadiju (glejte poglavje 4.2).

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redkimi dednimi težavami neprenašanja galaktoze, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali slabo absorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Snovi, ki lahko povečajo koncentracijo ponatiniba v serumu

Zaviralci CYP3A

Ponatinib se presnavlja z encimom CYP3A4.

Sočasna uporaba enega 15 mg peroralnega odmerka zdravila Iclusig v prisotnosti ketokonazola (400 mg na dan), močnega zaviralca CYP3A, je povzročila blago zvišanje sistemske izpostavljenosti ponatinibu, z vrednostma $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} , ki sta bili za 78 % oz. 47 % višji kot pri dajanju samega ponatiniba.

Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, kot so klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol in sok grenivke, je potrebna previdnost, razmisliti pa je treba tudi o zmanjšanju začetnega odmerka zdravila Iclusig na 30 mg,

Snovi, ki lahko zmanjšajo koncentracijo ponatiniba v serumu

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba enega 45-mg odmerka zdravila Iclusig v prisotnosti rifampina (600 mg na dan), močnega induktorja CYP3A, 19 zdravim prostovoljcem, je zmanjšala vrednost $AUC_{0-\infty}$ ponatiniba za 62 % in C_{max} za 42 %, v primerjavi z dajanjem ponatiniba samega.

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, kot so karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin in šentjanževka s ponatinibom se je treba izogniti in poiskati alternative induktorju CYP3A4, razen če so koristi večje od možnega tveganja za premajhno izpostavljenost ponatinibu.

Snovi, ki jim lahko ponatinib spremeni koncentracije v serumu

Substrati prenašalcev

Ponatinib je *in vitro* zaviralec P-gp in BCRP. Zato lahko ponatinib zviša koncentracije sočasno uporabljenih substratov P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin) ali BCRP (npr. metotreksat, rosuvastatin, sulfasalazin) v plazmi in poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Pri dajanju ponatiniba s temi zdravili se priporoča skrbno klinično spremljanje.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi, ki se zdravijo z zdravilom Iclusig, je treba svetovati, da naj v času zdravljenja z zdravilom Iclusig ne zanosijo, moškim pa, da naj v času zdravljenja z zdravilom Iclusig ne zaplodijo otroka. Med zdravljenjem je treba uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Ni znano, ali ponatinib vpliva na učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov. Uporabljati je treba alternativno ali dodatno metodo kontracepcije.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Iclusig pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Iclusig je dovoljeno med nosečnostjo uporabljati le, če je to nujno potrebno. Če se zdravilo uporablja med nosečnostjo, je treba bolnico obvestiti o možnem tveganju za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Iclusig izloča v materino mleko pri človeku. Razpoložljivi farmakodinamični in toksikološki podatki ne morejo izključiti možnega izločanja v materino mleko. Z dojenjem je treba med zdravljenjem z zdravilom Iclusig prenehati.

Plodnost

Učinek zdravila Iclusig na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Iclusig ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Z zdravilom Iclusig so povezani neželeni učinki, kot so letargija, omotica in zamegljen vid. Zato je pri vožnji ali upravljanju strojev potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželene učinke, opisane v tem poglavju, so opredelili v odprtem, mednarodnem, multicentričnem preskušanju z eno skupino s 449 bolniki s KML in Ph+ ALL, ki se na predhodno zdravljenje s TKI niso odzivali ali ga niso prenašali, vključno s tistimi z mutacijo BCR-ABL T315I. Vsi bolniki so prejeli 45 mg zdravila Iclusig enkrat na dan. Prilagoditev odmerka na 30 mg enkrat na dan ali 15 mg enkrat na dan je bila dovoljena v primeru obravnave toksičnosti zaradi zdravljenja. V času poročanja so vse trenutne bolnike spremljali vsaj 27 mesecev. Mediana trajanja zdravljenja z zdravilom Iclusig je bila 866 dni pri bolnikih s CP-KML, 590 dni pri bolnikih z AP-KML in 86 dni pri bolnikih z BP-KML/Ph+ ALL. Mediana intenzivnost odmerka je bila 36 mg ali 80 % pričakovanega 45 mg odmerka.

Najpogostejši resni neželeni učinki >1 % (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so bili pankreatitis (5,6 %), pireksija (4,2 %), bolečine v trebuhu (4,0 %), miokardni infarkt (3,6 %), atrijska fibrilacija (3,3 %), anemija (3,3 %), znižanje števila trombocitov (3,1 %), febrilna nevtropenija (2,9 %), srčno popuščanje (2,0 %), zvišanje lipaze (1,8 %), dispneja (1,6 %), driska (1,6 %), znižanje števila nevtrofilcev (1,3 %), pancitopenija (1,3 %) in perikardni izliv (1,3 %).

Resni arterijski kardiovaskularni, cerebrovaskularni in periferni vaskularni okluzivni neželeni dogodki (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavili pri 6,7 %, 5,6 % oz. 5,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Iclusig. Resne venske okluzivne reakcije (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavile pri 4,5 % bolnikov.

Na splošno so bili najpogostejši neželeni učinki (≥ 20 %) zmanjšanje števila trombocitov, izpuščaj, suha koža in bolečine v trebuhu.

Arterijski kardiovaskularni, cerebrovaskularni in periferni vaskularni okluzivni neželeni dogodki (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavili pri 9,6 %, 7,3 % oz. 6,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Iclusig. Venske okluzivne reakcije (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavile pri 5 % bolnikov. Splošni arterijski in venski okluzivni neželeni dogodki so se pojavili pri 23 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Iclusig v preskušanju 2. faze, pri čemer so se resni neželeni učinki pojavili pri 18 % bolnikov. Pri nekaterih bolnikih so se pojavili dogodki več kot ene vrste.

Stopnje pojavnosti neželenih učinkov zaradi zdravljenja, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, so bile 14 % za CP-KML, 7 % za AP-KML in 4 % za BP-KML/Ph+ ALL.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali za vse bolnike s KML in Ph+ ALL, so predstavljeni v preglednici 3. Kategorije pogostnosti so zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost

(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3 Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih s KML in Ph+ ALL – pogostnost incidenc glede na poročila o dogodkih

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal
	pogosti	pljučnica, sepsa, folikulitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija, zmanjšanje števila trombocitov, zmanjšanje števila nevtrofilcev
	pogosti	pancitopenija, febrilna nevtropenija, zmanjšanje števila levkocitov
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit
	pogosti	dehidracija, zastajanje tekočine, hipokalcemija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipofosfatemija, hipertrigliceridemija, hipokaliemija, zmanjšanje telesne mase
	občasni	sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol, omotica
	pogosti	cerebrovaskularni dogodek, cerebralni infarkt, periferna nevropatija, letargija, migrena, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, prehodni ishemični napad
	občasni	cerebralna arterijska stenoza
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid, suhe oči, periorbitalni edem, edem veke
	občasni	tromboza mrežnične vene, okluzija mrežnične vene, okluzija mrežnične arterije, okvara vida
Srčne bolezni	pogosti	srčno popuščanje, miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, bolezen koronarnih arterij, angina pectoris, perikardni izliv, atrijska fibrilacija, zmanjšanje iztisnega deleža
	občasni	miokardna ishemija, akutni koronarni sindrom, kardialno nelagodje, ishemična kardiomiopatija, spazem koronarnih arterij, disfunkcija levega prekata, atrijska undulacija
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipertenzija
	pogosti	periferna arterijska okluzivna bolezen, periferna ishemija, stenoza periferne arterije, intermitentna klavdikacija, globoka venska tromboza, vročinski oblivi, zariplot
	občasni	slaba periferna cirkulacija, vranični infarkt, venska embolija, venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	dispneja, kašelj
	pogosti	pljučna embolija, plevralni izliv, epistaksa, disfonija, pljučna hipertenzija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, driska, bruhanje, zaprtje, navzea, zvišanje ravni lipaz
	pogosti	pankreatitis, zvišanje amilaz v krvi, gastroezofagealna refluksna bolezen, stomatitis, dispepsija, trebušna distenzija, nelagodje v trebuhu, suha usta
	občasni	krvavitev v želodcu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišanje ravni alanin aminotransferaze, zvišanje ravni aspartat-aminotransferaze
	pogosti	zvišanje ravni bilirubina v krvi, zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi, zvišanje ravni gama-glutamyltransferaze
	občasni	hepatotoksičnost, zlatenica
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj, suha koža
	pogosti	pruritični izpuščaj, ekfoliativni izpuščaj, eritem, alopecija, pruritis, ekfoliacija kože, nočno potenje, hiperhidroza, petehija, ekhimoza, boleča koža, ekfoliativni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	bolečine v kosteh, artralgiya, mialgiya, bolečine v okončinah, bolečine v hrbtu, mišični krči
	pogosti	mišično-skeletne bolečine, bolečine v vratu, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost, astenija, periferni edem, pireksija, bolečine
	pogosti	mrzlica, gripi podobna bolezen, nekardiogena bolečina v prsnem košu, tipljiv vozlič, obrazni edem

Opis izbranih neželenih učinkov

Žilna okluzija (glejte poglavji 4.2 in 4.4)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Iclusig, se je pojavila resna žilna okluzija, vključno s kardiovaskularnimi, cerebrovaskularnimi in perifernimi žilnimi dogodki in venskimi trombotičnimi dogodki. Dogodki so se pojavili pri bolnikih z dejavniki kardiovaskularnega tveganja in brez njih, vključno z bolniki, starimi 50 let ali manj. Neželeni dogodki žilne okluzije so bili pogostejši pri starejših bolnikih in pri bolnikih z ishemijsko, hipertenzijo, sladkorno boleznijo ali hiperlipidemijo v anamnezi.

Mielosupresija

Pri vseh skupinah bolnikov so pogosto poročali o mielosupresiji. Pogostnost trombocitopenije, nevtropenije in anemije 3. ali 4. stopnje je bila pogostejša pri bolnikih z AP-KML in BP-KML/Ph+ ALL, kot pri bolnikih s CP-KML (glejte preglednico 4). O mielosupresiji so poročali pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi laboratorijskimi vrednostmi, pa tudi pri bolnikih z obstoječimi laboratorijskimi nenormalnostmi.

Ukinitev zdravljenja zaradi mielosupresije je bila redka (trombocitopenija 4,5 %, nevtropenija in anemija po < 1 %).

Preglednica 4 Incidenca klinično pomembnih laboratorijskih nenormalnosti 3./4. stopnje* pri $\geq 2\%$ bolnikov v vsaki skupini bolezni

Laboratorijski test	Vsi bolniki (N = 449) (%)	CP-KML (N = 270) (%)	AP-KML (N = 85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
Hematologija				
Trombocitopenija (zmanjšanje števila trombocitov)	40	35	49	46
Nevtropenija (zmanjšanje ANC)	34	23	52	52
Levkopenija (zmanjšanje števila levkocitov)	25	12	37	53
Anemija (znižana raven Hgb)	20	8	31	46
Limfopenija	17	10	25	28
Biokemija				
Zvišana raven lipaze	13	12	13	14
Znižana raven fosforja	9	9	12	9
Zvišana raven glukoze	7	7	12	1
Zvišana raven ALT	6	4	8	7
Znižana raven natrija	5	5	6	2
Zvišana raven AST	4	3	6	3
Zvišana raven kalija	2	2	1	3
Zvišana raven alkalne fosfataze	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Znižana raven kalija	2	<1	5	2
Zvišana raven amilaze	3	3	2	3
Znižana raven kalcija	1	<1	2	1
ALT = alanin aminotransferaza, ANC = absolutno število nevtrofilcev, AST = aspartat aminotransferaza, Hgb = hemoglobin. *Poročilo v skladu s Poenotenimi kriteriji za neželene učinke Nacionalnega inštituta za raka, različica 4.0.				

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih preskušanj poročajo o izoliranih poročilih nenamernega prevelikega odmerjanja. Enkratni odmerki 165 mg in ocenjen odmerek 540 mg pri dveh bolnikih niso povzročili klinično pomembnih neželenih učinkov. Večkratni odmerki po 90 mg na dan v obdobju 12 dni so pri bolnikih povzročili pljučnico, sistemski vnetni odziv, atrijsko fibrilacijo in asimptomatski, zmerni perikardni izliv. Zdravljenje je bilo prekinjeno, zdravilo Iclusig pa je bilo ponovno uvedeno z odmerkom 45 mg enkrat na dan, ko je dogodek izzvenel. V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Iclusig je treba bolnika opazovati in mu nuditi ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01XE24

Ponatinib je močan zaviralec pan-BCR-ABL s strukturnimi elementi, vključno s trojno vezjo ogljik-ogljik, ki omogočajo visoko afiniteto vezave na nativni BCR-ABL in mutirane oblike kinaze ABL. Ponatinib zavira aktivnost tirozin-kinaze ABL in mutanta ABL T315I z vrednostmi IC₅₀ 0,4 oz. 2,0 nM. V celičnih testih je ponatinib premagal odpornost na imatinib, dasatinib in nilotinib, pri kateri posredujejo mutacije domene kinaze BCR-ABL. V predkliničnih študijah mutagenosti je bilo 40 nM določenih kot koncentracija ponatiniba, ki zadošča za zaviranje viabilnosti celic, ki izražajo vse testirane mutante BCR-ABL, za > 50 % (vključno s T315I) in zatrtje pojava mutiranih klonov. V pospešenem celičnem testu mutagenosti niso opazili mutacij BCR-ABL, ki bi lahko povzročile odpornost na 40 nM ponatiniba. Ponatinib je povzročil krčenje tumorja in podaljšano preživetje pri miših s tumorji, ki so izražali nativen BCR-ABL ali BCR-ABL z mutacijo T315I. Pri odmerkih 30 mg ali več je koncentracija ponatiniba v stanju dinamičnega ravnovesja običajno presegla 21 ng/ml (40 nM). Pri odmerkih 15 mg ali več se je pri 32 od 34 bolnikov (94 %) pokazalo $\geq$ 50 % zmanjšanje fosforilacije encima CRKL, biomarkerja zaviranja BCR-ABL, v periferni krvi mononuklearnih celic. Ponatinib zavira aktivnost drugih klinično pomembnih kinaz z vrednostmi IC₅₀ pod 20 nM in je pokazal celično aktivnost proti RET, FLT3 in KIT ter članom družin kinaz FGFR, PDGFR in VEGFR.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila Iclusig pri bolnikih s KML in Ph+ ALL, ki so bili na predhodno zdravljenje z zaviralci tirozin-kinaze (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) odporni ali ga niso prenašali, so ocenili v odprtem, mednarodnem multicentričnem preskušanju z eno skupino. Vsi bolniki so dobivali 45 mg zdravila Iclusig enkrat na dan z možnostjo zmanjševanja odmerka in prekinitvijo odmerjanja, ki ji je sledila ponovna uvedba odmerjanja in povečevanje odmerka. Bolnike so dodelili v eno od šestih kohort na podlagi faze bolezni (CP-KML; AP-KML ali BP-KML/Ph+ ALL), odpornost ali neprenašanje (O/N) dasatiniba ali nilotiniba in prisotnost mutacije T315I. Preskušanje še poteka.

Odpornost pri CP-KML je bila opredeljena kot nedoseganje celovitega hematološkega odgovora (po 3 mesecih), manjši citogenetski odgovor (po 6 mesecih) ali bistven citogenetski odgovor (po 12 mesecih) med uporabo dasatiniba ali nilotiniba. Bolniki s CP-KML z izgubo odgovora, z razvojem mutacije domene kinaze v odsotnosti celovitega citogenetskega odgovora ali z napredovanjem do AP-KML ali BP-KML kadar koli v času prejemanja dasatiniba ali nilotiniba so bili prav tako obravnavani kot odporni. Odpornost pri AP-KML in BP-KML/Ph+ ALL je bila opredeljena kot nezmožnost doseganja bodisi bistvenega hematološkega odgovora (AP-KML po 3 mesecih, BP-KML/Ph+ ALL po 1 mesecu), izguba bistvenega hematološkega odgovora (kadar koli) ali razvoj mutacije domene kinaze v odsotnosti bistvenega hematološkega odgovora med prejemanjem dasatiniba ali nilotiniba.

Neprenašanje so opredelili kot prekinitve uporabe dasatiniba ali nilotiniba zaradi toksičnosti kljub optimalni obravnavi, v odsotnosti celovitega citogenetskega odgovora pri bolnikih CP KML ali bistvenega hematološkega odgovora pri bolnikih z AP KML, BP KML ali Ph+ ALL.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti pri bolnikih s CP-CML je bil bistven citogenetski odgovor (MCyR, *major cytogenetic response*), ki je vključeval celovit (CCyR, *complete cytogenetic response*) ali delni citogenetski odgovor (PCyR, *partial cytogenetic response*). Sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti pri bolnikih s CP-KML je bil celovit hematološki odgovor (CHR, *complete haematological response*) in bistven molekularni odgovor (MMR, *major molecular response*).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti pri bolnikih z AP-KML in BP-KML/Ph+ ALL je bil bistven hematološki odgovor (MaHR, *major haematological response*), opredeljen kot bodisi celovit hematološki odgovor (CHR, *complete haematological response*) ali odsotnost dokazov o levkemiji (NEL, *no evidence of leukaemia*). Sekundarna opazovana dogodka učinkovitosti pri bolnikih z AP-KML in BP-KML/Ph+ ALL sta bila MCyR in MMR.

Za vse bolnike so dodatni opazovani dogodki učinkovitosti vključevali: potrjen MCyR, čas do odgovora, trajanje odgovora, preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje.

V preskušanje je bilo vključenih 449 bolnikov, med katerimi jih je bilo 444 primernih za analizo: 267 bolnikov s CP-KML (kohorta O/N: n = 203, kohorta T315I: n = 64), 83 bolnikov z AP-KML

(kohorta O/N: n = 65, kohorta T315I: n = 18), 62 bolnikov z BP-KML (kohorta O/N: n = 38, kohorta T315I: n = 24) in 32 bolnikov s Ph+ ALL (kohorta O/N: n = 10, kohorta T315I: n = 22). Prejšnji ali boljši MCyR (MCyR, MMR ali CMR) na dasatinib ali nilotinib je bil dosežen pri le 26 % bolnikov s CP-KML in prejšnji ali boljši MaHR (MaHR, MCyR, MMR ali CMR) je bil dosežen pri le 21 % bolnikov z AP-KML in 24 % z BP-KML/Ph+ALL. Izhodiščne demografske značilnosti so opisane spodaj v preglednici 5.

Preglednica 5 Demografske značilnosti in značilnosti bolezni

Značilnosti bolnikov ob vstopu	Skupno število populacije za varnost N = 449
Starost	
Mediana, leta (razpon)	59 (18–94)
Spol, n (%)	
Moški	238 (53%)
Rasa, n (%)	
Azijci	59 (13 %)
Črnci/afriški Američani	25 (6 %)
Belci	352 (78 %)
Drugo	13 (3 %)
Status zmogljivosti po ECOG, n (%)	
ECOG = 0 ali 1	414 (92 %)
Zgodovina bolezni	
Mediana časa od diagnoze do prvega odmerka, leta (razpon)	6,09 (0,33–28,47)
Odpornost na predhodno zdravljenje s TKI*, n (%)	374 (88 %)
Predhodno zdravljenje s TKI – število režimov, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥3	262 (58 %)
Mutacija BCR-ABL, odkrita ob vstopu, n (%)	
Brez	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥2	54 (12 %)
* od 427 bolnikov, ki so prejeli predhodno zdravljenje s TKI z dasatinibom ali nilotinibom	

Skupaj je imelo 55 % bolnikov eno ali več mutacij domene kinaze BCR-ABL ob vstopu, pri čemer so bile najpogostejše: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) in E359V (4 %). Pri 67 % bolnikov s CP-KML v kohorti O/N ob vstopu v študijo niso odkrili mutacij.

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 6, 7 in 8.

Preglednica 6 Učinkovitost zdravila Iclusig pri bolnikih s kronično fazo KML, ki so na zdravljenje odporni ali ga ne prenašajo

	Skupaj (N = 267)	Odporni ali ne prenašajo	
		O/N kohorta (N = 203)	T315I kohorta (N = 64)
Citogenetski odgovor			
Bistven(MCyR) ^a % (95-% IZ)	54 % (48–60)	49 % (42–56)	70 % (58–81)
Celovit (CCyR) % (95-% IZ)	44 % (38–50)	37 % (31–44)	66 % (53–77)
Bistven molekularni odgovor ^b % (95-% IZ)	30 % (24–36)	23 % (18–30)	50 % (37–63)
^a Primarni opazovani dogodek za kohorte CP-KML je bil MCyR, kar združuje celovit (brez zaznavnih celic Ph+) in delni (1 % do 35 % celic Ph+) citogenetski odgovor. ^b Merjeno v periferni krvi. Opredeljeno kot $\leq 0,1$ % razmerje BCR-ABL glede na transkripte ABL na mednarodni lestvici (IS, <i>International Scale</i>) (tj. $\leq 0,1$ % BCR-ABL ^{IS} ; bolniki morajo imeti transkript b2a2/b3a2 (p210)), v periferni krvi, izmerjeno s pomočjo kvantitativne reakcije verižne polimerizacije reverzne transkriptaze (qRT PCR, <i>quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>).			

Bolniki s CP-KML, ki so se predhodno zdravili s TKI, so dosegali višje citogenetske, hematološke in molekularne odgovore. Med bolniki s CP-KML, predhodno zdravljenimi z enim, dvema ali tremi TKI, jih je med uporabo zdravila Iclusig MCyR doseglo 81 % (13/16) oz. 61 % (65/105) oz. 46 % (66/143).

Od bolnikov s CP-KML brez odkritij mutacij ob vstopu jih je 46 % (63/136) doseglo MCyR.

Za vsako mutacijo BCR-ABL, odkrito pri več kot enem bolniku s CP-KML ob vstopu, je bil po zdravljenju z zdravilom Iclusig dosežen MCyR.

Pri bolnikih s CP-KML, ki so dosegli MCyR, je bila mediana časa do MCyR 84 dni (razpon: 49 do 334 dni), pri bolnikih, ki so dosegli MMR, pa je bila mediana časa do MMR 167 dni (razpon: 55 do 421 dni). V času posodobljenega poročanja z minimalnim spremljanjem za vse trenutne bolnike 27 mesecev mediano trajanje MCyR in MMR še ni bilo doseženo. Na podlagi ocene Kaplan-Meier se projicira, da bo 87 % (95-% IZ: [78 %–92 %]) bolnikov s CP-KML (mediana trajanja zdravljenja: 866 dni), ki so dosegli MCyR in 66 % (95-% IZ: [55 %–75%]) bolnikov s CP-KML, ki so dosegli MMR, ohranilo odgovor še v 24. mesecu.

Preglednica 7 Učinkovitost zdravila Iclusig pri bolnikih s KML z napredovalo fazo, ki so na zdravljenje odporni ali ga ne prenašajo

	KML v pospešeni fazi			KML v blastni fazi		
	Skupaj (N = 83)	Odporni ali ne prenašajo		Skupaj (N = 62)	Odporni ali ne prenašajo	
		O/N kohorta (N = 65)	T315I kohorta (N = 18)		O/N kohorta (N = 38)	T315I kohorta (N = 24)
Stopnja hematološkega odgovora						
Bistven ^a (MaHR) % (95 % IZ)	58 % (47–69)	60 % (47–72)	50 % (26–74)	31 % (20–44)	32 % (18–49)	29 % (13–51)
Celovit ^b (CHR) % (95 % IZ)	47 % (36–58)	46 % (34–49)	50 % (26–74)	21 % (12–33)	24 % (11–40)	17 % (5–37)
Bistven citogenetski odgovor^c % (95 % IZ)	39 % (28–50)	34 % (23–47)	56 % (31–79)	23 % (13–35)	18 % (8–34)	29 % (13–51)
^a Primarni opazovani dogodek za kohorti AP-KML in BP-KML/Ph+ ALL je bil MaHR, ki združuje celovit hematološki odgovor in odsotnost dokazov o levkemiji. ^b CHR: levkociti $\leq$ ULN ustanove, ANC $\geq$ 1.000/mm ³ , trombociti $\geq$ 100.000/mm ³ , brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, blasti kostnega mozga $\leq$ 5 %, $<$ 5 % mielociti plus metamielociti v periferni krvi, bazofilci $<$ 5 % v periferni krvi, brez ekstramedularne vpletenosti (vključno brez hepatomegalije ali splenomegalije). ^c MCyR združuje celovite (brez zaznavnih celic Ph+) in delne (1 % do 35 % celic Ph+) citogenetske odgovore.						

Preglednica 8 Učinkovitost zdravila Iclusig pri bolnikih Ph+ ALL, ki so na zdravljenje odporni ali ga ne prenašajo

	Skupaj (N = 302)	Odporni ali ne prenašajo	
		O/N kohorta (N = 10)	T315I kohorta (N = 22)
Stopnja hematološkega odgovora			
Bistven ^a (MaHR) % (95-% IZ)	41 % (24–59)	50 % (19–81)	36 % (17–59)
Celovit ^b (CHR) % (95-% IZ)	34 % (19–53)	40 % (12–73)	32 % (14–55)
Bistven citogenetski odgovor^c % (95-% IZ)	47 % (29–65)	60 % (26–88)	41 % (21–64)
^a Primarni opazovani dogodek za kohorti AP-KML in BP-KML/Ph+ ALL je bil MaHR, ki združuje celovit hematološki odgovor in odsotnost dokazov o levkemiji. ^b CHR: levkociti $\leq$ ULN ustanove, ANC $\geq$ 1.000/mm ³ , trombociti $\geq$ 100.000/mm ³ , brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, blasti kostnega mozga $\leq$ 5 %, $<$ 5 % mielociti plus metamielociti v periferni krvi, bazofilci $<$ 5 % v periferni krvi, brez ekstramedularne vpletenosti (vključno brez hepatomegalije ali splenomegalije). ^c MCyR združuje celovite (brez zaznavnih celic Ph+) in delne (1 % do 35 % celic Ph+) citogenetske odgovore.			

Mediana časa do MaHR pri bolnikih z AP-KML, BP-KML in Ph+ ALL je bila 21 dni (razpon: 12 do 176 dni), 29 dni (razpon: 12 do 113 dni) oz. 20 dni (razpon: 11 do 168 dni). V času posodobljenega

poročanja z minimalnim spremljanjem za vse trenutne bolnike 27 mesecev je bila mediana trajanja MaHR za bolnike z AP-KML (mediana trajanja zdravljenja: 590 dni) ocenjena na 13,1 meseca (razpon: 1,2 do 35,8+ mesecev), za bolnike z BP-KML (mediana trajanja zdravljenja: 89 dni) na 6,1 meseca (razpon: 1,8 do 31,8+ mesecev) in za bolnike s Ph+ ALL (mediana trajanja zdravljenja: 81 dni) na 3,3 meseca (razpon: 1,8 do 13,0 mesecev).

Za vse bolnike v preskušanju 2. faze razmerje med intenzivnostjo odmerjanja in varnostjo kaže, da v razponu odmerkov od 15 do 45 mg enkrat na dan obstaja značilno povečanje neželenih učinkov stopnje ≥ 3 (srčno popuščanje, arterijska tromboza, hipertenzija, trombocitopenija, pankreatitis, nevtropenija, izpuščaji, povečanje vrednosti ALT, povečanje vrednosti AST, povečanje vrednosti lipaze, mielosupresija).

Analiza razmerja med intenzivnostjo odmerjanja in varnostjo v preskušanju 2. faze je pokazala, da je po prilagoditvi za sopspremenljivke celokupna intenzivnost odmerjanja značilno povezana z večjim tveganjem za vaskularno okluzijo z razmerjem obetov približno 1,6 za vsakih 15 mg povečanja. Rezultati analize logistične regresije podatkov za bolnike iz preskušanja 1. faze kažejo tudi na razmerje med sistemsko izpostavljenostjo (AUC) in pojavom arterijskim trombotskih dogodkov. Zato se pričakuje, da bo zmanjšanje odmerka zmanjšalo tveganje vaskularnih okluzivnih dogodkov, vendar je iz analize razvidno, da obstaja morda preneseni učinek iz večjih odmerkov, zato lahko traja do več mesecev, preden se zmanjšanje odmerjanja odrazi pri zmanjšanju tveganja. Drugi sopspremenljivki, ki kažeta na statistično značilno povezavo s pojavom vaskularnih okluzivnih dogodkov v tej analizi, sta anamneza ishemije in starost.

Zmanjšanje odmerka pri bolnikih CP-KML

V preskušanju 2. faze so po neželenih učinkih priporočali zmanjšanje odmerka; poleg tega so oktobra 2013 v tem preskušanju uvedli nova priporočila za prospektivno zmanjšanje odmerka za vse bolnike s CP-KML brez neželenih učinkov, s ciljem zmanjšati tveganje vaskularnih okluzivnih dogodkov.

Varnost

V preskušanju 2. faze je 87 bolnikov s CP-KML doseglo MCyR pri odmerku 45 mg, 45 bolnikov s CP-KML je doseglo MCyR po zmanjšanju odmerka na 30 mg, največkrat zaradi neželenih učinkov. Vaskularni okluzivni dogodki so se pojavili pri 44 od teh 132 bolnikov. Večina teh neželenih učinkov se je pojavila pri odmerku, ob katerem je bolnik dosegel MCyR; dogodki z zvišano telesno temperaturo so se pojavili po zmanjšanju odmerka.

Preglednica 9 Vaskularni okluzivni prvi neželeni učinki pri bolnikih s CP-KML, ki so dosegli MCyR pri 45 mg ali 30 mg (ekstrakcija podatkov 7. aprila 2014)

	Zadnji odmerek pri začetku prvega vaskularnega okluzivnega dogodka		
	45 mg	30 mg	15 mg
Dosežen MCyR pri 45 mg (N=87)	19	6	0
Dosežen MCyR pri 30 mg (N=45)	1	13	5

Učinkovitost

Preliminarni podatki iz preskušanja 2. faze so na voljo za vzdrževanje odgovora (MCyR in MMR) pri vseh bolnikih s CP-KML, pri katerih je bil odmerek zmanjšan zaradi katerega koli razloga. V preglednici 10 so prikazani ti podatki za bolnike, ki so dosegli MCyR in MMR pri 45 mg; podobni podatki so na voljo za bolnike, ki so dosegli MCyR in MMR pri 30 mg.

Večina bolnikov, pri katerih je bil odmerek zmanjšan, je odgovor ohranila (MCyR in MMR) za obdobje spremljanja, ki je trenutno na voljo. Pri večini bolnikov, katerim je bil odmerek končno zmanjšan na 15 mg, je bil odmerek za nekaj časa zmanjšan na 30 mg. Pri delu bolnikov se odmerek na podlagi individualne ocene koristi in tveganj ni zmanjšal.

Za formalna priporočila glede spreminjanja odmerkov v odsotnosti neželenega dogodka, kot strategijo za zmanjšanje tveganj, je potrebnih več podatkov o vzdrževanju odgovora (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Preglednica 10 Vzdrževanje odgovora pri bolnikih s CP-KML, ki so dosegli MCyR ali MMR pri odmerku 45 mg (ekstrakcija podatkov 7. aprila 2014)

	Dosežen MCyR pri 45 mg (N=87)		Dosežen MMR pri 45 mg (N=63)	
	Število bolnikov	Vzdrževan MCyR	Število bolnikov	Vzdrževan MMR
Brez zmanjšanja odmerka	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
Zmanjšanje odmerka le na 30 mg	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90-dnevno zmanjšanje pri 30 mg	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180-dnevno zmanjšanje pri 30 mg	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360-dnevno zmanjšanje pri 30 mg	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
Katero koli zmanjšanje odmerka na 15 mg	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90-dnevno zmanjšanje pri 15 mg	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180-dnevno zmanjšanje pri 15 mg	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360-dnevno zmanjšanje pri 15 mg	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Protilevkemična aktivnost zdravila Iclusig je bila ocenjena tudi v študiji 1. faze s povečevanjem odmerka, v katero je bilo vključenih 65 bolnikov s KML in Ph+ ALL; študija še poteka. Med 43 bolniki s CP-KML je 31 bolnikov s CP-KML doseglo MCyR z mediano trajanja spremljanja 25,3 mesece (razpon: 1,7 do 38,4 mesecev). V času poročanja je imelo MCyR 25 bolnikov s CP-KML (mediana trajanja MCyR ni bila dosežena).

Elektrofiziologija srca

Potencial zdravila Iclusig za podaljšanje intervala QT so ocenili pri 39 bolnikih z levkemijo, ki so prejeli 30 mg, 45 mg ali 60 mg zdravila Iclusig enkrat na dan. Za ovrednotenje učinka ponatiniba na interval QT so opravili po tri zaporedne EKG-meritve ob izhodišču in v stanju dinamičnega ravnovesja. V študiji niso ugotovili klinično pomembnih sprememb povprečnega intervala QTc (tj. > 20 ms) glede na izhodišče. Poleg tega farmakokinetični-farmakodinamični modeli ne kažejo na povezavo med izpostavljenostjo in učinkom, z ocenjeno povprečno spremembo QTcF za -6,4 ms (zgornji interval zaupanja -0,9 ms) pri C_{max} za skupino, ki je prejela 60 mg.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Iclusig za otroke od rojstva do 1 leta starosti s KML in Ph+ ALL. Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Iclusig za pediatrične bolnike od 1 leta do 18 leta starosti s KML in Ph+ ALL (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Najvišje koncentracije ponatiniba so opazili približno 4 ure po peroralni uporabi. V klinično pomembnem razponu odmerkov, ki so ga ocenili pri bolnikih (15 mg do 60 mg), je ponatinib pokazal zvišanja $C_{\max}$ in AUC, sorazmerna z odmerkom. Geometrično povprečje (CV %) $C_{\max}$ in $AUC_{(0-\tau)}$ izpostavljenosti, doseženo za ponatinib 45 mg na dan v stanju dinamičnega ravnovesja, je bilo 77 ng/ml (50 %) oz. 1296 ng•hr/ml (48 %). Po obroku z visoko ali nizko vsebnostjo maščob se plazemske izpostavljenosti ponatiniba ($C_{\max}$ in AUC) niso razlikovale od tistih na tešče. Zdravilo Iclusig se lahko daje s hrano ali brez nje. Sočasna uporaba zdravila Iclusig z močnimi zaviralci izločanja želodčne kisline je povzročila manjše zmanjšanje $C_{\max}$ ponatiniba in nobenega zmanjšanja $AUC_{0-\infty}$.

Porazdelitev

Ponatinib se *in vitro* močno veže (> 99 %) na beljakovine v plazmi. Razmerje ponatiniba v krvi/plazmi je 0,96. Sočasna uporaba ibuprofena, nifedipina, propranolola, salicilne kisline ali varfarina ne izpodrine ponatiniba. V dnevni odmerki 45 mg je geometrično povprečje (CV %) navideznega volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 110 l (94 %), kar kaže na to, da se ponatinib izčrpno porazdeli v ekstravaskularnem prostoru. Študije *in vitro* kažejo, da ponatinib ni substrat ali da je šibek substrat tako za P-gp in za beljakovino rezistence za raka dojke, BCRP. Ponatinib ni substrat za humana organska anionska prenašalska polipeptide OATP1B1 in OATP1B3 ter za organski kationski prenašalec OCT-1.

Biotransformacija

Ponatinib se z esterazami in/ali amidazami presnavlja v neaktivno karboksilno kislino, CYP3A4 pa ga presnovi v presnovek N-desmetil, ki je 4-krat manj aktiven kot ponatinib. Karboksilna kislina in presnovek N-desmetil predstavljata 58 % oz. 2 % ravni ponatiniba v obtoku.

V terapevtskih koncentracijah ponatinib *in vitro* ni zaviral OATP1B1 ali OATP1B3, OCT1 ali OCT2, organska anionska prenašalca OAT1 ali OAT3 ali črpalke žolčnih soli (BSEP, *bile salt export pump*). Zato ni verjetno, da bi se pojavilo klinično medsebojno delovanje med zdravili kot posledica zaviranja substratov teh prenašalcev, pri katerem posreduje ponatinib. Študije *in vitro* kažejo, da ni verjetno, da bi se pojavilo klinično medsebojno delovanje med zdravili kot posledica zaviranja presnove substratov za CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ali CYP2D6, pri kateri posreduje ponatinib.

Študija *in vitro* s človeškimi hepatociti kaže, da ni verjetno, da bi se pojavilo klinično medsebojno delovanje med zdravili kot posledica indukcije presnove substratov za CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A, pri kateri posreduje ponatinib.

Izločanje

Po enkratnem in večkratnih odmerkih 45 mg zdravila Iclusig je bil končni razpolovni čas ponatiniba 22 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je bilo običajno doseženo v 1 tednu od začetka stalnega odmerjanja. Z odmerjanjem enkrat na dan se je med prvim odmerkom in stanjem dinamičnega ravnovesja plazemska izpostavljenost ponatinibu povečala za približno 1,5-krat. Čeprav se s stalnim odmerjanjem izpostavljenost ponatinibu v plazmi povečuje do ravni dinamičnega ravnovesja, analiza populacijske farmakokinetike napoveduje omejeno povečanje navideznega peroralnega očistka v prvih dveh tednih stalnega odmerjanja, vendar se to ne smatra kot klinično pomembno. Ponatinib se v glavnem izloča z blatom. Po enkratnem peroralnem odmerku s [^{14}C] označenega ponatiniba se je približno 87 % radioativnega odmerka pojavilo v blatu in približno 5 % v urinu. V blatu je bilo 24 % nespremenjenega uporabljenega ponatiniba in v urinu < 1 %, preostali odmerek pa so predstavljali presnovki.

Okvara ledvic

Zdravila Iclusig niso preučevali pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Čeprav izločanje skozi ledvice ni glavna pot izločanja ponatiniba, možnosti vpliva zmerne ali hude okvare ledvic na izločanje skozi jetra niso ugotavljali (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter in zdravim prostovoljcem z normalnim delovanjem jeter so dali enkratni odmerek 30 mg ponatiniba. C_{max} ponatiniba je bil pri bolnikih z blago okvaro jeter in pri zdravih prostovoljcih z normalnim delovanjem jeter primerljiv. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter sta bila C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ ponatiniba manjša, razpolovni čas izločanja ponatiniba iz plazme pa je bil daljši pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter, vendar ni bil klinično pomembno drugačen kot pri zdravih prostovoljcih z normalnim delovanjem jeter.

V primerjavi z zdravimi prostovoljci z normalnim delovanjem jeter niso opazili bistvenih razlik v FK ponatiniba pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter. Zmanjšanje začetnega odmerka zdravila Iclusig pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Intrinzični dejavniki, ki vplivajo na farmakokinetiko ponatiniba

Specifičnih študij za ocenitev vpliva spola, starosti, rase in telesne mase na farmakokinetiko ponatiniba niso opravili. Integrirana analiza populacijske farmakokinetike, opravljena za ponatinib, kaže, da starost lahko napoveduje spremenljivost navideznega peroralnega očistka ponatiniba (CL/F). S pomočjo spola, rase in telesne mase ni mogoče napovedati razlik v farmakokinetiki ponatiniba pri posameznikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Iclusig so ocenili v študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in fototoksičnosti.

Ponatinib v ocenah s standardnimi sistemi *in vitro* in *in vivo* ne kaže genotoksičnih lastnosti.

Neželenih učinkov v kliničnih študijah niso opazili, vendar so jih opazili pri živalih pri izpostavljenosti, podobni ravni klinične izpostavljenosti, in z možnim pomenom za klinično uporabo, in so opisani spodaj.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so pri podganah in opicah cynomolgus opazili izginjanje limfatičnih organov. Učinki so bili po prenehanju zdravljenja reverzibilni.

V študijah s ponavljajočimi odmerki so pri podganah opazili hiper-/hipoplastične spremembe hondrocitov rastne plošče.

Po kroničnem dajanju so v prepučialnih žlezah in žlezah klitorisa pri podganah ugotovili vnetne spremembe, ki so jih spremljale zvišane ravni nevtrofilcev, monocitov, eozinofilcev in ravni fibrinogenov.

V študijah toksičnosti pri opicah cynomolgus so opazili kožne spremembe v obliki krast, hiperkeratoze ali eritema. V študijah toksičnosti pri podganah so opazili suho luskavo kožo.

V študiji pri podganah so pri živalih, ki so dobivale 5 in 10 mg/kg ponatiniba, opazili difuzni edem roženice z infiltracijo nevtrofilnih celic in hiperplastične spremembe epitelijske leče, kar kaže na blage fototoksične reakcije.

V opicah cynomolgus so pri posameznih živalih, ki so dobivale 5 in 45 mg/kg v študiji toksičnosti pri enkratnem odmerku in 1, 2,5 in 5 mg/kg v 4-tedenski študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih opazili sistolični šum na srcu brez makroskopskih ali mikroskopskih korelatov. Klinična pomembnost teh izsledkov ni znana.

Pri opicah cynomolgus so v 4-tedenski študiji toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki na opicah cynomolgus opazili atrofijo folikularnih celic ščitnice, ki jo je spremljalo znižanje ravni T3 in tendenca k zvišanju ravni TSH.

S ponatinibom povezane mikroskopske izsledke na jajčnikih (vključno z atrezijo foliklov) in modih (minimalna degeneracija zarodnih celic) pri živalih, ki so dobivale 5 mg/kg ponatiniba, so opazili v študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri opicah cynomolgus.

Ponatinib v odmerkih 3, 10 in 30 mg/kg je v študiji farmakološke varnosti pri podganah povzročil povečanje količine urina in izločanja elektrolitov ter manjše praznjenje želodca.

Pri podganah so pri odmerkih, toksičnih za mater, opazili toksičnost za zarodek/plod v obliki izgube po ugnezditev, zmanjšane telesne mase plodov in številnih sprememb mehkega tkiva in okostja. Tudi pri odmerkih, ki za mater niso bili toksični, so opazili številne spremembe mehkega tkiva in okostja pri plodovih.

Pri juvenilnih podganah so pri živalih, ki so dobivale 3 mg/kg/dan, opazili smrtnost, povezano z vnetnimi učinki, in zmanjšanje pridobivanja telesne mase pri odmerkih 0,75, 1,5 in 3 mg/kg/dan v obdobju zdravljenja pred odstavitvijo in v zgodnjem obdobju po odstavitvi. V študiji juvenilne toksičnosti ponatinib ni neželeno vplival na pomembne razvojne parametre.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob
kolodni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete

smukec
makrogol 4000
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Plastenka vsebuje eno zaprto posodo s sušilnim sredstvom, ki vsebuje molekulska sito. Posodo shranjujte v plastenki.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z navojno zaporko, ki vsebujejo 60 ali 180 filmsko obloženih tablet, skupaj s plastično posodo s sušilnim sredstvom, ki vsebuje molekulska sito. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Odstranjevanje:

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Ravnanje:

Bolnikom je treba svetovati, naj posode s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne pogoltnejo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. julij 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Iclusig 45 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg ponatiniba (v obliki klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 120 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Bela, bikonveksna, okrogla filmsko obložena tableta s približno 9 mm premera, z vtisnjeno oznako "AP4" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Iclusig je indicirano pri odraslih bolnikih

- s kronično mieloidno levkemijo (KML) v kronični fazi, pospešeni fazi ali blastni fazi, ki so odporni na dasatinib ali nilotinib; ki ne prenašajo dasatiniba ali nilotiniba in pri katerih nadaljnje zdravljenje z imatinibom ni klinično ustrezno; ali ki imajo mutacijo T315I
- z akutno limfoblastno levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ ALL), ki so odporni na dasatinib in pri katerih nadaljnje zdravljenje z imatinibom ni klinično ustrezno; ali ki imajo mutacijo T315I.

Pred začetkom zdravljenja glejte poglavje 4.2 Ocena kardiovaskularnega statusa in 4.4 Situacije, v katerih je treba razmisliti o alternativnem zdravljenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo mora uvesti zdravnik z izkušnjami v diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov z levkemijo. Med zdravljenjem se lahko bolniku nudi hematološka podpora v obliki transfuzije trombocitov in hematopoetskega rastnega faktorja, če je to klinično indicirano.

Pred začetkom zdravljenja s ponatinibom je treba oceniti kardiovaskularni status bolnika, vključno z anamnezo in telesnim pregledom, in aktivno obravnavati kardiovaskularne dejavnike tveganja. Kardiovaskularni status je treba še naprej spremljati in med zdravljenjem s ponatinibom optimizirati zdravljenje z zdravili in podporno zdravljenje stanj, ki prispevajo h kardiovaskularnim tveganjem.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek ponatiniba je 45 mg enkrat na dan. Za standardni odmerek 45 mg enkrat na dan je na voljo 45 mg filmsko obložena tableta. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler se pri bolniku ne pokažejo znaki napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Pri bolnikih je treba spremljati njihov odgovor v skladu s standardnimi kliničnimi smernicami.

Če v 3 mesecih (90 dneh) ni celovitega hematološkega odgovora, je treba razmisliti o ukinitvi ponatiniba.

Tveganje žilnih okluzivnih dogodkov je verjetno povezano z odmerkom. Pri bolnikih s kronično fazo s KML v kronični fazi (KF), ki so dosegli bistven citogenetski odgovor, ni dovolj podatkov za formalna priporočila o zmanjšanju odmerka (v odsotnosti neželenega učinka). Če se razmišlja o zmanjšanju odmerka, je treba pri oceni koristi in tveganj za posameznika upoštevati naslednje dejavnike: kardiovaskularno tveganje, neželene učinke zdravljenja s ponatinibom, čas do citogenetskega odgovora in ravni transkriptov BCR-ABL (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Če se odmerek zmanjša, se priporoča skrbno spremljanje odgovora.

Obravnavanje toksičnosti:

Pri obravnavi hematoloških in nehematoloških toksičnosti je treba razmisliti o prilagoditvi ali prekinitvi odmerjanja. V primeru hudih neželenih učinkov je treba z zdravljenjem začasno prenehati.

Pri bolnikih, pri katerih neželeni učinki izzvenijo ali se njihova resnost zmanjša, se lahko zdravljenje z zdravilom Iclusig nadaljuje in če je klinično ustrezno, se lahko odmerek stopnjuje nazaj do dnevnega odmerka, doseženega pred neželenim učinkom.

Za odmerek 30 mg ali 15 mg enkrat na dan so na voljo 15 mg filmsko obložene tablete.

Mielosupresija

Prilagajanje odmerka v primeru nevtropenije ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) ali trombocitopenije (trombociti $< 50 \times 10^9/l$), ki nista povezani z levkemijo, je povzeto v preglednici 1.

Preglednica 1 Prilagajanje odmerka zaradi mielosupresije

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ ali trombociti $< 50 \times 10^9/l$	Prvi pojav: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$ začnite z odmerkom 45 mg
	Drugi pojav: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$ začnite z odmerkom 30 mg
	Tretji pojav: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$ začnite z odmerkom 15 mg
*ANC = absolutno število nevtrofilcev	

Žilna okluzija

Zdravljenje z zdravilom Iclusig je treba pri sumu, da se je pri bolniku razvil arterijski ali venski okluzivni dogodek, takoj prekiniti. Pri odločitvi o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Iclusig je treba upoštevati oceno koristi in tveganj (glejte poglavji 4.4 in 4.8), ko se dogodek razreši.

Hipertenzija lahko prispeva k tveganju arterijskih trombotičnih dogodkov. Zdravljenje z zdravilom Iclusig je treba začasno prekiniti, če hipertenzija ni pod zdravniškim nadzorom.

Pankreatitis

Priporočeno prilagajanje pri neželenih reakcijah, povezanih s trebušno slinavko, je povzeto v preglednici 2.

Preglednica 2 Prilagajanje odmerka pri pankreatitisu in zvišani ravni lipaze/amilaze

Pankreatitis 2. stopnje in/ali asimptomatsko zvišanje ravni lipaze/amilaze	Nadaljujte z enakim odmerkom zdravila Iclusig
Samo asimptomatsko zvišanje ravni lipaze/amilaze 3. ali 4. stopnje ($> 2,0 \times \text{IULN}^*$)	Pojav pri 45 mg: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na $\leq 1.$ stopnjo ($< 1,5 \times \text{IULN}$) začnite z odmerkom 30 mg Ponovni pojav pri 30 mg: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na $\leq 1.$ stopnjo ($< 1,5 \times \text{IULN}$) začnite z odmerkom 15 mg Ponovni pojavi pri 15 mg: • Razmislite o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Iclusig
Pankreatitis 3. stopnje	Pojav pri 45 mg: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na $< 2.$ stopnjo začnite z odmerkom 30 mg Ponovni pojav pri 30 mg: • Z uporabo zdravila Iclusig prenehajte in po okrevanju na $< 2.$ stopnjo začnite z odmerkom 15 mg Ponovni pojavi pri 15 mg: • Razmislite o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Iclusig
Pankreatitis 4. stopnje	Ukinite zdravljenje z zdravilom Iclusig
*IULN = zgornja meja normalnih vrednosti, specifična za ustanovo (<i>institutional upper limit of normal</i>)	

Starejši bolniki

Med 449 bolniki v klinični študiji z zdravilom Iclusig jih je bilo 155 (35 %) starih ≥ 65 let. V primerjavi z bolniki, starimi < 65 let, je verjetnost neželenih učinkov pri starejših bolnikih večja.

Okvara jeter

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter lahko prejemajo priporočeni začetni odmerek. Pri dajanju zdravila Iclusig bolnikom s hudo okvaro jeter se priporoča previdnost (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice ni glavna pot izločanja ponatiniba. Zdravila Iclusig niso preučevali pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Bolniki z ocenjenim očistkom kreatinina ≥ 50 ml/min lahko varno dobivajo zdravilo Iclusig brez prilagajanja odmerka. Pri dajanju zdravila Iclusig bolnikom z ocenjenim očistkom kreatinina < 50 ml/min ali ledvično boleznijo v zadnjem stadiju se priporoča previdnost.

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Iclusig pri bolnikih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete je treba pogoltiti cele. Bolniki tablet ne smejo drobiti ali raztapljati. Zdravilo Iclusig se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Bolnikom je treba svetovati, naj posode s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne pogoltnejo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pomembne neželene reakcije

Mielosupresija

Zdravilo Iclusig je povezano s hudo (3. ali 4. stopnje po Poenotlenih kriterijih za neželene učinke Nacionalnega inštituta za raka) trombocitopenijo, nevtropenijo in anemijo. Pogostnost teh dogodkov je večja pri bolnikih s KLM v pospešeni fazi (AP-KML) ali KLM v blastni fazi (BP-KML)/Ph+ ALL, kot pri bolnikih s KML v kronični fazi (CP-KML). Prve 3 mesece je treba vsaka 2 tedna opraviti pregled celotne krvne slike, nato pa mesečno ali kot je klinično indicirano. Mielosupresija je bila načeloma reverzibilna in so jo obvladali z začasnim prenehanjem uporabe zdravila Iclusig ali zmanjšanjem odmerka (glejte poglavje 4.2).

Žilna okluzija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Iclusig, so se pojavili arterijska in venska tromboza in okluzija, vključno s smrtnim miokardnim infarktom, možgansko kapjo, stenozo velikih arterijskih žil v možganih, hudo periferno žilno boleznijo in potrebo po nujnem postopku revaskularizacije. Ta dogodek se je pojavil pri bolnikih z dejavniki kardiovaskularnega tveganja in brez njih, vključno z bolniki, starimi 50 let ali manj. Neželeni dogodki žilne okluzije so bili pogostejši pri starejših bolnikih in pri bolnikih z ishemijsko, hipertenzijo, sladkorno boleznijo ali hiperlipidemijo v anamnezi.

Tveganje žilnih okluzivnih dogodkov je verjetno povezano z odmerkom (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

V preskušanju 2. faze so se arterijski in venski okluzivni neželeni učinki pojavili pri 23 % bolnikov (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem). Pri nekaterih bolnikih so se pojavili dogodki več kot ene vrste. Arterijski kardiovaskularni, cerebrovaskularni in periferni vaskularni okluzivni neželeni dogodki (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavili pri 9,6 %, 7,3 % oz. 6,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Iclusig. Venske okluzivne reakcije (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavile pri 5,0 % bolnikov.

V preskušanjih 2. faze so se resni arterijski in venski okluzivni neželeni učinki pojavili pri 18 % bolnikov (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem). Resni arterijski kardiovaskularni, cerebrovaskularni in periferni vaskularni okluzivni neželeni dogodki (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavili pri 6,7 %, 5,6 % oz. 5,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Iclusig. Resne venske okluzivne reakcije (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavile pri 4,5 % bolnikov (glejte poglavje 4.8).

Zdravila Iclusig se ne sme uporabljati pri bolnikih z miokardnim infarktom, predhodno revaskularizacijo ali možgansko kapjo v anamnezi, razen če so možne koristi zdravljenja večje od možnih tveganj (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Pri teh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja s ponatinibom razmisliti tudi o alternativnih možnostih zdravljenja.

Pred začetkom zdravljenja s ponatinibom je treba oceniti kardiovaskularni status bolnika, vključno z anamnezo in telesnim pregledom, in aktivno obravnavati kardiovaskularne dejavnike tveganja. Kardiovaskularni status je treba še naprej spremljati in med zdravljenjem s ponatinibom optimizirati zdravljenje z zdravili in podporno zdravljenje stanj, ki prispevajo h kardiovaskularnim tveganjem.

Spremljati je treba znake tromboembolije in žilne okluzije in zdravljenje z zdravilom Iclusig takoj prekiniti, če se pojavi žilna okluzija. Pri odločitvi o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Iclusig je treba upoštevati oceno koristi in tveganj (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Hipertenzija lahko prispeva k tveganju arterijskih trombotičnih dogodkov. Med zdravljenjem z zdravilom Iclusig je treba ob vsakem obisku zdravnika spremljati krvni tlak in zdraviti hipertenzijo, da se vrne na normalno raven. Zdravljenje z zdravilom Iclusig je treba začasno prekiniti, če hipertenzija ni pod zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Iclusig, se je pojavila z zdravljenjem povezana hipertenzija. Za hipertenzijo, povezano z zmedenostjo, glavobolom, bolečinami v prsih ali zasoplostjo, bo morda potrebna nujna klinična intervencija.

Kongestivno srčno popuščanje

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Iclusig, se je pojavilo smrtno in resno srčno popuščanje ali disfunkcija levega prekata, vključno z dogodki, povezanimi s predhodnimi vaskularnimi okluzivnimi dogodki. Bolnike je treba spremljati za znake ali simptome, ki kažejo na srčno popuščanje, in jih zdraviti, kot je klinično ustrezno, vključno s prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Iclusig. Pri bolnikih, pri katerih se razvije resno srčno popuščanje, je treba razmisliti o ukinitvi ponatiniba (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pankreatitis in serumska lipaza

Zdravilo Iclusig je povezano s pankreatitisom. Pogostnost pankreatitisa je večja prva 2 meseca uporabe. Prva 2 meseca vsaka 2 tedna preverjajte serumsko lipazo, nato pa periodično. Morda bo treba odmerek prekiniti ali zmanjšati. Če zvišanje ravni lipaz spremljajo abdominalni simptomi, je treba z uporabo zdravila Iclusig prenehati in preveriti, ali ima bolnik pankreatitis (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s pankreatitisom ali zlorabo alkohola v anamnezi se priporoča previdnost. Bolnike s hudo ali zelo hudo hipertrigliceridemijo je treba ustrezno obravnavati, da se zmanjša tveganje pankreatitisa.

Nenormalnosti delovanja jeter

Zdravilo Iclusig lahko zviša ravni ALT, AST, bilirubina in alkalne fosfataze. Teste delovanja jeter je treba opraviti pred uvedbo zdravljenja in nato periodično, kot je klinično indicirano.

Krvavitve

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Iclusig, so se pojavile resne krvavitve in hemoragije, vključno s smrtnimi. Incidenca resnih krvavitvev je bila večja pri bolnikih z AP-KML, BP-KML in Ph+ ALL. Cerebralna krvavitev in gastrointestinalna krvavitev sta bili najpogostejše poročani resni krvavitvi. Največ krvavitvev, vendar ne vse, se je pojavilo pri bolnikih s trombocitopenijo 3./4. stopnje. Pri resni ali hudi krvavitvi je treba zdravljenje z zdravilom Iclusig prekiniti in bolnika oceniti.

Medsebojno delovanje z zdravili

Pri sočasni uporabi zdravila Iclusig in zmernimi in močnimi zaviralci CYP3A ter zmernimi in močnimi induktorji CYP3A je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi ponatiniba z zdravili proti strjevanju je pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za krvavitve, potrebna previdnost (glejte "Mielosupresija" in "Krvavitve"). Formalnih študij s ponatinibom in zdravili proti strjevanju krvi niso opravili.

Podaljšanje intervala QT

Možnost za podaljšanje intervala QT zdravila Iclusig so ocenili pri 39 bolnikih z levkemijo, pri čemer niso opazili pomembnega podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 5.1). Vendar pa celovitih študij v zvezi z intervalom QT niso izvajali, zato klinično pomembnih učinkov na interval QT ni mogoče izključiti.

Posebne skupine

Okvara jeter

Bolniki z okvaro jeter lahko prejemajo priporočeni začetni odmere. Pri dajanju zdravila Iclusig bolnikom s hudo okvaro jeter se priporoča previdnost (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Previdnost se priporoča pri dajanju zdravila Iclusig bolnikom z ocenjenim očistkom kreatinina < 50 ml/min ali ledvično boleznijo v zadnjem stadiju (glejte poglavje 4.2).

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redkimi dednimi težavami neprenašanja galaktoze, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali slabo absorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Snovi, ki lahko povečajo koncentracijo ponatiniba v serumu

Zaviralci CYP3A

Ponatinib se presnavlja z encimom CYP3A4.

Sočasna uporaba enega 15 mg peroralnega odmerka zdravila Iclusig v prisotnosti ketokonazola (400 mg na dan), močnega zaviralca CYP3A, je povzročila blago zvišanje sistemske izpostavljenosti ponatinibu, z vrednostma $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} , ki sta bili za 78 % oz. 47 % višji kot pri dajanju samega ponatiniba.

Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, kot so klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol in sok grenivke, je potrebna previdnost, razmisliti pa je treba tudi o zmanjšanju začetnega odmerka zdravila Iclusig na 30 mg.

Snovi, ki lahko zmanjšajo koncentracijo ponatiniba v serumu

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba enega 45-mg odmerka zdravila Iclusig v prisotnosti rifampina (600 mg na dan), močnega induktorja CYP3A, 19 zdravim prostovoljcem, je zmanjšala vrednost $AUC_{0-\infty}$ ponatiniba za 62 % in C_{max} za 42 %, v primerjavi z dajanjem ponatiniba samega.

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, kot so karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin in šentjanževka s ponatinibom se je treba izogniti in poiskati alternative induktorju CYP3A4, razen če so koristi večje od možnega tveganja za premajhno izpostavljenost ponatinibu.

Snovi, ki jim lahko ponatinib spremeni koncentracije v serumu

Substrati prenašalcev

Ponatinib je *in vitro* zaviralec P-gp in BCRP. Zato lahko ponatinib zviša koncentracije sočasno uporabljenih substratov P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin) ali BCRP (npr. metotreksat, rosuvastatin, sulfasalazin) v plazmi in poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Pri dajanju ponatiniba s temi zdravili se priporoča skrbno klinično spremljanje.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi, ki se zdravijo z zdravilom Iclusig, je treba svetovati, da naj v času zdravljenja z zdravilom Iclusig ne zanosijo, moškim pa, da naj v času zdravljenja z zdravilom Iclusig ne zaplodijo otroka. Med zdravljenjem je treba uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Ni znano, ali ponatinib vpliva na učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov. Uporabljati je treba alternativno ali dodatno metodo kontracepcije.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Iclusig pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Iclusig je dovoljeno med nosečnostjo uporabljati le, če je to nujno potrebno. Če se zdravilo uporablja med nosečnostjo, je treba bolnico obvestiti o možnem tveganju za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Iclusig izloča v materino mleko pri človeku. Razpoložljivi farmakodinamični in toksikološki podatki ne morejo izključiti možnega izločanja v materino mleko. Z dojenjem je treba med zdravljenjem z zdravilom Iclusig prenehati.

Plodnost

Učinek zdravila Iclusig na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Iclusig ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Z zdravilom Iclusig so povezani neželeni učinki, kot so letargija, omotica in zamegljen vid. Zato je pri vožnji ali upravljanju strojev potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželene učinke, opisane v tem poglavju, so opredelili v odprtem, mednarodnem, multicentričnem preskušanju z eno skupino s 449 bolniki s KML in Ph+ ALL, ki se na predhodno zdravljenje s TKI niso odzivali ali ga niso prenašali, vključno s tistimi z mutacijo BCR-ABL T315I. Vsi bolniki so prejeli 45 mg zdravila Iclusig enkrat na dan. Prilagoditev odmerka na 30 mg enkrat na dan ali 15 mg enkrat na dan je bila dovoljena v primeru obravnave toksičnosti zaradi zdravljenja. V času poročanja so vse trenutne bolnike spremljali vsaj 27 mesecev. Mediana trajanja zdravljenja z zdravilom Iclusig je bila 866 dni pri bolnikih s CP-KML, 590 dni pri bolnikih z AP-KML in 86 dni pri bolnikih z BP-KML/Ph+ ALL. Mediana intenzivnost odmerka je bila 36 mg ali 80 % pričakovanega 45 mg odmerka.

Najpogostejši resni neželeni učinki >1 % (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so bili pankreatitis (5,6 %), pireksija (4,2 %), bolečine v trebuhu (4,0 %), miokardni infarkt (3,6 %), atrijska fibrilacija (3,3 %), anemija (3,3 %), znižanje števila trombocitov (3,1 %), febrilna nevtropenija (2,9 %), srčno popuščanje (2,0 %), zvišanje lipaze (1,8 %), dispneja (1,6 %), driska (1,6 %), znižanje števila nevtrofilcev (1,3 %), pancitopenija (1,3 %) in perikardni izliv (1,3 %).

Resni arterijski kardiovaskularni, cerebrovaskularni in periferni vaskularni okluzivni neželeni dogodki (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavili pri 6,7 %, 5,6 % oz. 5,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Iclusig. Resne venske okluzivne reakcije (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavile pri 4,5 % bolnikov.

Na splošno so bili najpogostejši neželeni učinki (≥ 20 %) zmanjšanje števila trombocitov, izpuščaj, suha koža in bolečine v trebuhu.

Arterijski kardiovaskularni, cerebrovaskularni in periferni vaskularni okluzivni neželeni dogodki (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavili pri 9,6 %, 7,3 % oz. 6,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Iclusig. Venske okluzivne reakcije (pogostnosti v povezavi z zdravljenjem) so se pojavile pri 5 % bolnikov. Splošni arterijski in venski okluzivni neželeni dogodki so se pojavili pri 23 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Iclusig v preskušanju 2. faze, pri čemer so se resni neželeni učinki pojavili pri 18 % bolnikov. Pri nekaterih bolnikih so se pojavili dogodki več kot ene vrste.

Stopnje pojavnosti neželenih učinkov zaradi zdravljenja, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, so bile 14 % za CP-KML, 7 % za AP-KML in 4 % za BP-KML/Ph+ ALL.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali za vse bolnike s KML in Ph+ ALL, so predstavljeni v preglednici 3. Kategorije pogostnosti so zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost

(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3 Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih s KML in Ph+ ALL – pogostnost incidenc glede na poročila o dogodkih

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal
	pogosti	pljučnica, sepsa, folikulitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija, zmanjšanje števila trombocitov, zmanjšanje števila nevtrofilcev
	pogosti	pancitopenija, febrilna nevtropenija, zmanjšanje števila levkocitov
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit
	pogosti	dehidracija, zastajanje tekočine, hipokalcemija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipofosfatemija, hipertrigliceridemija, hipokaliemija, zmanjšanje telesne mase
	občasni	sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol, omotica
	pogosti	cerebrovaskularni dogodek, cerebralni infarkt, periferna nevropatija, letargija, migrena, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, prehodni ishemični napad
	občasni	cerebralna arterijska stenoza
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid, suhe oči, periorbitalni edem, edem veke
	občasni	tromboza mrežnične vene, okluzija mrežnične vene, okluzija mrežnične arterije, okvara vida
Srčne bolezni	pogosti	srčno popuščanje, miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, bolezen koronarnih arterij, angina pectoris, perikardni izliv, atrijska fibrilacija, zmanjšanje iztisnega deleža
	občasni	miokardna ishemija, akutni koronarni sindrom, kardialno nelagodje, ishemična kardiomiopatija, spazem koronarnih arterij, disfunkcija levega prekata, atrijska undulacija
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipertenzija
	pogosti	periferna arterijska okluzivna bolezen, periferna ishemija, stenoza periferne arterije, intermitentna klavdikacija, globoka venska tromboza, vročinski oblivi, zariplot
	občasni	slaba periferna cirkulacija, vranični infarkt, venska embolija, venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	dispneja, kašelj
	pogosti	pljučna embolija, plevralni izliv, epistaksa, disfonija, pljučna hipertenzija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, driska, bruhanje, zaprtje, navzea, zvišanje ravni lipaz
	pogosti	pankreatitis, zvišanje amilaz v krvi, gastroezofagealna refluksna bolezen, stomatitis, dispepsija, trebušna distenzija, nelagodje v trebuhu, suha usta
	občasni	krvavitev v želodcu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišanje ravni alanin aminotransferaze, zvišanje ravni aspartat-aminotransferaze
	pogosti	zvišanje ravni bilirubina v krvi, zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi, zvišanje ravni gama-glutamilttransferaze
	občasni	hepatotoksičnost, zlatenica
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj, suha koža
	pogosti	pruritični izpuščaj, eksfoliativni izpuščaj, eritem, alopecija, pruritis, eksfoliacija kože, nočno potenje, hiperhidroza, petehija, ekhimoza, boleča koža, eksfoliativni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	bolečine v kosteh, artralgiya, mialgiya, bolečine v okončinah, bolečine v hrbtu, mišični krči
	pogosti	mišično-skeletne bolečine, bolečine v vratu, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost, astenija, periferni edem, pireksija, bolečine
	pogosti	mrzlica, gripi podobna bolezen, nekardiogena bolečina v prsnem košu, tipljiv vozlič, obrazni edem

Opis izbranih neželenih učinkov

Žilna okluzija (glejte poglavji 4.2 in 4.4)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Iclusig, se je pojavila resna žilna okluzija, vključno s kardiovaskularnimi, cerebrovaskularnimi in perifernimi žilnimi dogodki in venskimi trombotičnimi dogodki. Dogodki so se pojavili pri bolnikih z dejavniki kardiovaskularnega tveganja in brez njih, vključno z bolniki, starimi 50 let ali manj. Neželeni dogodki žilne okluzije so bili pogostejši pri starejših bolnikih in pri bolnikih z ishemijsko, hipertenzijo, sladkorno boleznijo ali hiperlipidemijo v anamnezi.

Mielosupresija

Pri vseh skupinah bolnikov so pogosto poročali o mielosupresiji. Pogostnost trombocitopenije, nevtropenije in anemije 3. ali 4. stopnje je bila pogostejša pri bolnikih z AP-KML in BP-KML/Ph+ ALL, kot pri bolnikih s CP-KML (glejte preglednico 4). O mielosupresiji so poročali pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi laboratorijskimi vrednostmi, pa tudi pri bolnikih z obstoječimi laboratorijskimi nenormalnostmi.

Ukinitev zdravljenja zaradi mielosupresije je bila redka (trombocitopenija 4,5 %, nevtropenija in anemija po < 1 %).

Preglednica 4 Incidenca klinično pomembnih laboratorijskih nenormalnosti 3./4. stopnje* pri $\geq 2\%$ bolnikov v vsaki skupini bolezni

Laboratorijski test	Vsi bolniki (N = 449) (%)	CP-KML (N = 270) (%)	AP-KML (N = 85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
Hematologija				
Trombocitopenija (zmanjšanje števila trombocitov)	40	35	49	46
Nevtropenija (zmanjšanje ANC)	34	23	52	52
Levkopenija (zmanjšanje števila levkocitov)	25	12	37	53
Anemija (znižana raven Hgb)	20	8	31	46
Limfopenija	17	10	25	28
Biokemija				
Zvišana raven lipaze	13	12	13	14
Znižana raven fosforja	9	9	12	9
Zvišana raven glukoze	7	7	12	1
Zvišana raven ALT	6	4	8	7
Znižana raven natrija	5	5	6	2
Zvišana raven AST	4	3	6	3
Zvišana raven kalija	2	2	1	3
Zvišana raven alkalne fosfataze	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Znižana raven kalija	2	<1	5	2
Zvišana raven amilaze	3	3	2	3
Znižana raven kalcija	1	<1	2	1
ALT = alanin aminotransferaza, ANC = absolutno število nevtrofilcev, AST = aspartat aminotransferaza, Hgb = hemoglobin. *Poročilo v skladu s Poenotenimi kriteriji za neželene učinke Nacionalnega inštituta za raka, različica 4.0.				

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih preskušanj poročajo o izoliranih poročilih nenamernega prevelikega odmerjanja. Enkratni odmerki 165 mg in ocenjen odmerek 540 mg pri dveh bolnikih niso povzročili klinično pomembnih neželenih učinkov. Večkratni odmerki po 90 mg na dan v obdobju 12 dni so pri bolnikih povzročili pljučnico, sistemski vnetni odziv, atrijsko fibrilacijo in asimptomatski, zmerni perikardni izliv. Zdravljenje je bilo prekinjeno, zdravilo Iclusig pa je bilo ponovno uvedeno z odmerkom 45 mg enkrat na dan, ko je dogodek izzvenel. V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Iclusig je treba bolnika opazovati in mu nuditi ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01XE24

Ponatinib je močan zaviralec pan-BCR-ABL s strukturnimi elementi, vključno s trojno vezjo ogljik-ogljik, ki omogočajo visoko afiniteto vezave na nativni BCR-ABL in mutirane oblike kinaze ABL. Ponatinib zavira aktivnost tirozin-kinaze ABL in mutanta ABL T315I z vrednostmi IC₅₀ 0,4 oz. 2,0 nM. V celičnih testih je ponatinib premagal odpornost na imatinib, dasatinib in nilotinib, pri kateri posredujejo mutacije domene kinaze BCR-ABL. V predkliničnih študijah mutagenosti je bilo 40 nM določenih kot koncentracija ponatiniba, ki zadošča za zaviranje viabilnosti celic, ki izražajo vse testirane mutante BCR-ABL, za > 50 % (vključno s T315I) in zatrtje pojava mutiranih klonov. V pospešenem celičnem testu mutagenosti niso opazili mutacij BCR-ABL, ki bi lahko povzročile odpornost na 40 nM ponatiniba. Ponatinib je povzročil krčenje tumorja in podaljšano preživetje pri miših s tumorji, ki so izražali nativen BCR-ABL ali BCR-ABL z mutacijo T315I. Pri odmerkih 30 mg ali več je koncentracija ponatiniba v stanju dinamičnega ravnovesja običajno presegla 21 ng/ml (40 nM). Pri odmerkih 15 mg ali več se je pri 32 od 34 bolnikov (94 %) pokazalo ≥ 50 % zmanjšanje fosforilacije encima CRKL, biomarkerja zaviranja BCR-ABL, v periferni krvi mononuklearnih celic. Ponatinib zavira aktivnost drugih klinično pomembnih kinaz z vrednostmi IC₅₀ pod 20 nM in je pokazal celično aktivnost proti RET, FLT3 in KIT ter članom družin kinaz FGFR, PDGFR in VEGFR.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila Iclusig pri bolnikih s KML in Ph+ ALL, ki so bili na predhodno zdravljenje z zaviralci tirozin-kinaze (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) odporni ali ga niso prenašali, so ocenili v odprtem, mednarodnem multicentričnem preskušanju z eno skupino. Vsi bolniki so dobivali 45 mg zdravila Iclusig enkrat na dan z možnostjo zmanjševanja odmerka in prekinitvijo odmerjanja, ki ji je sledila ponovna uvedba odmerjanja in povečevanje odmerka. Bolnike so dodelili v eno od šestih kohort na podlagi faze bolezni (CP-KML; AP-KML ali BP-KML/Ph+ ALL), odpornost ali neprenašanje (O/N) dasatiniba ali nilotiniba in prisotnost mutacije T315I. Preskušanje še poteka.

Odpornost pri CP-KML je bila opredeljena kot nedoseganje celovitega hematološkega odgovora (po 3 mesecih), manjši citogenetski odgovor (po 6 mesecih) ali bistven citogenetski odgovor (po 12 mesecih) med uporabo dasatiniba ali nilotiniba. Bolniki s CP-KML z izgubo odgovora, z razvojem mutacije domene kinaze v odsotnosti celovitega citogenetskega odgovora ali z napredovanjem do AP-KML ali BP-KML kadar koli v času prejemanja dasatiniba ali nilotiniba so bili prav tako obravnavani kot odporni. Odpornost pri AP-KML in BP-KML/Ph+ ALL je bila opredeljena kot nezmožnost doseganja bodisi bistvenega hematološkega odgovora (AP-KML po 3 mesecih, BP-KML/Ph+ ALL po 1 mesecu), izguba bistvenega hematološkega odgovora (kadar koli) ali razvoj mutacije domene kinaze v odsotnosti bistvenega hematološkega odgovora med prejemanjem dasatiniba ali nilotiniba.

Neprenašanje so opredelili kot prekinitve uporabe dasatiniba ali nilotiniba zaradi toksičnosti kljub optimalni obravnavi, v odsotnosti celovitega citogenetskega odgovora pri bolnikih CP KML ali bistvenega hematološkega odgovora pri bolnikih z AP KML, BP KML ali Ph+ ALL.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti pri bolnikih s CP-CML je bil bistven citogenetski odgovor (MCyR, *major cytogenetic response*), ki je vključeval celovit (CCyR, *complete cytogenetic response*) ali delni citogenetski odgovor (PCyR, *partial cytogenetic response*). Sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti pri bolnikih s CP-KML je bil celovit hematološki odgovor (CHR, *complete haematological response*) in bistven molekularni odgovor (MMR, *major molecular response*).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti pri bolnikih z AP-KML in BP-KML/Ph+ ALL je bil bistven hematološki odgovor (MaHR, *major haematological response*), opredeljen kot bodisi celovit hematološki odgovor (CHR, *complete haematological response*) ali odsotnost dokazov o levkemiji (NEL, *no evidence of leukaemia*). Sekundarna opazovana dogodka učinkovitosti pri bolnikih z AP-KML in BP-KML/Ph+ ALL sta bila MCyR in MMR.

Za vse bolnike so dodatni opazovani dogodki učinkovitosti vključevali: potrjen MCyR, čas do odgovora, trajanje odgovora, preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje.

V preskušanje je bilo vključenih 449 bolnikov, med katerimi jih je bilo 444 primernih za analizo: 267 bolnikov s CP-KML (kohorta O/N: n = 203, kohorta T315I: n = 64), 83 bolnikov z AP-KML

(kohorta O/N: n = 65, kohorta T315I: n = 18), 62 bolnikov z BP-KML (kohorta O/N: n = 38, kohorta T315I: n = 24) in 32 bolnikov s Ph+ ALL (kohorta O/N: n = 10, kohorta T315I: n = 22). Prejšnji ali boljši MCyR (MCyR, MMR ali CMR) na dasatinib ali nilotinib je bil dosežen pri le 26 % bolnikov s CP-KML in prejšnji ali boljši MaHR (MaHR, MCyR, MMR ali CMR) je bil dosežen pri le 21 % bolnikov z AP-KML in 24 % z BP-KML/Ph+ALL. Izhodiščne demografske značilnosti so opisane spodaj v preglednici 5.

Preglednica 5 Demografske značilnosti in značilnosti bolezni

Značilnosti bolnikov ob vstopu	Skupno število populacije za varnost N = 449
Starost	
Mediana, leta (razpon)	59 (18–94)
Spol, n (%)	
Moški	238 (53%)
Rasa, n (%)	
Azijci	59 (13 %)
Črnci/afriški Američani	25 (6 %)
Belci	352 (78 %)
Drugo	13 (3 %)
Status zmogljivosti po ECOG, n (%)	
ECOG = 0 ali 1	414 (92 %)
Zgodovina bolezni	
Mediana časa od diagnoze do prvega odmerka, leta (razpon)	6,09 (0,33–28,47)
Odpornost na predhodno zdravljenje s TKI*, n (%)	374 (88 %)
Predhodno zdravljenje s TKI – število režimov, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥3	262 (58 %)
Mutacija BCR-ABL, odkrita ob vstopu, n (%)	
Brez	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥2	54 (12 %)
* od 427 bolnikov, ki so prejeli predhodno zdravljenje s TKI z dasatinibom ali nilotinibom	

Skupaj je imelo 55 % bolnikov eno ali več mutacij domene kinaze BCR-ABL ob vstopu, pri čemer so bile najpogostejše: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) in E359V (4 %). Pri 67 % bolnikov s CP-KML v kohorti O/N ob vstopu v študijo niso odkrili mutacij.

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 6, 7 in 8.

Preglednica 6 Učinkovitost zdravlila Iclusig pri bolnikih s kronično fazo KML, ki so na zdravljenje odporni ali ga ne prenašajo

	Skupaj (N = 267)	Odporni ali ne prenašajo	
		O/N kohorta (N = 203)	T315I kohorta (N = 64)
Citogenetski odgovor			
Bistven(MCyR) ^a % (95-% IZ)	54 % (48–60)	49 % (42–56)	70 % (58–81)
Celovit (CCyR) % (95-% IZ)	44 % (38–50)	37 % (31–44)	66 % (53–77)
Bistven molekularni odgovor ^b % (95-% IZ)	30 % (24–36)	23 % (18–30)	50 % (37–63)
^a Primarni opazovani dogodek za kohorte CP-KML je bil MCyR, kar združuje celovit (brez zaznavnih celic Ph+) in delni (1 % do 35 % celic Ph+) citogenetski odgovor. ^b Merjeno v periferni krvi. Opredeljeno kot $\leq 0,1$ % razmerje BCR-ABL glede na transkripte ABL na mednarodni lestvici (IS, <i>International Scale</i>) (tj. $\leq 0,1$ % BCR-ABL ^{IS} ; bolniki morajo imeti transkript b2a2/b3a2 (p210)), v periferni krvi, izmerjeno s pomočjo kvantitativne reakcije verižne polimerizacije reverzne transkriptaze (qRT PCR, <i>quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>).			

Bolniki s CP-KML, ki so se predhodno zdravili s TKI, so dosegali višje citogenetske, hematološke in molekularne odgovore. Med bolniki s CP-KML, predhodno zdravljenimi z enim, dvema ali tremi TKI, jih je med uporabo zdravlila Iclusig MCyR doseglo 81 % (13/16) oz. 61 % (65/105) oz. 46 % (66/143).

Od bolnikov s CP-KML brez odkritij mutacij ob vstopu jih je 46 % (63/136) doseglo MCyR.

Za vsako mutacijo BCR-ABL, odkrito pri več kot enem bolniku s CP-KML ob vstopu, je bil po zdravljenju z zdravilom Iclusig dosežen MCyR.

Pri bolnikih s CP-KML, ki so dosegli MCyR, je bila mediana časa do MCyR 84 dni (razpon: 49 do 334 dni), pri bolnikih, ki so dosegli MMR, pa je bila mediana časa do MMR 167 dni (razpon: 55 do 421 dni). V času posodobljenega poročanja z minimalnim spremljanjem za vse trenutne bolnike 27 mesecev mediano trajanje MCyR in MMR še ni bilo doseženo. Na podlagi ocene Kaplan-Meier se projicira, da bo 87 % (95-% IZ: [78 %–92 %]) bolnikov s CP-KML (mediana trajanja zdravljenja: 866 dni), ki so dosegli MCyR in 66 % (95-% IZ: [55 %–75%]) bolnikov s CP-KML, ki so dosegli MMR, ohranilo odgovor še v 24. mesecu.

Preglednica 7 Učinkovitost zdravila Iclusig pri bolnikih s KML z napredovalo fazo, ki so na zdravljenje odporni ali ga ne prenašajo

	KML v pospešeni fazi			KML v blastni fazi		
	Skupaj (N = 83)	Odporni ali ne prenašajo		Skupaj (N = 62)	Odporni ali ne prenašajo	
		O/N kohorta (N = 65)	T315I kohorta (N = 18)		O/N kohorta (N = 38)	T315I kohorta (N = 24)
Stopnja hematološkega odgovora						
Bistven ^a (MaHR) % (95-% IZ)	58 % (47–69)	60 % (47–72)	50 % (26–74)	31 % (20–44)	32 % (18–49)	29 % (13–51)
Celovit ^b (CHR) % (95-% IZ)	47 % (36–58)	46 % (34–49)	50 % (26–74)	21 % (12–33)	24 % (11–40)	17 % (5–37)
Bistven citogenetski odgovor^c % (95-% IZ)	39 % (28–50)	34 % (23–47)	56 % (31–79)	23 % (13–35)	18 % (8–34)	29 % (13–51)
^a Primarni opazovani dogodek za kohorti AP-KML in BP-KML/Ph+ ALL je bil MaHR, ki združuje celovit hematološki odgovor in odsotnost dokazov o levkemiji. ^b CHR: levkociti $\leq$ ULN ustanove, ANC $\geq$ 1.000/mm ³ , trombociti $\geq$ 100.000/mm ³ , brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, blasti kostnega mozga $\leq$ 5 %, $<$ 5 % mielociti plus metamielociti v periferni krvi, bazofilci $<$ 5 % v periferni krvi, brez ekstramedularne vpletenosti (vključno brez hepatomegalije ali splenomegalije). ^c MCyR združuje celovite (brez zaznavnih celic Ph+) in delne (1 % do 35 % celic Ph+) citogenetske odgovore.						

Preglednica 8 Učinkovitost zdravila Iclusig pri bolnikih Ph+ ALL, ki so na zdravljenje odporni ali ga ne prenašajo

	Skupaj (N = 302)	Odporni ali ne prenašajo	
		O/N kohorta (N = 10)	T315I kohorta (N = 22)
Stopnja hematološkega odgovora			
Bistven ^a (MaHR) % (95-% IZ)	41 % (24–59)	50 % (19–81)	36 % (17–59)
Celovit ^b (CHR) % (95-% IZ)	34 % (19–53)	40 % (12–73)	32 % (14–55)
Bistven citogenetski odgovor^c % (95-% IZ)	47 % (29–65)	60 % (26–88)	41 % (21–64)
^a Primarni opazovani dogodek za kohorti AP-KML in BP-KML/Ph+ ALL je bil MaHR, ki združuje celovit hematološki odgovor in odsotnost dokazov o levkemiji. ^b CHR: levkociti $\leq$ ULN ustanove, ANC $\geq$ 1.000/mm ³ , trombociti $\geq$ 100.000/mm ³ , brez blastov ali promielocitov v periferni krvi, blasti kostnega mozga $\leq$ 5 %, $<$ 5 % mielociti plus metamielociti v periferni krvi, bazofilci $<$ 5 % v periferni krvi, brez ekstramedularne vpletenosti (vključno brez hepatomegalije ali splenomegalije). ^c MCyR združuje celovite (brez zaznavnih celic Ph+) in delne (1 % do 35 % celic Ph+) citogenetske odgovore.			

Mediana časa do MaHR pri bolnikih z AP-KML, BP-KML in Ph+ ALL je bila 21 dni (razpon: 12 do 176 dni), 29 dni (razpon: 12 do 113 dni) oz. 20 dni (razpon: 11 do 168 dni). V času posodobljenega

poročanja z minimalnim spremljanjem za vse trenutne bolnike 27 mesecev je bila mediana trajanja MaHR za bolnike z AP-KML (mediana trajanja zdravljenja: 590 dni) ocenjena na 13,1 meseca (razpon: 1,2 do 35,8+ mesecev), za bolnike z BP-KML (mediana trajanja zdravljenja: 89 dni) na 6,1 meseca (razpon: 1,8 do 31,8+ mesecev) in za bolnike s Ph+ ALL (mediana trajanja zdravljenja: 81 dni) na 3,3 meseca (razpon: 1,8 do 13,0 mesecev).

Za vse bolnike v preskušanju 2. faze razmerje med intenzivnostjo odmerjanja in varnostjo kaže, da v razponu odmerkov od 15 do 45 mg enkrat na dan obstaja značilno povečanje neželenih učinkov stopnje ≥ 3 (srčno popuščanje, arterijska tromboza, hipertenzija, trombocitopenija, pankreatitis, nevtropenija, izpuščaji, povečanje vrednosti ALT, povečanje vrednosti AST, povečanje vrednosti lipaze, mielosupresija).

Analiza razmerja med intenzivnostjo odmerjanja in varnostjo v preskušanju 2. faze je pokazala, da je po prilagoditvi za sopspremenljivke celokupna intenzivnost odmerjanja značilno povezana z večjim tveganjem za vaskularno okluzijo z razmerjem obetov približno 1,6 za vsakih 15 mg povečanja. Rezultati analize logistične regresije podatkov za bolnike iz preskušanja 1. faze kažejo tudi na razmerje med sistemsko izpostavljenostjo (AUC) in pojavom arterijskim trombotskih dogodkov. Zato se pričakuje, da bo zmanjšanje odmerka zmanjšalo tveganje vaskularnih okluzivnih dogodkov, vendar je iz analize razvidno, da obstaja morda preneseni učinek iz večjih odmerkov, zato lahko traja do več mesecev, preden se zmanjšanje odmerjanja odrazi pri zmanjšanju tveganja. Drugi sopspremenljivki, ki kažeta na statistično značilno povezavo s pojavom vaskularnih okluzivnih dogodkov v tej analizi, sta anamneza ishemije in starost.

Zmanjšanje odmerka pri bolnikih CP-KML

V preskušanju 2. faze so po neželenih učinkih priporočali zmanjšanje odmerka; poleg tega so oktobra 2013 v tem preskušanju uvedli nova priporočila za prospektivno zmanjšanje odmerka za vse bolnike s CP-KML brez neželenih učinkov, s ciljem zmanjšati tveganje vaskularnih okluzivnih dogodkov.

Varnost

V preskušanju 2. faze je 87 bolnikov s CP-KML doseglo MCyR pri odmerku 45 mg, 45 bolnikov s CP-KML je doseglo MCyR po zmanjšanju odmerka na 30 mg, največkrat zaradi neželenih učinkov. Vaskularni okluzivni dogodki so se pojavili pri 44 od teh 132 bolnikov. Večina teh neželenih učinkov se je pojavila pri odmerku, ob katerem je bolnik dosegel MCyR; dogodki z zvišano telesno temperaturo so se pojavili po zmanjšanju odmerka.

Preglednica 9 Vaskularni okluzivni prvi neželeni učinki pri bolnikih s CP-KML, ki so dosegli MCyR pri 45 mg ali 30 mg (ekstrakcija podatkov 7. aprila 2014)

	Zadnji odmerek pri začetku prvega vaskularnega okluzivnega dogodka		
	45 mg	30 mg	15 mg
Dosežen MCyR pri 45 mg (N=87)	19	6	0
Dosežen MCyR pri 30 mg (N=45)	1	13	5

Učinkovitost

Preliminarni podatki iz preskušanja 2. faze so na voljo za vzdrževanje odgovora (MCyR in MMR) pri vseh bolnikih s CP-KML, pri katerih je bil odmerek zmanjšan zaradi katerega koli razloga. V preglednici 10 so prikazani ti podatki za bolnike, ki so dosegli MCyR in MMR pri 45 mg; podobni podatki so na voljo za bolnike, ki so dosegli MCyR in MMR pri 30 mg.

Večina bolnikov, pri katerih je bil odmerek zmanjšan, je odgovor ohranila (MCyR in MMR) za obdobje spremljanja, ki je trenutno na voljo. Pri večini bolnikov, katerim je bil odmerek končno zmanjšan na 15 mg, je bil odmerek za nekaj časa zmanjšan na 30 mg. Pri delu bolnikov se odmerek na podlagi individualne ocene koristi in tveganj ni zmanjšal.

Za formalna priporočila glede spreminjanja odmerkov v odsotnosti neželenega dogodka, kot strategijo za zmanjšanje tveganj, je potrebnih več podatkov o vzdrževanju odgovora (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Preglednica 10 Vzdrževanje odgovora pri bolnikih s CP-KML, ki so dosegli MCyR ali MMR pri odmerku 45 mg (ekstrakcija podatkov 7. aprila 2014)

	Dosežen MCyR pri 45 mg (N=87)		Dosežen MMR pri 45 mg (N=63)	
	Število bolnikov	Vzdrževan MCyR	Število bolnikov	Vzdrževan MMR
Brez zmanjšanja odmerka	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
Zmanjšanje odmerka le na 30 mg	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90-dnevno zmanjšanje pri 30 mg	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180-dnevno zmanjšanje pri 30 mg	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360-dnevno zmanjšanje pri 30 mg	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
Katero koli zmanjšanje odmerka na 15 mg	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90-dnevno zmanjšanje pri 15 mg	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180-dnevno zmanjšanje pri 15 mg	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360-dnevno zmanjšanje pri 15 mg	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Protilevkemična aktivnost zdravila Iclusig je bila ocenjena tudi v študiji 1. faze s povečevanjem odmerka, v katero je bilo vključenih 65 bolnikov s KML in Ph+ ALL; študija še poteka. Med 43 bolniki s CP-KML je 31 bolnikov s CP-KML doseglo MCyR z mediano trajanja spremljanja 25,3 mesece (razpon: 1,7 do 38,4 mesecev). V času poročanja je imelo MCyR 25 bolnikov s CP-KML (mediana trajanja MCyR ni bila dosežena).

Elektrofiziologija srca

Potencial zdravila Iclusig za podaljšanje intervala QT so ocenili pri 39 bolnikih z levkemijo, ki so prejeli 30 mg, 45 mg ali 60 mg zdravila Iclusig enkrat na dan. Za ovrednotenje učinka ponatiniba na interval QT so opravili po tri zaporedne EKG-meritve ob izhodišču in v stanju dinamičnega ravnovesja. V študiji niso ugotovili klinično pomembnih sprememb povprečnega intervala QTc (tj. > 20 ms) glede na izhodišče. Poleg tega farmakokinetični-farmakodinamični modeli ne kažejo na povezavo med izpostavljenostjo in učinkom, z ocenjeno povprečno spremembo QTcF za -6,4 ms (zgornji interval zaupanja -0,9 ms) pri C_{max} za skupino, ki je prejela 60 mg.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Iclusig za otroke od rojstva do 1 leta starosti s KML in Ph+ ALL. Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Iclusig za pediatrične bolnike od 1 leta do 18 leta starosti s KML in Ph+ ALL (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Najvišje koncentracije ponatiniba so opazili približno 4 ure po peroralni uporabi. V klinično pomembnem razponu odmerkov, ki so ga ocenili pri bolnikih (15 mg do 60 mg), je ponatinib pokazal zvišanja $C_{\max}$ in AUC, sorazmerna z odmerkom. Geometrično povprečje (CV %) $C_{\max}$ in $AUC_{(0-\tau)}$ izpostavljenosti, doseženo za ponatinib 45 mg na dan v stanju dinamičnega ravnovesja, je bilo 77 ng/ml (50 %) oz. 1296 ng•hr/ml (48 %). Po obroku z visoko ali nizko vsebnostjo maščob se plazemske izpostavljenosti ponatiniba ($C_{\max}$ in AUC) niso razlikovale od tistih na tešče. Zdravilo Iclusig se lahko daje s hrano ali brez nje. Sočasna uporaba zdravila Iclusig z močnimi zaviralci izločanja želodčne kisline je povzročila manjše zmanjšanje $C_{\max}$ ponatiniba in nobenega zmanjšanja $AUC_{0-\infty}$.

Porazdelitev

Ponatinib se *in vitro* močno veže (> 99 %) na beljakovine v plazmi. Razmerje ponatiniba v krvi/plazmi je 0,96. Sočasna uporaba ibuprofena, nifedipina, propranolola, salicilne kisline ali varfarina ne izpodrine ponatiniba. V dnevni odmerki 45 mg je geometrično povprečje (CV %) navideznega volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 110 l (94 %), kar kaže na to, da se ponatinib izčrpno porazdeli v ekstravaskularnem prostoru. Študije *in vitro* kažejo, da ponatinib ni substrat ali da je šibek substrat tako za P-gp in za beljakovino rezistence za raka dojke, BCRP. Ponatinib ni substrat za humana organska anionska prenašalska polipeptide OATP1B1 in OATP1B3 ter za organski kationski prenašalec OCT-1.

Biotransformacija

Ponatinib se z esterazami in/ali amidazami presnavlja v neaktivno karboksilno kislino, CYP3A4 pa ga presnovi v presnovek N-desmetil, ki je 4-krat manj aktiven kot ponatinib. Karboksilna kislina in presnovek N-desmetil predstavljata 58 % oz. 2 % ravni ponatiniba v obtoku.

V terapevtskih koncentracijah ponatinib *in vitro* ni zaviral OATP1B1 ali OATP1B3, OCT1 ali OCT2, organska anionska prenašalca OAT1 ali OAT3 ali črpalke žolčnih soli (BSEP, *bile salt export pump*). Zato ni verjetno, da bi se pojavilo klinično medsebojno delovanje med zdravili kot posledica zaviranja substratov teh prenašalcev, pri katerem posreduje ponatinib. Študije *in vitro* kažejo, da ni verjetno, da bi se pojavilo klinično medsebojno delovanje med zdravili kot posledica zaviranja presnove substratov za CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ali CYP2D6, pri kateri posreduje ponatinib.

Študija *in vitro* s človeškimi hepatociti kaže, da ni verjetno, da bi se pojavilo klinično medsebojno delovanje med zdravili kot posledica indukcije presnove substratov za CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A, pri kateri posreduje ponatinib.

Izločanje

Po enkratnem in večkratnih odmerkih 45 mg zdravila Iclusig je bil končni razpolovni čas ponatiniba 22 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je bilo običajno doseženo v 1 tednu od začetka stalnega odmerjanja. Z odmerjanjem enkrat na dan se je med prvim odmerkom in stanjem dinamičnega ravnovesja plazemska izpostavljenost ponatinibu povečala za približno 1,5-krat. Čeprav se s stalnim odmerjanjem izpostavljenost ponatinibu v plazmi povečuje do ravni dinamičnega ravnovesja, analiza populacijske farmakokinetike napoveduje omejeno povečanje navideznega peroralnega očistka v prvih dveh tednih stalnega odmerjanja, vendar se to ne smatra kot klinično pomembno. Ponatinib se v glavnem izloča z blatom. Po enkratnem peroralnem odmerku s [14 C] označenega ponatiniba se je približno 87 % radioativnega odmerka pojavilo v blatu in približno 5 % v urinu. V blatu je bilo 24 % nespremenjenega uporabljenega ponatiniba in v urinu < 1 %, preostali odmerek pa so predstavljali presnovki.

Okvara ledvic

Zdravila Iclusig niso preučevali pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Čeprav izločanje skozi ledvice ni glavna pot izločanja ponatiniba, možnosti vpliva zmerne ali hude okvare ledvic na izločanje skozi jetra niso ugotavljali (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter in zdravim prostovoljcem z normalnim delovanjem jeter so dali enkratni odmerek 30 mg ponatiniba. C_{max} ponatiniba je bil pri bolnikih z blago okvaro jeter in pri zdravih prostovoljcih z normalnim delovanjem jeter primerljiv. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter sta bila C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ ponatiniba manjša, razpolovni čas izločanja ponatiniba iz plazme pa je bil daljši pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter, vendar ni bil klinično pomembno drugačen kot pri zdravih prostovoljcih z normalnim delovanjem jeter.

V primerjavi z zdravimi prostovoljci z normalnim delovanjem jeter niso opazili bistvenih razlik v FK ponatiniba pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter. Zmanjšanje začetnega odmerka zdravila Iclusig pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Intrinzični dejavniki, ki vplivajo na farmakokinetiko ponatiniba

Specifičnih študij za ocenitev vpliva spola, starosti, rase in telesne mase na farmakokinetiko ponatiniba niso opravili. Integrirana analiza populacijske farmakokinetike, opravljena za ponatinib, kaže, da starost lahko napoveduje spremenljivost navideznega peroralnega očistka ponatiniba (CL/F). S pomočjo spola, rase in telesne mase ni mogoče napovedati razlik v farmakokinetiki ponatiniba pri posameznikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Iclusig so ocenili v študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in fototoksičnosti.

Ponatinib v ocenah s standardnimi sistemi *in vitro* in *in vivo* ne kaže genotoksičnih lastnosti.

Neželenih učinkov v kliničnih študijah niso opazili, vendar so jih opazili pri živalih pri izpostavljenosti, podobni ravni klinične izpostavljenosti, in z možnim pomenom za klinično uporabo, in so opisani spodaj.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so pri podganah in opicah cynomolgus opazili izginjanje limfatičnih organov. Učinki so bili po prenehanju zdravljenja reverzibilni.

V študijah s ponavljajočimi odmerki so pri podganah opazili hiper-/hipoplastične spremembe hondrocitov rastne plošče.

Po kroničnem dajanju so v prepučialnih žlezah in žlezah klitorisa pri podganah ugotovili vnetne spremembe, ki so jih spremljale zvišane ravni nevtrofilcev, monocitov, eozinofilcev in ravni fibrinogenov.

V študijah toksičnosti pri opicah cynomolgus so opazili kožne spremembe v obliki krast, hiperkeratoze ali eritema. V študijah toksičnosti pri podganah so opazili suho luskavo kožo.

V študiji pri podganah so pri živalih, ki so dobivale 5 in 10 mg/kg ponatiniba, opazili difuzni edem roženice z infiltracijo nevtrofilnih celic in hiperplastične spremembe epitelijske leče, kar kaže na blage fototoksične reakcije.

V opicah cynomolgus so pri posameznih živalih, ki so dobivale 5 in 45 mg/kg v študiji toksičnosti pri enkratnem odmerku in 1, 2,5 in 5 mg/kg v 4-tedenski študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih opazili sistolični šum na srcu brez makroskopskih ali mikroskopskih korelatov. Klinična pomembnost teh izsledkov ni znana.

Pri opicah cynomolgus so v 4-tedenski študiji toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki na opicah cynomolgus opazili atrofijo folikularnih celic ščitnice, ki jo je spremljalo znižanje ravni T3 in tendenca k zvišanju ravni TSH.

S ponatinibom povezane mikroskopske izsledke na jajčnikih (vključno z atrezijo foliklov) in modih (minimalna degeneracija zarodnih celic) pri živalih, ki so dobivale 5 mg/kg ponatiniba, so opazili v študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri opicah cynomolgus.

Ponatinib v odmerkih 3, 10 in 30 mg/kg je v študiji farmakološke varnosti pri podganah povzročil povečanje količine urina in izločanja elektrolitov ter manjše praznjenje želodca.

Pri podganah so pri odmerkih, toksičnih za mater, opazili toksičnost za zarodek/plod v obliki izgube po ugnezditev, zmanjšane telesne mase plodov in številnih sprememb mehkega tkiva in okostja. Tudi pri odmerkih, ki za mater niso bili toksični, so opazili številne spremembe mehkega tkiva in okostja pri plodovih.

Pri juvenilnih podganah so pri živalih, ki so dobivale 3 mg/kg/dan, opazili smrtnost, povezano z vnetnimi učinki, in zmanjšanje pridobivanja telesne mase pri odmerkih 0,75, 1,5 in 3 mg/kg/dan v obdobju zdravljenja pred odstavitvijo in v zgodnjem obdobju po odstavitvi. V študiji juvenilne toksičnosti ponatinib ni neželeno vplival na pomembne razvojne parametre.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob
kolodni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete

smukec
makrogol 4000
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Plastenka vsebuje eno zaprto posodo s sušilnim sredstvom, ki vsebuje molekulsko sito. Posodo shranjujte v plastenki.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z navojno zaporko, ki vsebujejo 60 ali 180 filmsko obloženih tablet, skupaj s plastično posodo s sušilnim sredstvom, ki vsebuje molekulsko sito. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Odstranjevanje:

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Ravnanje:

Bolnikom je treba svetovati, naj posode s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki, ne pogoltnejo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. julij 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Posodobljen RMP je treba predložiti do 24. novembra 2014.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

V vsaki državi članici se bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom z nacionalno odgovornim organom dogovoril o obliki in vsebini izobraževalnega programa, vključno z mediji komunikacije, načinom razdeljevanja in drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je ponuditi informacije, ki pomagajo pri opredelitvi bolnikov, primernih za zdravljenje, pri razumevanju varne uporabe ponatiniba, tveganj za bolnike in pomembnih neželenih učinkov, za katere se priporoča spremljanje in prilagajanje odmerka.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil, da bodo v vsaki državi članici, v kateri se trži zdravilo ICLUSIG, vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo ICLUSIG predpisovali,

prejeli brošuro za zdravstvene delavce.

Ključni elementi brošure za zdravstvene delavce:

- Pomen ocenitve tveganj pred začetkom zdravljenja s ponatinibom.
 - Razpoložljivi podatki o razmerju med odmerkom in tveganjem vaskularnih okluzivnih dogodkov. Dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri zmanjšanju odmerka bolnikom s CP-KML, ki so dosegli MCyR, v odsotnosti neželenega učinka. Priporočilo za skrbno spremljanje odgovora ob zmanjšanju odmerka.
 - Priporočila, da je treba razmisliti o ukinitvi ponatiniba, če v 3 mesecih (90 dneh) ni celovitega hematološkega odgovora.
 - Informacije o pomembnih neželenih učinkih, za katere se priporoča spremljanje in/ali prilagajanje odmerka, kot je opisano v povzetku glavnih značilnosti zdravila: pankreatitis, povečane ravni amilaze in lipaze, mielosupresija, nenormalnosti testa delovanja jeter, krvavitev, odpoved srca/disfunkcija levega prekata, vaskularni okluzivni dogodki in hipertenzija.
 - Navodila o obravnavi neželenih učinkov na podlagi spremljanja in prilagajanja odmerka ali ukinitve zdravljenja.
- **Obveznosti izvajanja ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okvirju izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za določitev optimalnega začetnega odmerka zdravila Iclusig in karakterizacijo varnosti in učinkovitosti zdravila Iclusig po zmanjšanju odmerka po doseženem MCyR pri bolnikih s CP-KML, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvedel in predložil rezultate študije o razponu odmerka.	junij 2019

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA IN NALEPKA ZA PLASTENKE****1. IME ZDRAVILA**

Iclusig 15 mg filmsko obložene tablete
ponatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg ponatiniba (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 tablet
180 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zunanja ovojnina:

Ne pogoltnite posode s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/839/001	60 filmsko obloženih tablet
EU/1/13/839/002	180 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zunanja ovojnica:
Iclusig 15 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA IN NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Iclusig 45 mg filmsko obložene tablete
ponatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg ponatiniba (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet
90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zunanja ovojna:

Ne pogoltnite posode s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/839/003	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/13/839/004	90 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zunanja ovojnina:
Iclusig 45 mg

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Iclusig 15 mg filmsko obložene tablete Iclusig 45 mg filmsko obložene tablete ponatinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Iclusig in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Iclusig
3. Kako jemati zdravilo Iclusig
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Iclusig
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Iclusig in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z naslednjimi tipi **levkemije**, ki jim zdravljenje z drugimi zdravili ne pomaga več, ali ki imajo posebno gensko spremembo, znano kot mutacija T315I:

- kronična mieloična levkemija (KML): krvni rak, ki vključuje preveliko število nenormalnih belih krvnih celic v krvi in kostnem mozgu (kjer nastajajo krvne celice).
- akutna limfoblastna levkemija s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ ALL): vrsta levkemije, ki vključuje preveč nezrelih belih krvnih celic v krvi in krvotvornem kostnem mozgu. Pri tej vrsti levkemije se je del DNK (genetski material) prerazporedil in oblikoval nenormalen kromosom, ki se imenuje kromosom Philadelphia.

Zdravilo Iclusig sodi v skupino zdravil, imenovanih zaviralci tirozin-kinaze. Pri bolnikih s KML in Ph+ ALL spremembe v DNK sprožijo signal, ki telesu pove, naj proizvaja nenormalne bele krvne celice. Zdravilo Iclusig ta signal zavre, s čimer prepreči nastajanje teh celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Iclusig

Ne jemljite zdravila Iclusig

- če ste **alergični** na ponatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Iclusig se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, če imate:

- bolezen jeter ali trebušne slinavke ali zmanjšano delovanje ledvic. Vaš zdravnik bo morda uvedel dodatne previdnostne ukrepe.
- zlorabo alkohola v zdravstveni zgodovini
- predhodni srčni napad ali možgansko kap
- krvne strdke v žilah v zdravstveni zgodovini
- težave s srcem, vključno s srčnim popuščanjem, nerednim srčnim utripom in podaljšanim intervalom QT
- visok krvni tlak
- težave s krvavitvijo v zdravstveni zgodovini

Vaš zdravnik bo:

- ocenil delovanje vašega srca in stanje vaših arterij in ven
- opravil pregled celotne krvne slike
Prve 3 mesece po uvedbi zdravljenja se bo ta preiskava ponavljala vsaka 2 tedna. Nato jo bodo opravljali mesečno ali po navodilih zdravnika.
- preveril serumsko beljakovino, znano kot lipaza
Pregledi serumske beljakovine, imenovane lipaza, bodo prva 2 meseca opravljeni vsaka 2 tedna, nato pa občasno. Pri zvišanju lipaze bo morda treba zdravljenje prekiniti ali zmanjšati odmerek.
- opravil jetrne teste
Teste delovanja jeter vam bodo opravljali periodično po navodilih vašega zdravnika.

Otroci in mladostniki

Otroci, stari do 18 let, zdravila ne smejo prejemati, saj podatkov ni na voljo.

Druga zdravila in zdravilo Iclusig

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Naslednja zdravila lahko vplivajo na način delovanja zdravila Iclusig ali pa lahko zdravilo Iclusig vpliva na delovanje teh zdravil:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** zdravila za zdravljenje glivičnih okužb
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir:** zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV
- **klaritromicin, telitromicin, troleandomicin:** zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb
- **nefazodon:** zdravilo za zdravljenje depresije
- **šentjanževka:** zeliščno zdravilo za zdravljenje depresije
- **karbamazepin:** zdravilo za zdravljenje epilepsije, evforičnih/depresivnih faz in določenih bolečin
- **fenobarbital, fenitoin:** zdravili za zdravljenje epilepsije
- **rifabutin, rifampicin:** zdravili za zdravljenje tuberkuloze ali nekaterih drugih okužb
- **digoksin:** zdravilo za zdravljenje šibkega srca
- **dabigatran:** zdravilo za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov
- **kolhicin:** zdravilo za zdravljenje napadov protina
- **pravastatin, rosuvastatin:** zdravila za zniževanje zvišanih ravni holesterola
- **metotreksat:** zdravilo za zdravljenje hudega vnetja sklepov (revmatoidni artritis), raka in kožne bolezni luskavice
- **sulfasalazin:** zdravilo za zdravljenje hudega vnetja črevesja ali revmatičnega vnetja sklepov

Zdravilo Iclusig skupaj s hrano in pijačo

Ne uporabljajte izdelkov iz grenivke, kot je na primer sok grenivke.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da ste noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- **Nasvet glede kontracepcije za moške in ženske**
Ženske v rodni dobi, ki se zdravijo z zdravilom Iclusig, ne smejo zanositi. **Moškim**, ki se zdravijo z zdravilom Iclusig, svetujemo, naj med zdravljenjem ne zaplodijo otroka. Med zdravljenjem morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.
Zdravilo Iclusig uporabljajte med nosečnostjo le, če vam zdravnik pove, da je to nujno potrebno, saj obstajajo možna tveganja za nerojenega otroka.
- **Dojenje**
Med zdravljenjem z zdravilom Iclusig ne smete dojiti. Ni znano, ali zdravilo Iclusig prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri vožnji ali upravljanju strojev bodite posebno pozorni, saj se lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Iclusig, pojavijo motnje vida, omotica, zaspanost in utrujenost.

Zdravilo Iclusig vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate mlečnega sladkorja (laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Iclusig

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova ali farmacevtova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje z zdravilom Iclusig mora predpisati zdravnik z izkušnjami v zdravljenju levkemije.

Zdravilo Iclusig je na voljo kot:

- 45 mg filmsko obložene tablete za priporočeni odmerek,
- 15 mg filmsko obložene tablete za prilagajanje odmerka.

Priporočeni začetni odmerek je ena 45 mg filmsko obložena tableta enkrat na dan.

Vaš zdravnik lahko odmerek zmanjša ali vam naroči, da začasno prenehate jemati zdravilo Iclusig, če:

- se število belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci, zmanjša
- se število trombocitov zmanjša
- se pojavijo hudi neželeni učinki, ki ne vplivajo na kri
 - vnetje trebušne slinavke
 - zvišane ravni serumskih beljakovin lipaze ali amilaze
- se pojavijo težave s srcem ali krvnimi žilami

Z jemanjem zdravila Iclusig lahko ponovno začnete z istim ali zmanjšanim odmerkom, ko dogodek izzveni ali je pod nadzorom.

Vaš zdravnik bo morda v rednih intervalih ocenjeval vaš odgovor na zdravljenje.

Način uporabe

Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode. Tablete lahko jemljete s hrano ali brez nje. Tablet ne drobite in ne raztapljajte.

Ne pogoltnite posode s sušilnim sredstvom, ki je v plastenki.

Trajanje zdravljenja

Zdravilo Iclusig morate jemati vsak dan, dokler je predpisano. To je dolgoročno zdravljenje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Iclusig, kot bi smeli

V tem primeru se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Iclusig

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Vzemite naslednji odmerek, ko je čas zanj.

Če ste prenehali jemati zdravilo Iclusig

Ne prenehajte jemati zdravila Iclusig brez zdravnikovega dovoljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri bolnikih, starih 65 let in več, je bolj verjetno, da se bodo pojavili neželeni učinki.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov.

Če so rezultati krvnih preiskav nenormalni, se je treba takoj posvetovati z zdravnikom.

Resni neželeni učinki (pogosti: prizadenejo 1 do 10 od 100 bolnikov):

- vnetje trebušne slinavke. Svojemu zdravniku takoj povejte, če se pojavi vnetje trebušne slinavke. Simptomi so huda bolečina v trebuhu in hrbtu.
- zvišana telesna temperatura, pogosto z drugimi znaki okužbe zaradi zmanjšanega števila belih krvnih celic
- srčni napad
- spremembe v krvi:
 - zmanjšano število rdečih krvnih celic (simptomi vključujejo šibkost, omotico, utrujenost)
 - zmanjšano število trombocitov (simptomi vključujejo povečano nagnjenost h krvavitvam ali nastanku podplutb)
 - zmanjšano število belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci (simptomi vključujejo povečano nagnjenost k okužbam)
 - zvišana raven serumske beljakovine, imenovane lipaza
- motnja srčnega ritma, nenormalen srčni utrip
- srčno popuščanje (simptomi vključujejo: šibkost, utrujenost, otekanje nog)
- težave z dihanjem
- driska
- krvni strdek v globokih venah, nenadna zapora ven, krvni strdek v krvni žili pljuč (simptomi vključujejo vročinske valove, zardevanje, pordelost obraza, težave z dihanjem)
- možganska kap (simptomi vključujejo težave z govorom ali premikanjem, zaspanost, migreno, nenormalne občutke)
- težave s krvnim obtokom (simptomi vključujejo bolečino v rokah ali nogah, hladnost oddaljenih delov udov)

- povečano nagnjenost h krvavitvam ali nastanku podplutb

Drugi možni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo z naslednjimi pogostnostmi, so:

Zelo pogosti neželeni učinki (prizadenejo več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužba zgornjih dihal
- zmanjšan apetit
- nespečnost
- glavobol, omotica
- visok krvni tlak
- kašelj
- driska, bruhanje, zaprtost, siljenje na bruhanje
- zvišane ravni različnih jetrnih encimov v krvi, imenovanih:
 - alanin-aminotransferaze
 - aspartat-aminotransferaze
- izpuščaj, suha koža
- bolečine v kosteh, sklepih, hrbtu, rokah ali nogah, mišični krči
- utrujenost, kopičenje tekočine v rokah in/ali nogah, zvišana telesna temperatura, bolečine

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov):

- okužba pljuč, okužba krvi, vnetje lasnih foliklov
- zastajanje tekočine
- dehidracija
- nizke ravni kalcija, fosfata ali kalija v krvi
- zvišane ravni sladkorja ali sečne kisline v krvi, visoke vrednosti maščob (trigliceridov) v krvi
- izguba telesne mase
- mala možganska kap, možganski infarkt
- bolezní živcev v rokah in/ali nogah (pogosto povzročijo omrtvelost in bolečine dlani in stopal)
- otopelost, migrena
- povečana ali zmanjšana občutljivost za dotik ali občutek, nenormalni občutki, kot so ščemenje, sklenje in srbenje
- zamegljen vid, suhe oči
- oteklost tkiva vek ali okoli oči zaradi odvečne tekočine
- nelagodno tiščanje, občutek polnosti, stiskanje ali bolečina v sredini prsnega koša (angina pektoris)
- palpitacije
- bolečina v eni nogi ali obeh nogah pri hoji ali vadbi, ki po nekaj minutah mirovanja izgine
- vročinski oblivi, zardevanje
- tekočina v prsnem košu (lahko povzroči težave z dihanjem), krvavitev iz nosu, težave pri proizvajanju glasov, hipertenzija v pljučih
- zvišane ravni jetrnih encimov in encimov trebušne slinavke v krvi:
 - amilaze
 - alkalne fosfataze
 - gama-glutamilttransferaze
- zgaga, ki jo povzroča zatekanje želodčnih sokov v požiralnik, vnetje v ustih, otekanje trebuha ali napetost v trebuhu ali prebavne motnje, suha usta
- zvišana raven bilirubina (rumene razgradne snovi krvnega pigmenta) v krvi
- bolečine v mišicah, kosteh, vratu ali prsnem košu
- kožni izpuščaj, srbenje, luščenje kože, rdečina kože, podplutost, boleča koža, izpadanje las
- otekanje tkiva in obraza zaradi odvečne tekočine
- nočno potenje, povečano potenje
- bolečine v prsnem košu, ki niso povezane s srcem
- nezmožnost doseči ali ohraniti erekcijo
- mrzlica, gripi podobna bolezen

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov):

- presnovna bolezen zaradi razgradnih produktov umirajočih rakavih celic
- zoženje arterij v možganih
- zapora krvnih žil v očesu
- motnje vida
- težave s srcem, težave s krvnimi žilami v srčni mišici, bolečine na levi strani prsnega koša, nepravilno delovanje levega srčnega prekata
- zoženje krvnih žil, slab krvni obtok
- težave s krvnim obtokom v vranici
- krvavitev v želodcu (simptomi vključujejo: bolečino v želodcu, bruhanje krvi)
- poškodba jeter, zlatenica (simptomi vključujejo: porumenelost kože in oči)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Iclusig

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke in na škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Plastenka vsebuje eno zaprto plastično posodo s sušilnim sredstvom, ki vsebuje molekulsko sito. Posodo shranjujte v plastenki. Posodes sušilnim sredstvom ne smete zaužiti.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Iclusig

- Zdravilna učinkovina je ponatinib.
Ena 15 mg filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg ponatiniba (v obliki ponatinibijevega klorida).
Ena 45 mg filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg ponatiniba (v obliki ponatinibijevega klorida).
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob, (koloidni brezvodni) silicijev dioksid, magnezijev stearat, smukec, makrogol 4000, polivinilalkohol, titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila Iclusig in vsebina pakiranja

Zdravilo Iclusig filmsko obložene tablete so bele, okrogle in zaobljene na zgornji in spodnji strani. Zdravilo Iclusig 15 mg filmsko obložene tablete imajo v premeru približno 6 mm in vtisnjeno oznako "A5" na eni strani.

Zdravilo Iclusig 45 mg filmsko obložene tablete imajo v premeru približno 9 mm in vtisnjeno oznako "AP4" na eni strani.

Zdravilo Iclusig je na voljo v plastenkah, od katerih vsaka vsebuje eno posodo s sušilnim sredstvom z molekulskim sitom. Plastenke so pakirane v kartonski škatli.

Plastenke zdravila Iclusig 15 mg vsebujejo 60 ali 180 filmsko obloženih tablet.

Plastenke zdravila Iclusig 45 mg vsebujejo 30 ali 90 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>