

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iclusig 15 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg понатиниб (ponatinib) (като хидрохлорид).

### Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бяла, двойноизпъкнала, кръгла филмирана таблетка, с размер приблизително 6 mm в диаметър, с вдлъбнато релефно означение „A5” от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Iclusig е показан при възрастни пациенти с

- хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в хронична фаза, фаза на акцелерация или бластна фаза, които са резистентни към дазатиниб или нилотиниб; които имат непоносимост към дазатиниб или нилотиниб и за които последващо лечение с иматиниб не е клинично уместно, или които са с мутация Т315I
- остра лимфобластна левкемия, положителна за Филадельфийска хромозома (Ph+ ОЛЛ), които са резистентни към дазатиниб; които имат непоносимост към дазатиниб и за които последващо лечение с иматиниб не е клинично уместно, или които са с мутация Т315I.

Вижте точки 4.2 Оценяване на сърдечно-съдовия статус преди започване на терапия и 4.4 Ситуации, в които може да се обмисли алтернативно лечение.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в диагностицирането и лечението на пациенти с левкемия. Хематологични поддържащи мерки, като тромбоцитна трансфузия и хемопоеични растежни фактори, могат да се използват по време на лечение, ако са клинично показани.

Преди започване на лечение с понатиниб, трябва да се оцени сърдечно-съдовият статус на пациента, включително анамнеза и физикален преглед, и сърдечно-съдовите рискови фактори трябва активно да се контролират. Сърдечно-съдовият статус трябва да продължи да се

наблюдава и медикаментозното и поддържащо лечение на заболявания, които допринасят за сърдечно-съдов риск, трябва да се оптимизира по време на лечението с понатиниб.

#### Дозировка

Препоръчителната начална доза е 45 mg понатиниб веднъж дневно. За стандартната доза от 45 mg веднъж дневно е налична 45 mg филмирана таблетка. Лечението трябва да се продължи, докато пациентът не показва данни за прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пациентите трябва да се наблюдават за отговор в съответствие със стандартните клинични препоръки.

Обмислете прекратяване на понатиниб, ако не настъпи пълен хематологичен отговор до 3 месеца (90 дни).

Рискът от съдови оклузивни събития вероятно е свързан с дозата. Няма достатъчно данни, за да се направят официални препоръки за намаляване на дозата (при липса на нежелано събитие) при пациенти с ХМЛ в хронична фаза (ХФ), които са постигнали голям цитогенетичен отговор. Ако се обмисля намаляване на дозата, при оценяването на индивидуалното съотношение полза/риск трябва да се вземат предвид следните фактори: сърдечно-съдов риск, нежелани реакции от терапията с понатиниб, време до цитогенетичен отговор, и нива на BCR-ABL транскрипти (вж. точки 4.4 и 5.1). Ако се предприеме намаляване на дозата, е препоръчително стриктно наблюдение на отговора.

#### Лечение на случаи на токсичност:

Трябва да се обмисли промяна на дозата или прекъсване на прилагането за контролиране на хематологични и нехематологични случаи на токсичност. В случай на тежки нежелани реакции, лечението трябва да се преустанови.

При пациенти, чиито нежелани реакции са отшумели или отслабнали по тежест, Iclusig може да започне отново и може да се обмисли увеличаване на дозата обратно до дневната доза, използвана преди нежеланата реакция, ако е клинично уместно.

За доза от 30 mg или 15 mg веднъж дневно са налични филмирани таблетки от 15 mg.

#### *Миелосупресия*

Промените на дозата при неутропения ( $ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопения (тромбоцити  $< 50 \times 10^9/l$ ), които не са свързани с левкемия, са обобщени в Таблица 1.

**Таблица 1 Модификации на дозата за миелосупресия**

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$	Първа проява: <ul style="list-style-type: none"><li>Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с първоначалната доза 45 mg след възстановяване на <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> и тромбоцити <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Втора проява: <ul style="list-style-type: none"><li>Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с доза 30 mg след възстановяване на <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> и тромбоцити <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Трета проява: <ul style="list-style-type: none"><li>Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с доза 15 mg след възстановяване на <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> и тромбоцити <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
*ANC = абсолютен брой неутрофили	

#### *Съдова оклузия*

При пациент, при който има съмнение за развитие на артериално или венозно оклузивно събитие, приемът на Iclusig трябва веднага да се прекрати. Преценката на съотношението

полза/риск трябва да ръководи решението за подновяване на терапията с Iclusig (вж. точки 4.4 и 4.8) след овладяване на събитието.

Наличието на хипертония може да допринесе за риск от артериални тромботични събития. Лечението с Iclusig трябва временно да се прекъсне, ако хипертонията не е с добър медикаментозен контрол.

#### *Панкреатит*

Препоръчителните промени при панкреатични нежелани реакции са обобщени в Таблица 2.

**Таблица 2 Промени на дозата при панкреатит и повишение на липазата/амилазата**

Панкреатит степен 2 и/или асимптоматично повишение на липазата/амилазата	Продължете Iclusig със същата доза
Асимптоматично повишение на липазата/амилазата, само степен 3 или 4 ( $> 2,0 \times \text{IULN}^*$ )	Поява при доза 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с доза 30 mg след възстановяване до <math>\leq</math> степен 1 (<math>&lt; 1,5 \times \text{IULN}</math>)</li></ul> Рецидив при доза 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с доза 15 mg след възстановяване до <math>\leq</math> степен 1 (<math>&lt; 1,5 \times \text{IULN}</math>)</li></ul> Рецидив при доза 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Обмислете прекратяване на приложението на Iclusig</li></ul>
Панкреатит, степен 3	Поява при доза 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с доза 30 mg след възстановяване до <math>&lt;</math> степен 2</li></ul> Рецидив при доза 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с доза 15 mg след възстановяване до <math>&lt;</math> степен 2</li></ul> Рецидив при доза 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Обмислете прекратяване на приложението на Iclusig</li></ul>
Панкреатит, степен 4	Прекратете приложението на Iclusig
*IULN = горна граница на нормата за здравето за здравното заведение	

#### *Пациенти в старческа възраст*

От 449-те пациенти в клиничното проучване на Iclusig, 155 (35%) са били на възраст  $\geq 65$  години. В сравнение с пациентите на възраст  $< 65$  години, за по-възрастните пациенти е по-вероятно да получат нежелани реакции.

#### *Чернодробно увреждане*

Пациенти с чернодробно увреждане могат да получават препоръчителната начална доза. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Iclusig на пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Бъбречната екскреция не е основен път на елиминиране на понатиниб. Iclusig не е бил проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Пациенти с изчислен креатининов клирънс  $\geq 50 \text{ ml/min}$  би трябвало да могат да получават безопасно Iclusig без корекция на дозата. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Iclusig на пациенти с изчислен креатининов клирънс  $< 50 \text{ ml/min}$  или терминална бъбречна недостатъчност.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Iclusig при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели. Пациентите не трябва да разчупват или разтварят таблетките. Iclusig може да се приема със или без храна.

Пациентите трябва да бъдат информирани да не поглъщат контейнера със сушител, който се намира в бутилката.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Важни нежелани реакции

##### *Миелосупресия*

Iclusig е свързан с тежка (степен 3 или 4 по общите терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции на Националния институт по ракови заболявания) тромбоцитопения, неутропения и анемия. Честотата на тези събития е по-голяма при пациенти с ХМЛ във фаза на акцелерация (ФА-ХМЛ) или в бластна фаза (БФ-ХМЛ)/Ph+ ОЛЛ, отколкото при пациенти с ХМЛ в хронична фаза (ХФ-ХМЛ). Трябва да се прави пълна кръвна картина на всеки 2 седмици за първите 3 месеца, а след това - на всеки месец или според клиничните нужди. Миелосупресията е била в повечето случаи обратима и обикновено контролирана чрез временно спиране на Iclusig или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

##### *Съдова оклузия*

При пациенти, лекувани с Iclusig, са възниквали артериална и венозна тромбоза и оклузии, включително инфаркт на миокарда с фатален изход, инсулт, стеноза на големи артериални съдове на мозъка, тежка болест на периферните съдове и нужда от спешни процедури на реваскуларизация. Тези събития са се получавали при пациенти със или без сърдечно-съдови рискови фактори, включително пациенти на възраст 50 години или по-малко. Нежеланите събития, свързани със съдова оклузия, са били по-чести с увеличаването на възрастта и при пациенти с предишна анамнеза за исхемия, хипертония, диабет или хиперлипидемия.

Рискът от съдови оклузивни събития вероятно е свързан с дозата (вж. точки 4.2 и 5.1).

В проучването фаза 2 оклузивни нежелани реакции на артериалните и венозните съдове са възникнали при 23% от пациентите (честота на настъпващи по време на лечението). При някои пациенти е възникнало повече от 1 тип събитие. Съдови оклузивни нежелани реакции по отношение на артериалните съдове на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали съответно при 9,6%, 7,3% и 6,9% от пациентите, лекувани с Iclusig. Венозни оклузивни реакции (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали при 5,0% от пациентите.

В проучването фаза 2 сериозни артериални и венозни оклузивни нежелани реакции са възникнали при 18% от пациентите (честота на настъпващи по време на лечението). Сериозни съдови оклузивни нежелани реакции по отношение на артериалните съдове на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали съответно при 6,7%, 5,6% и 5,1% от пациентите, лекувани с Iclusig. Сериозни венозни оклузивни реакции (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали при 4,5% от пациентите (вж. точка 4.8).

Iclusig не трябва да се използва при пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, предходна реваскуларизация или инсулт, освен ако потенциалната полза от лечението не е по-голяма от потенциалния риск (вж. точки 4.2 и 4.8). При тези пациенти трябва да се обмислят и алтернативни възможности за лечение, преди започване на лечение с понатиниб.

Преди започване на лечение с понатиниб, трябва да се оцени сърдечно-съдовият статус на пациента, включително анамнеза и физикален преглед, и сърдечно-съдовите рискови фактори

трябва активно да се контролират. Сърдечно-съдовият статус трябва да продължи да се наблюдава и медикаментозното и поддържащо лечение на заболявания, които допринасят за сърдечно-съдов риск, трябва да се оптимизира по време на лечението с понатиниб.

Пациентите трябва да се наблюдават за данни за тромбоемболия и съдова оклузия, и лечението с Iclusig трябва незабавно да се прекъсне в случай на съдова оклузия. Преценката на съотношението полза/риск трябва да ръководи решението за подновяване на терапията с Iclusig (вж. точки 4.2 и 4.8).

Наличието на хипертония може да допринесе за риск от артериални тромботични събития. По време на лечение с Iclusig кръвното налягане трябва да се наблюдава и контролира на всяко посещение в клиниката, а хипертонията трябва да се лекува до нормални стойности на кръвното налягане. Лечението с Iclusig трябва временно да се прекъсне, ако хипертонията не е с добър медикаментозен контрол (вж. точка 4.2).

Хипертония, свързана с лечението, е възниквала при пациенти, лекувани с Iclusig. При пациентите може да има нужда от спешна клинична интервенция за хипертония, свързана с обърканост, главоболие, болка в гърдите или задух.

#### *Застойна сърдечна недостатъчност*

При пациенти, лекувани с Iclusig, са възниквали фатална и сериозна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, включително събития, свързани с предхождащи съдови оклузивни събития. Наблюдавайте пациентите за признаци или симптоми, типични за сърдечна недостатъчност и ги лекувайте според клиничните показания, включително прекъсване на Iclusig. Обмислете прекратяване на приложението на понатиниб при пациенти, които развиват сериозна сърдечна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### *Панкреатит и серумна липаза*

Iclusig е свързан с панкреатит. Честотата на възникване на панкреатит е по-висока в първите 2 месеца на употреба. Проверявайте серумната липаза на всеки 2 седмици за първите 2 месеца и периодично след това. Може да се наложи прекъсване на приема или намаляване на дозата. Ако повишенията на липазата се придружават от абдоминални симптоми, приемът на Iclusig трябва да се спре и пациентите да се оценят за данни за панкреатит (вж. точка 4.2). Препоръчва се повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит или злоупотреба с алкохол. Пациенти с тежка или много тежка хипертриглицеридемия трябва да бъдат лекувани по подходящ начин, за да се намали рискът от панкреатит.

#### *Отклонения в чернодробната функция*

Iclusig може да доведе до повишение на АЛАТ, АСАТ, билирубина и алкалната фосфатаза. Чернодробни функционални тестове трябва да се правят преди започване на лечение и да се наблюдават периодично, според клиничните нужди.

#### *Кръвоизлив*

При пациенти, лекувани с Iclusig, са възниквали сериозни събития на кървене и кръвоизливи, включително случаи с фатален изход. Честотата на сериозните събития на кървене е била по-висока при пациенти с ФА-ХМЛ, БФ-ХМЛ и Rh+ ОЛЛ. Най-често съобщаваните сериозни събития на кървене са били мозъчен кръвоизлив и стомашно-чревен кръвоизлив. Повечето хеморагични събития, но не всички, са възниквали при пациенти с тромбоцитопения степен 3/4. Прекъснете приложението на Iclusig при сериозен или тежък кръвоизлив и оценете състоянието.

#### Взаимодействия с лекарствени продукти

Трябва да се внимава при едновременна употреба на Iclusig с умерени и силни инхибитори на СУРЗА, и умерени и силни индуктори на СУРЗА (вж. точка 4.5).

Към едновременна употреба на понатиниб с противосъсирващи средства трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти, при които може да има риск от събития на кървене

(вж. „Миелосупресия“ и „Кръвоизлив“). Не са провеждани официални проучвания на понатиниб с противосъсирващи средства.

#### Удължаване на QT-интервала

Възможността за удължаване на QT-интервала при Iclusig е оценена при 39 пациенти с левкемия и не е наблюдавано клинично значимо удължаване на QT-интервала (вж. точка 5.1). Цялостно проучване по отношение на QT-интервала обаче не е провеждано. Поради това не може да бъде изключен клинично значим ефект върху QT-интервала.

#### Специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

Пациенти с чернодробно увреждане могат да получават препоръчителната начална доза. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Iclusig на пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Iclusig на пациенти с изчислен креатининов клирънс < 50 ml/min или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2).

#### Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Вещества, които могат да увеличат серумните концентрации на понатиниб

##### *Инхибитори на CYP3A*

Понатиниб се метаболизира чрез CYP3A4.

Едновременното приложение на единична перорална доза 15 mg Iclusig при наличието на кетоконазол (400 mg дневно), силен инхибитор на CYP3A, води до умерено увеличение на системната експозиция на понатиниб със стойности на  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$ , които са съответно със 78% и 47% по-високи от стойностите, наблюдавани при самостоятелно прилагане на понатиниб.

Трябва да се внимава и трябва да се обмисли намаляване на началната доза на Iclusig на 30 mg при съвместно приложение със силни инхибитори на CYP3A, като кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, сакинавир, телитромицин, тролеандомицин, вориконазол и сок от грейпфрут.

#### Вещества, които могат да намалят серумните концентрации на понатиниб

##### *Индуктори на CYP3A*

Едновременно приложение на единична доза от 45 mg Iclusig с рифампин (600 mg дневно), силен индуктор на CYP3A, при 19 здрави доброволци, намалява  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$  на понатиниб съответно с 62% и 42% в сравнение със самостоятелното приложение на понатиниб.

Едновременно приложение на силни индуктори на CYP3A4, като карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и жълт кантарион с понатиниб трябва да се избягва и да се търсят алтернативи на индуктора на CYP3A4, освен ако ползата превишава възможния риск от намалена експозиция на понатиниб.

Вещества, чиито серумни концентрации могат да се променят от понатиниб

#### Субстрати на транспортерите

*In vitro* понатиниб е инхибитор на P-gp и BCRP. Поради това, понатиниб може да има потенциала да повиши плазмените концентрации на съвместно приложени субстрати на P-gp (напр. дигоксин, дабигатран, колхицин, правастатин) или BCRP (напр. метотрексат, розувастатин, сулфасалазин) и може да увеличи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение, когато понатиниб се прилага с тези лекарствени продукти.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал, които се лекуват с Iclusig, трябва да бъдат съветвани да не забременяват, и мъже, които се лекуват с Iclusig, трябва да бъдат съветвани да не зачеват дете по време на лечението. Трябва да се използва ефективен метод за контрацепция по време на лечението. Не е известно дали понатиниб влияе върху ефективността на системните хормонални контрацептиви. Трябва да се използва друг или допълнителен метод за контрацепция.

#### Бременност

Липсват адекватни данни от употребата на Iclusig при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Iclusig трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Ако се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана за възможния риск за плода.

#### Кърмене

Не е известно дали Iclusig се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични и токсикологични данни не могат да изключат възможна екскреция в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Iclusig.

#### Фертилитет

Не е установен ефектът на Iclusig върху фертилитета при мъже и жени.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Iclusig повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Нежелани реакции като летаргия, замаяност и замъглено зрение, са свързвани с Iclusig. Поради това се препоръчва внимание при шофиране или работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са били установени в открито, международно, многоцентрово изпитване с едно рамо при 449 пациенти с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, които са били резистентни или са проявили непоносимост към предишна ТКІ терапия, включително такива с BCR-ABL T315I мутация. Всички пациенти са получавали 45 mg Iclusig веднъж дневно. Корекции на дозата до 30 mg веднъж дневно или 15 mg веднъж дневно са били позволени за контролиране на токсичността от лечението. Към момента на съобщаване, всички лекувани в момента пациенти са имали минимален период на проследяване 27 месеца. Медианата на продължителност на лечението с Iclusig е била 866 дни при пациенти с ХФ-ХМЛ, 590 дни при пациенти с ФА-ХМЛ и 86 дни при пациенти с БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ. Медианата на интензитет на дозата е била 36 mg или 80% от очакваната 45 mg доза.



Най-честите сериозни нежелани лекарствени реакции > 1% (честота на настъпващи по време на лечението) са били панкреатит (5,6%), пирексия (4,2%), болка в корема (4,0%), инфаркт на миокарда (3,6%), предсърдно мъждене (3,3%), анемия (3,3%), понижен брой тромбоцити (3,1%), фебрилна неутропения (2,9%), сърдечна недостатъчност (2,0%), увеличена липаза (1,8%), диспнея (1,6%), диария (1,6%), понижен брой неутрофили (1,3%), панцитопения (1,3%) и перикарден излив (1,3%).

Сериозни съдови оклузивни нежелани реакции по отношение на артериалните съдове на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали съответно при 6,7%, 5,6% и 5,1% от пациентите, лекувани с Iclusig. Сериозни венозни оклузивни реакции (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали при 4,5% от пациентите.

Като цяло, най-честите нежелани реакции ( $\geq 20\%$ ) са били понижен брой тромбоцити, обрив, суха кожа и болка в корема.

Съдови оклузивни нежелани реакции по отношение на артериалните съдове на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали съответно при 9,6%, 7,3% и 6,9% от пациентите, лекувани с Iclusig. Венозни оклузивни реакции (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали при 5,0% от пациентите. Като цяло, артериални и венозни оклузивни нежелани реакции са възникнали при 23% от пациентите, лекувани с Iclusig от проучването фаза 2, с възникнали при 18% от пациентите сериозни нежелани реакции. При някои пациенти е възникнал повече от един тип събитие.

Честотата на свързани с лечението нежелани реакции, водещи до прекратяване, е била 14% при пациенти с ХФ-ХМЛ, 7% при пациенти с ФА-ХМЛ и 4% при пациенти с БФ-ХМЛ/Rh+ ОЛЛ.

#### Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежелани лекарствени реакции, съобщени при всички пациенти с ХМЛ и Rh+ ОЛЛ, са представени в Таблица 3. Категориите по честота са много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите по честота нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 3 Нежелани реакции, наблюдавани при пациентите с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ – по честота на настъпващи по време на лечението събития**

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	инфекция на горните дихателни пътища
	Чести	пневмония, сепсис, фоликулит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	анемия, намален брой на тромбоцитите, намален брой на неутрофилите
	Чести	панцитопения, фебрилна неутропения, намален брой на левкоцитите
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	понижен апетит
	Чести	дехидратация, задържане на течности, хипокалциемия, хипергликемия, хиперурикемия, хипофосфатемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия, намаляване на теглото
	Нечести	тумор-лизис синдром
Психични нарушения	Много чести	инсомния
Нарушения на нервната система	Много чести	главоболие, замаяност
	Чести	мозъчно-съдов инцидент, мозъчен инфаркт, периферна невропатия, летаргия, мигрена, хиперестезия, хипестезия, парестезии, преходна исхемична атака
	Нечести	стеноза на мозъчни артерии
Нарушения на очите	Чести	замъглено зрение, сухота в очите, периорбитален едем, едем на клепача
	Нечести	ретинална венозна тромбоза, ретинална венозна оклузия, оклузия на артерия на ретината, нарушение на зрението
Сърдечни нарушения	Чести	сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, застойна сърдечна недостатъчност, коронарна артериална болест, стенокардия, перикарден излив, предсърдно мъждене, намалена фракция на изтласкване
	Нечести	миокардна исхемия, остър коронарен синдром, сърдечен дискомфорт, исхемична кардиомиопатия, спазъм на коронарни артерии, дисфункция на лявата камера, предсърдно трептене,
Съдови нарушения	Много чести	хипертония
	Чести	оклузивна болест на периферните артерии, периферна исхемия, стеноза на периферни артерии, интермитентна клаудикация, дълбока венозна тромбоза, топли вълни, зачервяване
	Нечести	слаба периферна циркулация, инфаркт на слезката, венозна емболия, венозна тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	диспнея, кашлица
	Чести	белодробна емболия, плеврален излив, епистаксис, дисфония, белодробна хипертония

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	болка в корема, диария, повръщане, констипация, гадене, повишена липаза
	Чести	панкреатит, повишена амилаза в кръвта, гастроезофагеален рефлукс, стоматит, диспепсия, раздуване на корема, дискомфорт в корема, сухота в устата
	Нечести	стомашен кръвоизлив
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза
	Чести	повишен билирубин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза
	Нечести	хепатотоксичност, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	обрив, суха кожа
	Чести	сърбящ обрив, ексфолиативен обрив, еритем, алопеция, сърбеж, лющене на кожата, нощни изпотявания, хиперхидроза, петехии, екхимоза, болка по кожата, ексфолиативен дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	болка в костите, артралгия, миалгия, болка в крайник, болка в гърба, мускулни спазми
	Чести	мускулно-скелетна болка, болка във врата, мускулно-скелетна болка в гръдния кош
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	умора, астения, периферни отоци, пирексия, болка
	Чести	втрисане, грипозно заболяване, болка в гръдния кош от несърдечен произход, инфилтрат, лицев едем

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### *Съдова оклузия (вж. точки 4.2 и 4.4)*

При пациенти, лекувани с Iclusig, е възниквала сериозна съдова оклузия, включително сърдечно-съдови и мозъчно-съдови събития, събития, свързани с периферните съдове, и венозни тромботични събития. Тези събития са се получавали при пациенти със или без сърдечно-съдови рискови фактори, включително пациенти на възраст 50 години или по-малко. Нежеланите събития, свързани със съдова оклузия, са били по-чести с увеличаването на възрастта и при пациенти с предишна анамнеза за исхемия, хипертония, диабет или хиперлипидемия.

##### *Миелосупресия*

Имало е чести съобщения за миелосупресия във всички популации пациенти. Честотата на тромбоцитопения, неутропения и анемия степен 3 или 4 е била по-висока при пациенти с ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Rh+ ОЛЛ, отколкото при пациенти с ХФ-ХМЛ (вж. Таблица 4). Съобщения за миелосупресия е имало при пациенти с нормални изходни лабораторни стойности, както и при пациенти с предварително съществуващи лабораторни отклонения.

Прекъсването поради миелосупресия е нечесто (тромбоцитопения 4,5%, неутропения <1% и анемия <1%).

**Таблица 4 Честота на клинично значими лабораторни отклонения степен 3/4\* при  $\geq 2\%$  от пациентите във всяка група по заболяване**

Лабораторно изследване	Всички пациенти (N=449) (%)	ХФ-ХМЛ (N=270) (%)	ФА-ХМЛ (N=85) (%)	БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ (N=94) (%)
<b>Хематология</b>				
Тромбоцитопения (понижен брой тромбоцити)	40	35	49	46
Неутропения (понижен ANC)	34	23	52	52
Левкопения (понижен WBC)	25	12	37	53
Анемия (понижен Hgb)	20	8	31	46
Лимфопения	17	10	25	28
<b>Биохимия</b>				
Повишена липаза	13	12	13	14
Понижен фосфор	9	9	12	9
Повишена глюкоза	7	7	12	1
Повишен АЛАТ	6	4	8	7
Понижен натрий	5	5	6	2
Повишен АСАТ	4	3	6	3
Повишен калий	2	2	1	3
Повишена алкална фосфатаза	2	1	4	2
Билирубин	1	<1	2	1
Понижен калий	2	<1	5	2
Повишена амилаза	3	3	2	3
Понижен калций	1	<1	2	1
АЛАТ=аланин аминотрансфераза, ANC=абсолютен брой неутрофили, АСАТ=аспартат аминотрансфераза, Hgb=хемоглобин, WBC=брой на бели кръвни клетки. *Съобщавани с използване на общите терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции на Националния институт по ракови заболявания, версия 4.0.				

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

В клинични изпитване е имало изолирани съобщения за непреднамерено предозиране на Iclusig. Единични дози от 165 mg и изчислени 540 mg при двама пациенти не са довели до никакви клинично значими нежелани реакции. Многократно прилагани дози от 90 mg дневно за 12 дни при един пациент са довели до пневмония, системен възпалителен отговор, предсърдно мъждене и асимптоматичен умерен перикарден излив. Лечението е било прекъснато, събитията са отшумели и приложението на Iclusig е било възобновено с доза 45 mg веднъж дневно. В случай на предозиране на Iclusig пациентът трябва да се наблюдава и да се прилага подходящо поддържащо лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластично средство, протеин киназен инхибитор, АТС код: L01XE24

Понатиниб е мощен широкоспектърен инхибитор на BCR-ABL със структурни елементи, включително тройна връзка въглерод-въглерод, които позволяват свързване с висок афинитет към нативни BCR-ABL и мутантни форми на ABL киназата. Понатиниб инхибира тирозин киназната активност на ABL и T315I мутантни ABL със стойности на IC<sub>50</sub> съответно 0,4 и 2,0 nM. В клетъчни тестове понатиниб показва преодоляване на резистентността към иматиниб, дазатиниб и нилотиниб, медирана от мутации на домейна на BCR-ABL киназа. В предклинични проучвания за мутагенеза 40 nM е концентрацията на понатиниб, определена като достатъчна за инхибиране на жизнеността на клетки, експресиращи всички тествани BCR-ABL мутантни форми с >50% (включително T315I) и за потискане на възникването на мутантни клонове. В клетъчно базиран ускорен тест за мутагенеза не е открита мутация на BCR-ABL, която би могла да допринесе за резистентност към 40 nM понатиниб. Понатиниб е довел до свиване на тумора и по-продължителна преживяемост при мишки, носители на тумори, експресиращи нативни или T315I мутантни BCR-ABL. При дози равни на или по-високи от 30 mg, плазмените стационарни най-ниски концентрации на понатиниб обичайно надвишават 21 ng/ml (40 nM). При дози равни на или по-високи от 15 mg, 32 от 34 пациенти (94%) са демонстрирали ≥50% редукция на CRKL фосфорилирането, биомаркер за инхибиране на BCR-ABL, в мононуклеарните клетки от периферната кръв. Понатиниб инхибира активността на други клинично значими кинази със стойности на IC<sub>50</sub> под 20 nM и е демонстрирал клетъчна активност срещу RET, FLT3 и KIT и членове на фамилиите кинази FGFR, PDGFR и VEGFR.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на Iclusig при пациенти с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, които са показали резистентност или непоносимост към предхождаща терапия с тирозинкиназен инхибитор (ТКИ), са оценени в открито, международно, многоцентрово проучване с едно рамо. При всички пациенти е прилаган 45 mg Iclusig веднъж дневно с възможност за намаляване на дозата и прекъсване на приложението, последвано от възобновяване и ново повишаване на дозата. Пациентите са причислявани към една от шест кохорти въз основа на фазата на заболяването (ХФ-ХМЛ; ФА-ХМЛ или БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ), резистентността или непоносимостта (R/I) към дазатиниб или нилотиниб, и наличието на мутацията T315I. Проучването продължава.

Резистентността при ХФ-ХМЛ е дефинирана като неуспех да се постигне или пълен хематологичен отговор (към 3-ия месец), малък цитогенетичен отговор (към 6-ия месец), или голям цитогенетичен отговор (към 12-ия месец) на лечение с дазатиниб или нилотиниб. Пациенти с ХФ-ХМЛ, при които е имало загуба на отговор или възникване на мутация в киназния домейн при липса на пълен цитогенетичен отговор или прогресия до ФА-ХМЛ или БФ-ХМЛ в който и да било момент на лечението с дазатиниб или нилотиниб, също са считани за резистентни. Резистентността при ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ е дефинирана като неуспех да се постигне голям хематологичен отговор (ФА-ХМЛ към 3-ия месец, БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ към 1-ия месец), загуба на голям хематологичен отговор (към всеки момент), или възникване на мутация в киназния домейн при липса на голям хематологичен отговор на лечение с дазатиниб или нилотиниб.

Непоносимостта е дефинирана като прекратяване на приложението на дазатиниб или нилотиниб поради токсичност, въпреки оптималното лечение при липса на пълен цитогенетичен отговор за пациентите с ХФ-ХМЛ или голям хематологичен отговор за пациентите с ФА-ХМЛ, БФ-ХМЛ или Ph+ ОЛЛ.

Първичната крайна точка за ефикасност при ХФ-ХМЛ е голям цитогенетичен отговор (MCyR), което включва пълен и частичен цитогенетичен отговор (CCyR и PCyR). Вторичните крайни точки за ефикасност при ХФ-ХМЛ са пълен хематологичен отговор (CHR) и голям молекулярен отговор (MMR).

Първичната крайна точка за ефикасност при ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ е голям хематологичен отговор (MaHR), дефиниран като пълен хематологичен отговор (CHR) или липса на данни за левкемия (NEL). Вторичните крайни точки за ефикасност при ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ са МСуR и MMR.

За всички пациенти допълнителните вторични крайни точки за ефикасност включват: потвърден МСуR, време до отговор, продължителност на отговор, преживяемост без прогресия и обща преживяемост.

Проучването е включвало 449 пациенти, от които 444 са били подходящи за анализ: 267 пациенти с ХФ-ХМЛ (R/I кохорта: n=203, T315I кохорта: n=64), 83 пациенти с AP-CML (R/I кохорта: n=65, T315I кохорта: n=18), 62 пациенти с БФ-ХМЛ (R/I кохорта: n=38, T315I кохорта: n=24) и 32 Ph+ ОЛЛ (R/I кохорта: n=10, T315I кохорта: n=22). Предхождащ МСуR или по-добър (МСуR, MMR или CMR) към дазатиниб или нилотиниб е постигнат само при 26% от пациентите с ХФ-ХМЛ и предхождащ MaHR или по-добър (MaHR, МСуR, MMR или CMR) е постигнат само при съответно 21% от пациентите с ФА-ХМЛ и 24% от пациентите с БФ-ХМЛ/Ph+ОЛЛ. Изходните демографски характеристики са описани в Таблица 5 по-долу.

**Таблица 5 Демографски данни и характеристики на заболяването**

Характеристики на пациента при включване	Обща популация за безопасност N=449
<b>Възраст</b>	
Медиана, години (диапазон)	59 (18 - 94)
<b>Пол, n (%)</b>	
Мъже	238 (53%)
<b>Раса, n (%)</b>	
Азиатци	59 (13%)
Чернокожи/афро-американци	25 (6%)
Бели	352 (78%)
Други	13 (3%)
<b>Функционален статус по ECOG, n (%)</b>	
ECOG=0 или 1	414 (92%)
<b>История на заболяването</b>	
Медиана на време от диагнозата до първата доза, години (диапазон)	6,09 (0,33 - 28,47)
Резистентност към предходна ТКІ терапия*, n (%)	374 (88%)
Предходна ТКІ терапия – брой схеми, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
<b>BCR-ABL мутация, открита при включване, n (%)</b>	
Няма	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* от 427 пациенти, съобщаващи за предходна ТКІ терапия с дазатиниб или нилотиниб	

Като цяло 55% от пациентите са имали една или повече мутации в BCR-ABL киназния домейн при включване, с най-често срещани: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) и E359V (4%). При 67% от пациентите с ХФ-ХМЛ в R/I кохортата не са открити мутации при включване в проучването.

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 6, Таблица 7 и Таблица 8.

**Таблица 6 Ефикасност на Iclusig при пациенти с ХФ-ХМЛ в хронична фаза, при които е налице резистентност или непоносимост**

	Общо (N=267)	Резистентност или непоносимост	
		R/I коhorta (N=203)	T315I коhorta (N=64)
<b>Цитогенетичен отговор</b>			
Голям(МСуR) <sup>a</sup> % (95% ДИ)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Пълен (ССуR) % (95% ДИ)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
<b>Голям молекулярен отговор <sup>b</sup> % (95% ДИ)</b>	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
<sup>a</sup> Първична крайна точка за коhortите с ХФ-ХМЛ е МСуR, който комбинира пълен (без откриваеми Ph+ клетки) и частичен (1% до 35% Ph+ клетки) цитогенетичен отговор. <sup>b</sup> Измерени в периферна кръв. Дефинира се като коефициент $\leq 0,1\%$ на BCR-ABL към ABL транскрипти по международната скала (International Scale, IS) (т.е. $\leq 0,1\%$ BCR-ABL <sup>IS</sup> ; пациентите трябва да имат транскрипт b2a2/b3a2 (p210)), в периферна кръв, измерени чрез количествена полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (qRT PCR).			

Пациенти с ХФ-ХМЛ, които са получили по-малко предходни ТКІ терапии, са постигнали по-високи цитогенетични, хематологични и молекулярни отговори. От пациентите с ХФ-ХМЛ, лекувани преди това с една, две или три предходни ТКІ, съответно 81% (13/16), 61% (65/105) и 46% (66/143) са постигнали МСуR при лечение с Iclusig.

От пациентите с ХФ-ХМЛ, които не са имали открита мутация при включването, 46% (63/136) са постигнали МсуR.

За всяка мутация на BCR-ABL, открита при повече от един пациент с ХФ-ХМЛ при включването, след лечение с Iclusig е постигнат МСуR.

При пациенти с ХФ-ХМЛ, които са постигнали МСуR, медианата на време до МСуR е 84 дни (диапазон: 49 до 334 дни), а при пациентите, постигнали ММR, медианата на време до ММR е 167 дни (диапазон: 55 до 421 дни). Към момента на актуализирано съобщаване с минимален период на проследяване 27 месеца за всички лекувани в момента пациенти, медианите на продължителност на МСуR и ММR все още не са били достигнати. Въз основа на изчисления по метода на Kaplan-Meier, 87% (95% ДИ: [78%-92%]) от пациентите с ХФ-ХМЛ (медиана на продължителност на лечението: 866 дни), които са постигнали МСуR, и 66% (95% ДИ: [55%-75%]) от пациентите с ХФ-ХМЛ, които са постигнали ММR, се очаква да запазят този отговор към 24-ия месец.

**Таблица 7 Ефикасност на Iclusig при пациенти с ХМЛ в напреднала фаза, при които е налице резистентност или непоносимост**

	ХМЛ във фаза на акцелерация			ХМЛ в бластна фаза		
	Общо (N=83)	Резистентност или непоносимост		Общо (N=62)	Резистентност или непоносимост	
		R/I кохорта (N=65)	T315I кохорта (N=18)		R/I кохорта (N=38)	T315I кохорта (N=24)
<b>Степен на хематологичен отговор</b>						
Голям <sup>a</sup> (MaHR) % (95% ДИ)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26 - 74)	31% (20 – 44)	32% (18 – 49)	29% (13 – 51)
Пълнен <sup>б</sup> (CHR) % (95% ДИ)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
<b>Голям цитогенетичен отговор<sup>в</sup></b> % (95% ДИ)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

<sup>a</sup> Първична крайна точка за кохортите с ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ е MaHR, който комбинира пълни хематологични отговори и липса на данни за левкемия.  
<sup>б</sup> CHR: WBC ≤ ULN на здравното заведение, ANC ≥1000/mm<sup>3</sup>, тромбоцити ≥100 000/mm<sup>3</sup>, липса на бласти или промиелоцити в периферната кръв, бласти в костния мозък ≤5%, <5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, базофили <5% в периферната кръв, без екстрамедуларно засягане (включително липса на хепатомегалия или спленомегалия).  
<sup>в</sup> МСуR комбинира пълнен (без откриваеми Ph+ клетки) и частичен (1% до 35% Ph+ клетки) цитогенетичен отговор.

**Таблица 8 Ефикасност на Iclusig при пациенти с Ph+ ОЛЛ, които са резистентни или проявяват непоносимост**

	Общо (N=32)	Резистентни или с непоносимост	
		R/I кохорта (N=10)	T315I кохорта (N=22)
<b>Степен на хематологичен отговор</b>			
Голям <sup>a</sup> (MaHR) % (95% ДИ)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Пълнен <sup>б</sup> (CHR) % (95% ДИ)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
<b>Голям цитогенетичен отговор<sup>в</sup></b> % (95% ДИ)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

<sup>a</sup> Първична крайна точка за кохортите с ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ е MaHR, който комбинира пълни хематологични отговори и липса на данни за левкемия.  
<sup>б</sup> CHR: WBC ≤ ULN на здравното заведение, ANC ≥1000/mm<sup>3</sup>, тромбоцити ≥100 000/mm<sup>3</sup>, липса на бласти или промиелоцити в периферната кръв, бласти в костния мозък ≤5%, <5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, базофили <5% в периферната кръв, без екстрамедуларно засягане (включително липса на хепатомегалия или спленомегалия).  
<sup>в</sup> МСуR комбинира пълнен (без откриваеми Ph+ клетки) и частичен (1% до 35% Ph+ клетки) цитогенетичен отговор.



Медианата на време до MaHR при пациенти с ФА-ХМЛ, БФ-ХМЛ и Rh+ ОЛЛ е съответно 21 дни (диапазон: 12 до 176 дни) и 29 дни (диапазон: 12 до 113 дни) и 20 дни (диапазон: 11 до 168 дни). Към момента на актуализираното съобщаване с минимален период на проследяване 27 месеца за всички лекувани в момента пациенти, медианата на продължителност на MaHR при пациентите с ФА-ХМЛ (медиана на продължителност на лечението: 590 дни), БФ-ХМЛ (медиана на продължителност на лечението: 89 дни) и Rh+ ОЛЛ (медиана на продължителност на лечението: 81 дни) е изчислена съответно на 13,1 месеца (диапазон: 1,2 до 35,8+ месеца), 6,1 месеца (диапазон: 1,8 до 31,8+ месеца) и 3,3 месеца (диапазон: 1,8 до 13,0 месеца).

За всички пациенти в проучването фаза 2, връзката интензитет на дозата-безопасност е показало, че има значително увеличаване на нежеланите събития степен  $\geq 3$  (сърдечна недостатъчност, артериална тромбоза, хипертония, тромбоцитопения, панкреатит, неутропения, обрив, повишение на АЛАТ, повишение на АСАТ, повишение на липазата, миелосупресия) в дозовия диапазон от 15 до 45 mg веднъж дневно.

Заклучението от анализа на връзката интензитет на дозата-безопасност в проучването фаза 2 е, че след корекция за ковариатите, общият интензитет на дозата е в значителна степен свързан с повишен риск от съдова оклузия, с коефициент на вероятност приблизително 1,6 за всеки 15 mg повишение. В допълнение, резултатите от логистичните регресионни анализи на данните от пациентите в проучването фаза 1, предполагат връзка между системната експозиция (AUC) и възникването на артериални тромботични събития. Затова се очаква намалението на дозата да намали риска от съдови оклузивни събития, въпреки това, анализът предполага, че може да има ефект на „пренасяне“ на високите дози, който да доведе до това да трябва да минат до няколко месеца преди намалението на дозата да се прояви в намаление на риска. Други ковариати, които показват статистически значима връзка с възникването на съдови оклузивни събития в този анализ са анамнезата за исхемия и възрастта.

#### Намаляване на дозата при пациенти с ХФ-ХМЛ

В проучването фаза 2 е препоръчано намаляване на дозата след нежелани събития; в допълнение през октомври 2013 г. в това проучване са въведени нови препоръки за проспективно намаляване на дозата при всички пациенти с ХФ-ХМЛ при липса на нежелани събития, с цел намаляване на риска от съдови оклузивни събития.

#### *Безопасност*

В проучването фаза 2, 87 пациенти с ХФ-ХМЛ са постигнали МСуR при доза 45 mg, 45 пациенти с ХФ-ХМЛ са постигнали МСуR след намаляване на дозата до 30 mg, най-вече поради нежелани събития.

Съдови оклузивни събития са възникнали при 44 от тези 132 пациенти. Повечето от тези събития са възникнали при дозата, при която пациентът е постигнал МСуR; по-малко събития са възникнали след намаляване на дозата.

**Таблица 9 Съдови оклузивни първи нежелани събития при пациенти с ХФ-ХМЛ, които са постигнали МСуR при доза 45 mg или 30 mg (екстракция на данни от 7 април 2014 г.)**

	Най-скорошна доза при възникване на първо съдово оклузивно събитие		
	45 mg	30 mg	15 mg
Постигнали МСуR при 45 mg (N=87)	19	6	0
Постигнали МСуR при 30 mg (N=45)	1	13	5

#### *Ефикасност*

Налични са предварителни данни от проучването фаза 2 за поддържането на отговор (МСуR и MMR) при всички пациенти с ХФ-ХМЛ, при които има намаляване на дозата по каквато и да

било причина. В таблица 10 са показани тези данни за пациенти, които са постигнали МСyR и ММR при 45 mg; подобни данни са налични за пациенти, които са постигнали МСyR и ММR при 30 mg.

Повечето пациенти, при които има намаляване на дозата, са поддържали отговор (МСyR и ММR) за цялата продължителност на наличното към момента проследяване. Повечето пациенти, чиято доза впоследствие е била намалена до 15 mg, първоначално са имали намаляване на дозата до 30 mg за някакъв период от време. Определен процент от пациентите не са имали никакво намаляване на дозата въз основа на индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

Необходими са допълнителни данни за поддържането на отговор, за да се направи официална препоръка за промяна на дозата при липса на нежелано събитие като стратегия за намаляване на риска до минимум (вж. точки 4.2 и 4.4).

**Таблица 10 Поддържане на отговор при пациенти с ХФ-ХМЛ, които са постигнали МСyR или ММR при доза 45 mg (екстракция на данни от 7 април 2014 г.)**

	Постигнали МСyR при 45 mg (N=87)		Постигнали ММR при 45 mg (N=63)	
	Брой пациенти	Поддържан МСyR	Брой пациенти	Поддържан ММR
<b>Без намаляване на дозата</b>	23	18 (78%)	18	11 (61%)
<b>Намаляване на дозата само до 30 mg</b>	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 дни намаление на 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 дни намаление на 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 дни намаление на 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
<b>Каквото и да било намаляване на дозата до 15 mg</b>	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 дни намаление на 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 дни намаление на 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 дни намаление на 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Антилевкемичната активност на Iclusig е оценена и в проучване фаза 1 с повишаване на дозата, което включва 65 пациенти с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ; проучването продължава. От 43 пациенти с ХФ-ХМЛ, 31 пациенти с ХФ-ХМЛ са постигнали МСyR с медиана на продължителност на проследяване 25,3 месеца (диапазон: 1,7 до 38,4 месеца). Към момента на съобщаване 25 пациенти с ХФ-ХМЛ са били с МСyR (не е достигната медианата на продължителност на МСyR).

#### Сърдечна електрофизиология

Потенциалът на Iclusig да причинява удължаване на QT интервала е оценен при 39 пациенти с левкемия, които са получавали по 30 mg, 45 mg или 60 mg Iclusig веднъж дневно. Серийни трикратни ЕКГ са регистрирани на изходно ниво и при стационарно състояние с цел оценяване на ефекта на понатиниб върху QT интервалите. В проучването не са открити клинично значими промени в средния QTc интервал (т.е. > 20 ms) от изходното ниво. Освен това фармакокинетичните-фармакодинамични модели не показват връзка експозиция-ефект, с изчислена средна промяна на QTcF 6,4 ms (горен доверителен интервал -0,9 ms) при C<sub>max</sub> за групата на 60 mg.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Iclusig при деца от раждането до 1 година с ХМЛ и Rh+ ОЛЛ. Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Iclusig при педиатрични пациенти от 1 година до 18 години с ХМЛ и Rh+ ОЛЛ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Пикови концентрации на понатиниб се наблюдават приблизително 4 часа след перорално приложение. В рамките на диапазона от клинично значими дози, оценявани при пациенти (15 mg до 60 mg), понатиниб показва дозово пропорционални повишения на  $C_{max}$  и AUC. Средно геометричните (CV%)  $C_{max}$  и  $AUC_{(0-t)}$  стойности за експозицията, постигнати за понатиниб 45 mg дневно при стационарно състояние, са съответно 77 ng/ml (50%) и 1 296 ng·час/ml (48%). След прием на храна с високо и ниско съдържание на мазнини, плазмените експозиции на понатиниб ( $C_{max}$  и AUC) не са различни от тази при прием на гладно. Iclusig може да се приема със или без храна. Едновременното приложение на Iclusig с мощен инхибитор на секрецията на стомашни киселини води до малко намаление на  $C_{max}$  без намаление на  $AUC_{0-\infty}$  на понатиниб.

### Разпределение

Понатиниб се свързва във висока степен (>99%) с плазмените протеини *in vitro*. Съотношението кръв/плазма за понатиниб е 0,96. Понатиниб не се измества при съвместно приложение с ибупрофен, нифедипин, пропранолол, салицилова киселина или варфарин. При дневни дози 45 mg, средно геометричният (CV%) привиден обем на разпределение в стационарно състояние е 1 101 l (94%), което предполага, че понатиниб се разпределя екстензивно в екстраваскуларното пространство. *In vitro* проучвания показват, че понатиниб или не е субстрат, или е слаб субстрат както за P-gp, така и за протеина на резистентност към рак на гърдата BCRP. Понатиниб не е субстрат за полипептидите OATP1B1, OATP1B3, транспортиращи човешки органични аниони и транспортера на органични катиони OCT-1.

### Биотрансформация

Понатиниб се метаболизира до неактивна карбоксилна киселина чрез естерази и/или амидази, и се метаболизира чрез CYP3A4 до N-десметилов метаболит, който е 4 пъти по-слабо активен от понатиниб. Карбоксилната киселина и N-десметиловият метаболит представляват съответно 58% и 2% от циркулиращите нива на понатиниб.

В терапевтични серумни концентрации понатиниб не инхибира OATP1B1 или OATP1B3, OCT1 или OCT2, транспортерите на органични аниони OAT1 или OAT3, или експортната помпа за жлъчни соли (BSEP) *in vitro*. Поради това е малко вероятно да се получат клинични лекарствени взаимодействия в резултат на понатиниб-медирано инхибиране на субстратите на тези транспортери. *In vitro* проучвания показват, че клинични лекарствени взаимодействия е малко вероятно да се получат в резултат на понатиниб-медирано инхибиране на метаболизма на субстрати на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A или CYP2D6.

Едно *in vitro* проучване с човешки хепатити показва, че клинични лекарствени взаимодействия е малко вероятно да се получат в резултат на понатиниб-медирана индукция на метаболизма на субстрати на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A.

### Елиминиране

След единична и многократно приложена доза 45 mg Iclusig, терминалният елиминационен полуживот на понатиниб е 22 часа, а стационарно състояние обикновено се постига в рамките на 1 седмица непрекъснато приложение. При прием на доза веднъж дневно плазмените експозиции на понатиниб се повишават приблизително 1,5-кратно между първата доза и стационарното състояние. Въпреки че плазмените експозиции на понатиниб се повишават до нива на стационарно състояние при непрекъснато приложение на дози, популационният

фармакокинетичен анализ предвижда ограничено повишаване на видимия клирънс след перорално приложение в рамките на първите две седмици на непрекъснато приложение на дози, което не се счита за клинично значимо. Понатиниб се елиминира основно чрез фекалиите. След единична перорална доза [<sup>14</sup>C]-маркиран понатиниб, приблизително 87% от радиоактивната доза се възстановява във фекалиите и приблизително 5% - в урината. Непромененият понатиниб представлява съответно 24% и <1% от приложената доза във фекалиите и урината, а остатъкът от дозата са неговите метаболити.

#### Бъбречно увреждане

Iclusig не е проучен при пациенти с бъбречно увреждане. Бъбречната екскреция не е основен път на елиминиране на понатиниб, но възможността умерено или тежко бъбречно увреждане да повлияе на чернодробното елиминиране не е установена (вж. точка 4.2).

#### Чернодробно увреждане

Единична доза от 30 mg понатиниб е приложена на пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане и на здрави доброволци с нормална чернодробна функция.  $C_{max}$  на понатиниб е била сравнима при пациенти с леко чернодробно увреждане и при здравите доброволци с нормална чернодробна функция. При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане,  $C_{max}$  и  $AUC_{0-\infty}$  на понатиниб са били по-ниски и плазменият полуживот на елиминиране на понатиниб е бил по-дълъг при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане, но не клинично значимо различен от този при здрави доброволци с нормална чернодробна функция.

В сравнение със здрави доброволци с нормална чернодробна функция не са наблюдавани големи разлики във ФК на понатиниб при пациенти с различна степен на чернодробно увреждане. Не се налага намаляване на началната доза на Iclusig при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Присъщи фактори, влияещи върху фармакокинетиката на понатиниб

Не са провеждани специални проучвания за оценка на ефектите на пола, възрастта, расата и телесното тегло върху фармакокинетиката на понатиниб. Интегриран популационен фармакокинетичен анализ, направен за понатиниб, предполага, че въз основа на възрастта може да се прогнозира вариабилността на привидния перорален клирънс на понатиниб (CL/F). Полът, расата и телесното тегло не са прогностични за обясняване на интериндивидуалната вариабилност на фармакокинетиката на понатиниб.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Iclusig е оценен във фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и фототоксичност.

Понатиниб не показва генотоксични свойства при оценяване в стандартните *in vitro* и *in vivo* системи.

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са описани по-долу.

Изчерпване на лимфоидните органи е наблюдавано в проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и дългоопашати макаци. Ефектите са били обратими след прекратяване на лечението.

Хипер-/хипопластични промени на хондроцитите в епифизата са забелязани в проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове.

При плъховете са открити възпалителни промени и увеличени нива на неутрофили, моноцити, еозинофили и фибриноген в жлезите на препуциума и клитора след продължително прилагане.

В проучвания за токсичност при дългопашати макаци са наблюдавани кожни промени под формата на крусти, хиперкератоза или еритем. В проучвания за токсичност при плъхове е наблюдавана суха лющеща се кожа.

В проучване при плъхове е наблюдаван дифузен оток на роговицата с неутрофилна клетъчна инфилтрация и хиперпластични промени в лентикуларния епител, показващи лека фототоксична реакция при животни, третирани с 5 и 10 mg/kg понатиниб.

При дългопашати макаци са забелязани систолни сърдечни шумове без макроскопска или микроскопска корелация при отделни животни, третирани с 5 и 45 mg/kg в проучване за токсичност с единична доза и с дози 1, 2,5 и 5 mg/kg в 4-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане. Клиничното значение на тази находка не е известно.

При дългопашати макаци са наблюдавани фоликуларна атрофия на щитовидната жлеза, най-често свързана с намаляване на нивата на T3 и тенденция за повишени нива на TSH, в 4-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане при дългопашати макаци.

В проучването за токсичност при многократно прилагане при дългопашати макаци са забелязани свързани с понатиниб микроскопски находки в яйчиците (повишена фоликуларна атрезия) и тестисите (минимална дегенерация на герминативните клетки) при животни, лекувани с 5 mg/kg понатиниб.

Понатиниб в дози 3, 10 и 30 mg/kg е довел до повишаване на отделянето на урина и екскрецията на електролити и е причинил намалено изпразване на стомаха във фармакологични проучвания за безопасност при плъхове.

При плъхове е наблюдавана ембриофетална токсичност под формата на постимплантационна загуба, намалено телесно тегло на плода и множествени мекотъканни и скелетни промени при токсични за майката дози. При нетоксични за майката дози са наблюдавани и множествени мекотъканни и скелетни промени в плода.

При млади плъхове е наблюдавана смъртност, свързана с възпалителни ефекти, при животните, третирани с 3 mg/kg/ден, а при дози 0,75, 1,5 и 3 mg/kg/ден е наблюдавано намаление на наддаването на телесно тегло по време на третиране във фазата преди отбиване и ранната фаза след отбиване. Понатиниб не е повлиял неблагоприятно върху важните показатели на развитието в проучването за токсичност при млади животни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

#### Таблетна обвивка

Талк

Макрогол 4000

Поли(винилов алкохол)

Титанов диоксид (E171)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Бутилката съдържа един запечатан контейнер, в който е поставен сушител с молекулно сито. Съхранявайте контейнера в бутилката

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с капачки на винт, съдържащи 60 или 180 филмирани таблетки, заедно с един пластмасов контейнер, в който е поставен сушител с молекулно сито.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

### Изхвърляне:

Няма специални изисквания за изхвърляне.

### Работа:

Пациентите трябва да бъдат информирани да не поглъщат контейнера със сушител, който се намира в бутилката.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Обединено кралство

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/839/001  
EU/1/13/839/002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 1 юли 2013 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Iclusig 45 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg понатиниб (ponatinib) (като хидрохлорид).

### Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 120 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бяла, двойноизпъкнала, кръгла филмирана таблетка, с размер приблизително 9 mm в диаметър, с вдлъбнато релефно означение „AP4” от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Iclusig е показан при възрастни пациенти с

- хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в хронична фаза, фаза на акцелерация или бластна фаза, които са резистентни към дазатиниб или нилотиниб; които имат непоносимост към дазатиниб или нилотиниб и за които последващо лечение с иматиниб не е клинично уместно, или които са с мутация T315I
- остра лимфобластна левкемия, положителна за Филадельфийска хромозома (Ph+ ОЛЛ), които са резистентни към дазатиниб; които имат непоносимост към дазатиниб и за които последващо лечение с иматиниб не е клинично уместно, или които са с мутация T315I.

Вижте точки 4.2 Оценяване на сърдечно-съдовия статус преди започване на терапия и 4.4 Ситуации, в които може да се обмисли алтернативно лечение.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в диагностицирането и лечението на пациенти с левкемия. Хематологични поддържащи мерки, като тромбоцитна трансфузия и хемопоеични растежни фактори, могат да се използват по време на лечение, ако са клинично показани.

Преди започване на лечение с понатиниб, трябва да се оцени сърдечно-съдовият статус на пациента, включително анамнеза и физикален преглед, и сърдечно-съдовите рискови фактори трябва активно да се контролират. Сърдечно-съдовият статус трябва да продължи да се наблюдава и медикаментозното и поддържащо лечение на заболявания, които допринасят за сърдечно-съдов риск, трябва да се оптимизира по време на лечението с понатиниб.



### Дозировка

Препоръчителната начална доза е 45 mg понатиниб веднъж дневно. За стандартната доза от 45 mg веднъж дневно е налична 45 mg филмирана таблетка. Лечението трябва да се продължи, докато пациентът не показва данни за прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пациентите трябва да се наблюдават за отговор в съответствие със стандартните клинични препоръки.

Обмислете прекратяване на понатиниб, ако не настъпи пълен хематологичен отговор до 3 месеца (90 дни).

Рискът от съдови оклузивни събития вероятно е свързан с дозата. Няма достатъчно данни, за да се направят официални препоръки за намаляване на дозата (при липса на нежелано събитие) при пациенти с ХМЛ в хронична фаза (ХФ), които са постигнали голям цитогенетичен отговор. Ако се обмисля намаляване на дозата, при оценяването на индивидуалното съотношение полза-риск трябва да се вземат предвид следните фактори: сърдечно-съдов риск, нежелани реакции от терапията с понатиниб, време до цитогенетичен отговор, и нива на BCR-ABL транскрипти (вж. точки 4.4 и 5.1). Ако се предприеме намаляване на дозата, е препоръчително стриктно наблюдение на отговора.

### Лечение на случаи на токсичност:

Трябва да се обмисли промяна на дозата или прекъсване на прилагането за контролиране на хематологични и нехематологични случаи на токсичност. В случай на тежки нежелани реакции, лечението трябва да се преустанови.

При пациенти, чиито нежелани реакции са отшумели или отслабнали по тежест, Iclusig може да се започне отново и може да се обмисли увеличаване на дозата обратно до дневната доза, използвана преди нежеланата реакция, ако е клинично уместно.

За доза от 30 mg или 15 mg веднъж дневно са налични филмирани таблетки от 15 mg.

### *Миелосупресия*

Промените на дозата при неутропения ( $ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопения (тромбоцити  $< 50 \times 10^9/l$ ), които не са свързани с левкемия, са обобщени в Таблица 1.

**Таблица 1 Модификации на дозата за миелосупресия**

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$	Първа проява: <ul style="list-style-type: none"><li>Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с първоначалната доза 45 mg след възстановяване на <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> и тромбоцити <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Втора проява: <ul style="list-style-type: none"><li>Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с доза 30 mg след възстановяване на <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> и тромбоцити <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Трета проява: <ul style="list-style-type: none"><li>Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с доза 15 mg след възстановяване на <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> и тромбоцити <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
*ANC = абсолютен брой неутрофили	

### *Съдова оклузия*

При пациент, при който има съмнение за развитие на артериално или венозно оклузивно събитие, приемът на Iclusig трябва веднага да се прекрати. Преценката на съотношението полза/риск трябва да ръководи решението за подновяване на терапията с Iclusig (вж. точки 4.4 и 4.8) след овладяване на събитието.

Наличието на хипертония може да допринесе за риск от артериални тромботични събития. Лечението с Iclusig трябва временно да се прекъсне, ако хипертонията не е с добър медикаментозен контрол.

#### *Панкреатит*

Препоръчителните промени при панкреатични нежелани реакции са обобщени в Таблица 2.

**Таблица 2 Промени на дозата при панкреатит и повишение на липазата/амилазата**

Панкреатит, степен 2 и/или асимптоматично повишение на липазата/амилазата	Продължете Iclusig със същата доза
Асимптоматично повишение на липазата/амилазата, само степен 3 или 4 (> 2,0 x IULN*)	<p>Поява при доза 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с доза 30 mg след възстановяване до ≤ степен 1 (&lt; 1,5 x IULN)</li> </ul> <p>Рецидив при доза 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с доза 15 mg след възстановяване до ≤ степен 1 (&lt; 1,5 x IULN)</li> </ul> <p>Рецидив при доза 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обмислете прекратяване на приложението на Iclusig</li> </ul>
Панкреатит, степен 3	<p>Поява при доза 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с доза 30 mg след възстановяване до &lt; степен 2</li> </ul> <p>Рецидив при доза 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете приложението на Iclusig и го възобновете с доза 15 mg след възстановяване до &lt; степен 2</li> </ul> <p>Рецидив при доза 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Обмислете прекратяване на приложението на Iclusig</li> </ul>
Панкреатит, степен 4	Прекратете приложението на Iclusig
*IULN = горна граница на нормата за здравното заведение	

#### *Пациенти в старческа възраст*

От 449-те пациенти в клиничното проучване на Iclusig, 155 (35%) са били на възраст ≥ 65 години. В сравнение с пациентите на възраст < 65 години, за по-възрастните пациенти е по-вероятно да получат нежелани реакции.

#### *Чернодробно увреждане*

Пациенти с чернодробно увреждане могат да получават препоръчителната начална доза. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Iclusig на пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Бъбречната екскреция не е основен път на елиминиране на понатиниб. Iclusig не е бил проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Пациенти с изчислен креатининов клирънс ≥ 50 ml/min би трябвало да могат да получават безопасно Iclusig без корекция на дозата. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Iclusig на пациенти с изчислен креатининов клирънс < 50 ml/min или терминална бъбречна недостатъчност.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Iclusig при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели. Пациентите не трябва да разчупват или разтварят таблетките. Iclusig може да се приема със или без храна.

Пациентите трябва да бъдат информирани да не поглъщат контейнера със сушител, който се намира в бутилката.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Важни нежелани реакции

##### *Миелосупресия*

Iclusig е свързан с тежка (степен 3 или 4 по общите терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции на Националния институт по ракови заболявания) тромбоцитопения, неутропения и анемия. Честотата на тези събития е по-голяма при пациенти с ХМЛ във фаза на акцелерация (ФА-ХМЛ) или в бластна фаза (БФ-ХМЛ)/Ph+ ОЛЛ, отколкото при пациенти с ХМЛ в хронична фаза (ХФ-ХМЛ). Трябва да се прави пълна кръвна картина на всеки 2 седмици за първите 3 месеца, а след това - на всеки месец или според клиничните нужди. Миелосупресията е била в повечето случаи обратима и обикновено контролирана чрез временно спиране на Iclusig или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

##### *Съдова оклузия*

При пациенти, лекувани с Iclusig, са възниквали артериална и венозна тромбоза и оклузии, включително инфаркт на миокарда с фатален изход, инсулт, стеноза на големи артериални съдове на мозъка, тежка болест на периферните съдове и нужда от спешни процедури на реваскуларизация. Тези събития са се получавали при пациенти със или без сърдечно-съдови рискови фактори, включително пациенти на възраст 50 години или по-малко. Нежеланите събития, свързани със съдова оклузия, са били по-чести с увеличаването на възрастта и при пациенти с предишна анамнеза за исхемия, хипертония, диабет или хиперлипидемия.

Рискът от съдови оклузивни събития вероятно е свързан с дозата (вж. точки 4.2 и 5.1).

В проучването фаза 2 оклузивни нежелани реакции, на артериалните и венозните съдове са възникнали при 23% от пациентите (честота на настъпващи по време на лечението). При някои пациенти е възникнало повече от 1 тип събитие. Съдови оклузивни нежелани реакции по отношение на артериалните съдове на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали съответно при 9,6%, 7,3% и 6,9% от пациентите, лекувани с Iclusig. Венозни оклузивни реакции (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали при 5,0% от пациентите.

В проучването фаза 2 сериозни артериални и венозни оклузивни нежелани реакции са възникнали при 18% от пациентите (честота на настъпващи по време на лечението). Сериозни съдови оклузивни нежелани реакции по отношение на артериалните съдове на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали съответно при 6,7%, 5,6% и 5,1% от пациентите, лекувани с Iclusig. Сериозни венозни оклузивни реакции (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали при 4,5% от пациентите (вж. точка 4.8).

Iclusig не трябва да се използва при пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, предходна реваскуларизация или инсулт, освен ако потенциалната полза от лечението не е по-голяма от потенциалния риск (вж. точки 4.2 и 4.8). При тези пациенти трябва да се обмислят и алтернативни възможности за лечение, преди започване на лечение с понатиниб.

Преди започване на лечение с понатиниб, трябва да се оцени сърдечно-съдовият статус на пациента, включително анамнеза и физикален преглед, и сърдечно-съдовите рискови фактори

трябва активно да се контролират. Сърдечно-съдовият статус трябва да продължи да се наблюдава и медикаментозното и поддържащо лечение на заболявания, които допринасят за сърдечно-съдов риск, трябва да се оптимизира по време на лечението с понатиниб.

Пациентите трябва да се наблюдават за данни за тромбоемболия и съдова оклузия, и лечението с Iclusig трябва незабавно да се прекъсне в случай на съдова оклузия. Преценката на съотношението полза/риск трябва да ръководи решението за подновяване на терапията с Iclusig (вж. точки 4.2 и 4.8).

Наличието на хипертония може да допринесе за риск от артериални тромботични събития. По време на лечение с Iclusig кръвното налягане трябва да се наблюдава и контролира на всяко посещение в клиниката, а хипертонията трябва да се лекува до нормални стойности на кръвното налягане. Лечението с Iclusig трябва временно да се прекъсне, ако хипертонията не е с добър медикаментозен контрол (вж. точка 4.2).

Хипертония, свързана с лечението, е възниквала при пациенти, лекувани с Iclusig. При пациентите може да има нужда от спешна клинична интервенция за хипертония, свързана с обърканост, главоболие, болка в гърдите или задух.

#### *Застойна сърдечна недостатъчност*

При пациенти, лекувани с Iclusig, са възниквали фатална и сериозна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, включително събития, свързани с предхождащи съдови оклузивни събития. Наблюдавайте пациентите за признаци или симптоми, типични за сърдечна недостатъчност и ги лекувайте според клиничните показания, включително прекъсване на Iclusig. Обмислете прекратяване на приложението на понатиниб при пациенти, които развиват сериозна сърдечна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### *Панкреатит и серумна липаза*

Iclusig е свързан с панкреатит. Честотата на възникване на панкреатит е по-висока в първите 2 месеца на употреба. Проверявайте серумната липаза на всеки 2 седмици за първите 2 месеца и периодично след това. Може да се наложи прекъсване на приема или намаляване на дозата. Ако повишенията на липазата се придружават от абдоминални симптоми, приемът на Iclusig трябва да се спре и пациентите да се оценят за данни за панкреатит (вж. точка 4.2). Препоръчва се повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит или злоупотреба с алкохол. Пациенти с тежка или много тежка хипертриглицеридемия трябва да бъдат лекувани по подходящ начин, за да се намали рискът от панкреатит.

#### *Отклонения в чернодробната функция*

Iclusig може да доведе до повишение на АЛАТ, АСАТ, билирубина и алкалната фосфатаза. Чернодробни функционални тестове трябва да се правят преди започване на лечение и да се наблюдават периодично, според клиничните нужди.

#### *Кръвоизлив*

При пациенти, лекувани с Iclusig, са възниквали сериозни събития на кървене и кръвоизливи, включително случаи с фатален изход. Честотата на сериозните събития на кървене е била по-висока при пациенти с ФА-ХМЛ, БФ-ХМЛ и Rh+ ОЛЛ. Най-често съобщаваните сериозни събития на кървене са били мозъчен кръвоизлив и стомашно-чревен кръвоизлив. Повечето хеморагични събития, но не всички, са възниквали при пациенти с тромбоцитопения степен 3/4. Прекъснете приложението на Iclusig при сериозен или тежък кръвоизлив и оценете състоянието.

#### Взаимодействия с лекарствени продукти

Трябва да се внимава при едновременна употреба на Iclusig с умерени и силни инхибитори на СУРЗА, и умерени и силни индуктори на СУРЗА (вж. точка 4.5).

Към едновременна употреба на понатиниб с противосъсирващи средства трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти, при които може да има риск от събития на кървене (вж.

„Миелосупресия“ и „Кръвоизлив“). Не са провеждани официални проучвания на понатиниб с противосъсирващи средства.

#### Удължаване на QT-интервала

Възможността за удължаване на QT-интервала при Iclusig е оценена при 39 пациенти с левкемия и не е наблюдавано клинично значимо удължаване на QT-интервала (вж. точка 5.1). Цялостно проучване по отношение на QT-интервала обаче не е провеждано. Поради това не може да бъде изключен клинично значим ефект върху QT-интервала.

#### Специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

Пациенти с чернодробно увреждане могат да получават препоръчителната начална доза. Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Iclusig на пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Iclusig на пациенти с изчислен креатининов клирънс < 50 ml/min или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2).

#### Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Вещества, които могат да увеличат серумните концентрации на понатиниб

##### *Инхибитори на CYP3A*

Понатиниб се метаболизира чрез CYP3A4.

Едновременното приложение на единична перорална доза 15 mg Iclusig при наличието на кетоконазол (400 mg дневно), силен инхибитор на CYP3A, води до умерено увеличение на системната експозиция на понатиниб със стойности на  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$ , които са съответно със 78% и 47% по-високи от стойностите, наблюдавани при самостоятелно прилагане на понатиниб.

Трябва да се внимава и трябва да се обмисли намаляване на началната доза на Iclusig на 30 mg при съвместно приложение със силни инхибитори на CYP3A, като кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, сакинавир, телитромицин, тролеандомицин, вориконазол и сок от грейпфрут.

#### Вещества, които могат да намалят серумните концентрации на понатиниб

##### *Индуктори на CYP3A*

Едновременно приложение на единична доза от 45 mg Iclusig с рифампин (600 mg дневно), силен индуктор на CYP3A, при 19 здрави доброволци, намалява  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$  на понатиниб съответно с 62% и 42% в сравнение със самостоятелното приложение на понатиниб.

Едновременно приложение на силни индуктори на CYP3A4, като карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и жълт кантарион с понатиниб трябва да се избягва и да се търсят алтернативи на индуктора на CYP3A4, освен ако ползата превишава възможния риск от намалена експозиция на понатиниб.

#### Вещества, чиито серумни концентрации могат да се променят от понатиниб

##### *Субстрати на транспортерите*

*In vitro* понатиниб е инхибитор на P-gp и BCRP. Поради това, понатиниб може да има потенциала да повиши плазмените концентрации на съвместно приложени субстрати на P-gp (напр. дигоксин, дабигатран, колхицин, правастатин) или BCRP (напр. метотрексат, розувастатин, сулфасалазин) и може да увеличи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение, когато понатиниб се прилага с тези лекарствени продукти.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал, които се лекуват с Iclusig, трябва да бъдат съветвани да не забременяват, и мъже, които се лекуват с Iclusig, трябва да бъдат съветвани да не зачеват дете по време на лечението. Трябва да се използва ефективен метод за контрацепция по време на лечението. Не е известно дали понатиниб влияе върху ефективността на системните хормонални контрацептиви. Трябва да се използва друг или допълнителен метод за контрацепция.

#### Бременност

Липсват адекватни данни от употребата на Iclusig при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Iclusig трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Ако се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана за възможния риск за плода.

#### Кърмене

Не е известно дали Iclusig се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични и токсикологични данни не могат да изключат възможна екскреция в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Iclusig.

#### Фертилитет

Не е установен ефектът на Iclusig върху фертилитета при мъже и жени.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Iclusig повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Нежелани реакции като летаргия, замаяност и замъглено зрение, са свързани с Iclusig. Поради това се препоръчва внимание при шофиране или работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са били установени в открито, международно, многоцентрово изпитване с едно рамо при 449 пациенти с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, които са били резистентни или са проявили непоносимост към предишна ТКІ терапия, включително такива с BCR-ABL T315I мутация. Всички пациенти са получавали 45 mg Iclusig веднъж дневно. Корекции на дозата до 30 mg веднъж дневно или 15 mg веднъж дневно са били позволени за контролиране на токсичността от лечението. Към момента на съобщаване, всички лекувани в момента пациенти са имали минимален период на проследяване 27 месеца. Медианата на продължителност на лечението с Iclusig е била 866 дни при пациенти с ХФ-ХМЛ, 590 дни при пациенти с ФА-ХМЛ и 86 дни при пациенти с БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ. Медианата на интензитет на дозата е била 36 mg или 80% от очакваната 45 mg доза.

Най-честите сериозни нежелани лекарствени реакции > 1% (честота на настъпващи по време на лечението) са били панкреатит (5,6%), пирексия (4,2%), болка в корема (4,0%), инфаркт на

миокарда (3,6%), предсърдно мъждене (3,3%), анемия (3,3%), понижен брой тромбоцити (3,1%), фебрилна неутропения (2,9%), сърдечна недостатъчност (2,0%), увеличена липаза (1,8%), диспнея (1,6%), диария (1,6%), понижен брой неутрофили (1,3%), панцитопения (1,3%) и перикарден излив (1,3%).

Сериозни съдови оклузивни нежелани реакции по отношение на артериалните съдове на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали съответно при 6,7%, 5,6% и 5,1% от пациентите, лекувани с Iclusig. Сериозни венозни оклузивни реакции (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали при 4,5% от пациентите.

Като цяло, най-честите нежелани реакции ( $\geq 20\%$ ) са били понижен брой тромбоцити, обрив, суха кожа и болка в корема.

Съдови оклузивни нежелани реакции по отношение на артериалните съдове на сърцето, мозъчните съдове и периферните съдове (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали съответно при 9,6%, 7,3% и 6,9% от пациентите, лекувани с Iclusig. Венозни оклузивни реакции (честота на настъпващи по време на лечението) са възникнали при 5,0% от пациентите. Като цяло, артериални и венозни оклузивни нежелани реакции са възникнали при 23% от пациентите, лекувани с Iclusig от проучваната фаза 2, с възникнали при 18% от пациентите сериозни нежелани реакции. При някои пациенти е възникнал повече от един тип събитие.

Честотата на свързани с лечението нежелани реакции, водещи до прекратяване, е била 14% при пациенти с ХФ-ХМЛ, 7% при пациенти с ФА-ХМЛ и 4% при пациенти с БФ-ХМЛ/Rh+ ОЛЛ.

#### Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежелани лекарствени реакции, съобщени при всички пациенти с ХМЛ и Rh+ ОЛЛ, са представени в Таблица 3. Категориите по честота са много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите по честота нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 3 Нежелани реакции, наблюдавани при пациентите с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ - по честота на настъпващи по време на лечението събития**

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	инфекция на горните дихателни пътища
	Чести	пневмония, сепсис, фоликулит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	анемия, намален брой на тромбоцитите, намален брой на неутрофилите
	Чести	панцитопения, фебрилна неутропения, намален брой на левкоцитите
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	понижен апетит
	Чести	дехидратация, задържане на течности, хипокалциемия, хипергликемия, хиперурикемия, хипофосфатемия, хипертриглицеридемия, хипокалиемия, намаляване на теглото
	Нечести	тумор-лизис синдром
Психични нарушения	Много чести	инсомния
Нарушения на нервната система	Много чести	главоболие, замаяност
	Чести	мозъчно-съдов инцидент, мозъчен инфаркт, периферна невропатия, летаргия, мигрена, хиперестезия, хипестезия, парестезии, преходна исхемична атака
	Нечести	стеноза на мозъчни артерии
Нарушения на очите	Чести	замъглено зрение, сухота в очите, периорбитален едем, едем на клепача
	Нечести	ретинална венозна тромбоза, ретинална венозна оклузия, оклузия на артерия на ретината, нарушение на зрението
Сърдечни нарушения	Чести	сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, застойна сърдечна недостатъчност, коронарна артериална болест, стенокардия, перикарден излив, предсърдно мъждене, намалена фракция на изтласкване
	Нечести	миокардна исхемия, остър коронарен синдром, сърдечен дискомфорт, исхемична кардиомиопатия, спазъм на коронарни артерии, дисфункция на лявата камера, предсърдно трептене
Съдови нарушения	Много чести	хипертония
	Чести	оклузивна болест на периферните артерии, периферна исхемия, стеноза на периферни артерии, интермитентна клаудикация, дълбока венозна тромбоза, топли вълни, зачервяване
	Нечести	слаба периферна циркулация, инфаркт на слезката, венозна емболия, венозна тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	диспнея, кашлица
	Чести	белодробна емболия, плеврален излив, епистаксис, дисфония, белодробна хипертония



Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	болка в корема, диария, повръщане, констипация, гадене, повишена липаза
	Чести	панкреатит, повишена амилаза в кръвта, гастроезофагеален рефлукс, стоматит, диспепсия, раздуване на корема, дискомфорт в корема, сухота в устата
	Нечести	стомашен кръвоизлив
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза
	Чести	повишен билирубин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза
	Нечести	хепатотоксичност, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	обрив, суха кожа
	Чести	сърбящ обрив, ексфолиативен обрив, еритем, алопеция, сърбеж, лющене на кожата, нощни изпотявания, хиперхидроза, петехии, екхимоза, болка по кожата, ексфолиативен дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	болка в костите, артралгия, миалгия, болка в крайник, болка в гърба, мускулни спазми
	Чести	мускулно-скелетна болка, болка във врата, мускулно-скелетна болка в гръдния кош
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	умора, астения, периферни отоци, пирексия, болка
	Чести	втрисане, грипозно подобно заболяване, болка в гръдния кош от несърдечен произход, инфилтрат, лицев едем

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

*Съдова оклузия (вж. точки 4.2 и 4.4).*

При пациенти, лекувани с Iclusig, е възниквала сериозна съдова оклузия, включително сърдечно-съдови и мозъчно-съдови събития, събития, свързани с периферните съдове, и венозни тромботични събития. Тези събития са се получавали при пациенти със или без сърдечно-съдови рискови фактори, включително пациенти на възраст 50 години или по-малко. Нежеланите събития, свързани със съдова оклузия, са били по-чести с увеличаването на възрастта и при пациенти с предишна анамнеза за исхемия, хипертония, диабет или хиперлипидемия.

#### *Миелосупресия*

Имало е чести съобщения за миелосупресия във всички популации пациенти. Честотата на тромбоцитопения, неутропения и анемия степен 3 или 4 е била по-висока при пациенти с ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Rh+ ОЛЛ, отколкото при пациенти с ХФ-ХМЛ (вж. Таблица 4). Съобщения за миелосупресия е имало при пациенти с нормални изходни лабораторни стойности, както и при пациенти с предварително съществуващи лабораторни отклонения.

Прекъсването поради миелосупресия е нечесто (тромбоцитопения 4,5%, неутропения <1% и анемия <1%).

**Таблица 4 Честота на клинично значими лабораторни отклонения степен 3/4\* при  $\geq 2\%$  от пациентите във всяка група по заболяване**

Лабораторно изследване	Всички пациенти (N=449) (%)	ХФ-ХМЛ (N=270) (%)	ФА-ХМЛ (N=85) (%)	БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ (N=94) (%)
<b>Хематология</b>				
Тромбоцитопения (понижен брой тромбоцити)	40	35	49	46
Неутропения (понижен ANC)	34	23	52	52
Левкопения (понижен WBC)	25	12	37	53
Анемия (понижен Hgb)	20	8	31	46
Лимфопения	17	10	25	28
<b>Биохимия</b>				
Повишена липаза	13	12	13	14
Понижен фосфор	9	9	12	9
Повишена глюкоза	7	7	12	1
Повишен АЛАТ	6	4	8	7
Понижен натрий	5	5	6	2
Повишен АСАТ	4	3	6	3
Повишен калий	2	2	1	3
Повишена алкална фосфатаза	2	1	4	2
Билирубин	1	<1	2	1
Понижен калий	2	<1	5	2
Повишена амилаза	3	3	2	3
Понижен калций	1	<1	2	1
АЛАТ=аланин аминотрансфераза, ANC=абсолютен брой неутрофили, АСАТ=аспартат аминотрансфераза, Hgb=хемоглобин, WBC=брой на бели кръвни клетки. *Съобщавани с използване на общите терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции на Националния институт по ракови заболявания, версия 4.0.				

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

#### **4.9 Предозиране**

В клинични изпитване е имало изолирани съобщения за непреднамерено предозиране на Iclusig. Единични дози от 165 mg и изчислени 540 mg при двама пациенти не са довели до никакви клинично значими нежелани реакции. Многократно прилагани дози от 90 mg дневно за 12 дни при един пациент са довели до пневмония, системен възпалителен отговор, предсърдно мъждене и асимптоматичен умерен перикарден излив. Лечението е било прекъснато, събитията са отшумели и приложението на Iclusig е било възобновено с доза 45 mg веднъж дневно. В случай на предозиране на Iclusig пациентът трябва да се наблюдава и да се прилага подходящо поддържащо лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластично средство, протеин киназен инхибитор, АТС код: L01XE24

Понатиниб е мощен широкоспектърен инхибитор на BCR-ABL със структурни елементи, включително тройна връзка въглерод-въглерод, които позволяват свързване с висок афинитет към нативни BCR-ABL и мутантни форми на ABL киназата. Понатиниб инхибира тирозин киназната активност на ABL и T315I мутантни ABL със стойности на IC<sub>50</sub> съответно 0,4 и 2,0 nM. В клетъчни тестове понатиниб показва преодоляване на резистентността към иматиниб, дазатиниб и нилотиниб, медирана от мутации на домейна на BCR-ABL киназа. В предклинични проучвания за мутагенеза 40 nM е концентрацията на понатиниб, определена като достатъчна за инхибиране на жизнеността на клетки, експресиращи всички тествани BCR-ABL мутантни форми с >50% (включително T315I) и за потискане на възникването на мутантни клонове. В клетъчно базиран ускорен тест за мутагенеза не е открита мутация на BCR-ABL, която би могла да допринесе за резистентност към 40 nM понатиниб. Понатиниб е довел до свиване на тумора и по-продължителна преживяемост при мишки, носители на тумори, експресиращи нативни или T315I мутантни BCR-ABL. При дози равни на или по-високи от 30 mg, плазмените стационарни най-ниски концентрации на понатиниб обичайно надвишават 21 ng/ml (40 nM). При дози равни на или по-високи от 15 mg, 32 от 34 пациенти (94%) са демонстрирали ≥50% редукция на CRKL фосфорилирането, биомаркер за инхибиране на BCR-ABL, в мононуклеарните клетки от периферната кръв. Понатиниб инхибира активността на други клинично значими кинази със стойности на IC<sub>50</sub> под 20 nM и е демонстрирал клетъчна активност срещу RET, FLT3 и KIT и членове на фамилиите кинази FGFR, PDGFR и VEGFR.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на Iclusig при пациенти с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, които са показали резистентност или непоносимост към предхождаща терапия с тирозинкиназен инхибитор (ТКИ), са оценени в открито, международно, многоцентрово проучване с едно рамо. При всички пациенти е прилаган 45 mg Iclusig веднъж дневно с възможност за намаляване на дозата и прекъсване на приложението, последвано от възобновяване и ново повишаване на дозата. Пациентите са причислявани към една от шест кохорти въз основа на фазата на заболяването (ХФ-ХМЛ; ФА-ХМЛ или БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ), резистентността или непоносимостта (R/I) към дазатиниб или нилотиниб, и наличието на мутацията T315I. Проучването продължава.

Резистентността при ХФ-ХМЛ е дефинирана като неуспех да се постигне или пълен хематологичен отговор (към 3-ия месец), малък цитогенетичен отговор (към 6-ия месец), или голям цитогенетичен отговор (към 12-ия месец) на лечение с дазатиниб или нилотиниб. Пациенти с ХФ-ХМЛ, при които е имало загуба на отговор или възникване на мутация в киназния домейн при липса на пълен цитогенетичен отговор или прогресия до ФА-ХМЛ или БФ-ХМЛ в който и да било момент на лечението с дазатиниб или нилотиниб, също са считани за резистентни. Резистентността при ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ е дефинирана като неуспех да се постигне голям хематологичен отговор (ФА-ХМЛ към 3-ия месец, БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ към 1-ия месец), загуба на голям хематологичен отговор (към всеки момент), или възникване на мутация в киназния домейн при липса на голям хематологичен отговор на лечение с дазатиниб или нилотиниб.

Непоносимостта е дефинирана като прекратяване на приложението на дазатиниб или нилотиниб поради токсичност, въпреки оптималното лечение при липса на пълен цитогенетичен отговор за пациентите с ХФ-ХМЛ или голям хематологичен отговор за пациентите с ФА-ХМЛ, БФ-ХМЛ или Ph+ ОЛЛ.

Първичната крайна точка за ефикасност при ХФ-ХМЛ е голям цитогенетичен отговор (MCyR), което включва пълен и частичен цитогенетичен отговор (CCyR и PCyR). Вторичните крайни

точки за ефикасност при ХФ-ХМЛ са пълен хематологичен отговор (CHR) и голям молекулярен отговор (MMR).

Първичната крайна точка за ефикасност при ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ е голям хематологичен отговор (MaHR), дефиниран като пълен хематологичен отговор (CHR) или липса на данни за левкемия (NEL). Вторичните крайни точки за ефикасност при ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ са МСуR и MMR.

За всички пациенти допълнителните вторични крайни точки за ефикасност включват: потвърден МСуR, време до отговор, продължителност на отговор, преживяемост без прогресия и обща преживяемост.

Проучването е включвало 449 пациенти, от които 444 са били подходящи за анализ: 267 пациенти с ХФ-ХМЛ (R/I кохорта: n=203, T315I кохорта: n=64), 83 пациенти с AP-CML (R/I кохорта: n=65, T315I кохорта: n=18), 62 пациенти с БФ-ХМЛ (R/I кохорта: n=38, T315I кохорта: n=24) и 32 с Ph+ ОЛЛ (R/I кохорта: n=10, T315I кохорта: n=22). Предхождащ МСуR или по-добър (МСуR, MMR или CMR) към дазатиниб или нилотиниб е постигнат само при 26% от пациентите с ХФ-ХМЛ и предхождащ MaHR или по-добър (MaHR, МСуR, MMR или CMR) е постигнат само при съответно 21% от пациентите с ФА-ХМЛ и 24% от пациентите с БФ-ХМЛ/Ph+ОЛЛ. Изходните демографски характеристики са описани в Таблица 5 по-долу.

**Таблица 5 Демографски данни и характеристики на заболяването**

Характеристики на пациента при включване	Обща популация за безопасност N=449
<b>Възраст</b>	
Медиана, години (диапазон)	59 (18 - 94)
<b>Пол, n (%)</b>	
Мъже	238 (53%)
<b>Раса, n (%)</b>	
Азиатци	59 (13%)
Чернокожи/афро-американци	25 (6%)
Бели	352 (78%)
Други	13 (3%)
<b>Функционален статус по ECOG, n (%)</b>	
ECOG=0 или 1	414 (92%)
<b>История на заболяването</b>	
Медиана на време от диагнозата до първата доза, години (диапазон)	6,09 (0,33 - 28,47)
Резистентност към предходна ТКІ терапия*, n (%)	374 (88%)
Предходна ТКІ терапия – брой схеми, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
BCR-ABL мутация, открита при включване, n (%)	
Няма	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* от 427 пациенти, съобщаващи за предходна ТКІ терапия с дазатиниб или нилотиниб	

Като цяло 55% от пациентите са имали една или повече мутации в BCR-ABL киназния домейн при включване, с най-често срещани: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) и E359V (4%). При 67% от пациентите с ХФ-ХМЛ в R/I кохортата не са открити мутации при включване в проучването.

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 6, Таблица 7 и Таблица 8.

**Таблица 6 Ефикасност на Iclusig при пациенти с ХФЛ в хронична фаза, при които е налице резистентност или непоносимост**

	Общо (N=267)	Резистентност или непоносимост	
		R/I коhorta (N=203)	T315I коhorta (N=64)
<b>Цитогенетичен отговор</b>			
Голям(МСyR) <sup>a</sup> % (95% ДИ)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Пълен (ССyR) % (95% ДИ)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
<b>Голям молекулярен отговор<sup>b</sup></b> % (95% ДИ)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
<p><sup>a</sup> Първична крайна точка за коhortите с ХФ-ХМЛ е МСyR, който комбинира пълен (без откриваеми Ph+ клетки), и частичен (1% до 35% Ph+ клетки) цитогенетичен отговор.  <sup>b</sup> Измерени в периферна кръв. Дефинира се като коефициент <math>\leq 0,1\%</math> на BCR-ABL към ABL транскрипти по международната скала (International Scale, IS) (т.е. <math>\leq 0,1\%</math> BCR-ABL<sup>IS</sup>; пациентите трябва да имат транскрипт b2a2/b3a2 (p210)), в периферна кръв, измерени чрез количествена полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (qRT PCR).</p>			

Пациенти с ХФ-ХМЛ, които са получили по-малко предходни ТКІ терапии, са постигнали по-високи цитогенетични, хематологични и молекулярни отговори. От пациентите с ХФ-ХМЛ, лекувани преди това с една, две или три предходни ТКІ, съответно 81% (13/16), 61% (65/105) и 46% (66/143) са постигнали МСyR при лечение с Iclusig.

От пациентите с ХФ-ХМЛ, които не са имали открита мутация при включването, 46% (63/136) са постигнали МсyR.

За вяка мутация на BCR-ABL, открита при повече от един пациент с ХФ-ХМЛ при включването, след лечение с Iclusig е постигнат МСyR.

При пациенти с ХФ-ХМЛ, които са постигнали МСyR, медианата на време до МСyR е 84 дни (диапазон: 49 до 334 дни), а при пациентите, постигнали ММR, медианата на време до ММR е 167 дни (диапазон: 55 до 421 дни). Към момента на актуализирано съобщаване с минимален период на проследяване 27 месеца за всички лекувани в момента пациенти, медианите на продължителност на МСyR и ММR все още не са били достигнати. Въз основа на изчисления по метода на Kaplan-Meier, 87% (95% ДИ: [78%–92%]) от пациентите с ХФ-ХМЛ (медиана на продължителност на лечението: 866 дни), които са постигнали МСyR, и 66% (95% ДИ: [55%-75%]) от пациентите с ХФ-ХМЛ, които са постигнали ММR, се очаква да запазят този отговор към 24-ия месец.

**Таблица 7 Ефикасност на Iclusig при пациенти с ХМЛ в напреднала фаза, при които е налице резистентност или непоносимост**

	ХМЛ във фаза на акцелерация			ХМЛ в бластна фаза		
	Общо (N=83)	Резистентност или непоносимост		Общо (N=62)	Резистентност или непоносимост	
		R/I кохорта (N=65)	T315I кохорта (N=18)		R/I кохорта (N=38)	T315I кохорта (N=24)
<b>Степен на хематологичен отговор</b>						
Голям <sup>a</sup> (MaHR) % (95% ДИ)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26 - 74)	31% (20 – 44)	32% (18 – 49)	29% (13 – 51)
Пълен <sup>б</sup> (CHR) % (95% ДИ)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
<b>Голям цитогенетичен отговор<sup>б</sup></b> % (95% ДИ)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<sup>a</sup> Първична крайна точка за кохортите с ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ е MaHR, който комбинира пълни хематологични отговори и липса на данни за левкемия. <sup>б</sup> CHR: WBC ≤ ULN на здравното заведение, ANC ≥1000/mm <sup>3</sup> , тромбоцити ≥100 000/mm <sup>3</sup> , липса на бласти или промиелоцити в периферната кръв, бласти в костния мозък ≤5%, <5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, базофили <5% в периферната кръв, без екстремедуларно засягане (включително липса на хепатомегалия или спленомегалия). <sup>в</sup> МСуR комбинира пълен (без откриваеми Ph+ клетки) и частичен (1% до 35% Ph+ клетки) цитогенетичен отговор.						

**Таблица 8 Ефикасност на Iclusig при пациенти с Ph+ ОЛЛ, които са резистентни или проявяват непоносимост**

	Общо (N=32)	Резистентни или непоносимост	
		R/I кохорта (N=10)	T315I кохорта (N=22)
<b>Степен на хематологичен отговор</b>			
Голям <sup>a</sup> (MaHR) % (95% ДИ)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Пълен <sup>б</sup> (CHR) % (95% ДИ)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
<b>Голям цитогенетичен отговор<sup>б</sup></b> % (95% ДИ)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
<sup>a</sup> Първична крайна точка за кохортите с ФА-ХМЛ и БФ-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ е MaHR, който комбинира пълни хематологични отговори и липса на данни за левкемия. <sup>б</sup> CHR: WBC ≤ ULN на здравното заведение, ANC ≥1000/mm <sup>3</sup> , тромбоцити ≥100 000/mm <sup>3</sup> , липса на бласти или промиелоцити в периферната кръв, бласти в костния мозък ≤5%, <5% миелоцити плюс метамиелоцити в периферната кръв, базофили <5% в периферната кръв, без екстремедуларно засягане (включително липса на хепатомегалия или спленомегалия). <sup>в</sup> МСуR комбинира пълен (без откриваеми Ph+ клетки) и частичен (1% до 35% Ph+ клетки) цитогенетичен отговор.			

Медианата на време до МаНР при пациенти с ФА-ХМЛ, БФ-ХМЛ и Rh+ ОЛЛ е съответно 21 дни (диапазон 12 до 176 дни) и 29 дни (диапазон: 12 до 113 дни) и 20 дни (диапазон: 11 до 168 дни). Към момента на актуализираното съобщаване с минимален период на проследяване 27 месеца за всички лекувани в момента пациенти, медианата на продължителност на МаНР при пациентите с ФА-ХМЛ (медиана на продължителност на лечението: 590 дни), БФ-ХМЛ (медиана на продължителност на лечението: 89 дни) и Rh+ ОЛЛ (медиана на продължителност на лечението: 81 дни) е изчислена съответно на 13,1 месеца (диапазон: 1,2 до 35,8 + месеца), 6,1 месеца (диапазон: 1,8 до 31,8 + месеца) и 3,3 месеца (диапазон: 1,8 до 13,0 месеца).

За всички пациенти в проучването фаза 2, връзката интензитет на дозата-безопасност е показало, че има значително увеличаване на нежеланите събития степен  $\geq 3$  (сърдечна недостатъчност, артериална тромбоза, хипертония, тромбоцитопения, панкреатит, неутропения, обрив, повишение на АЛАТ, повишение на АСАТ, повишение на липазата, миелосупресия) в дозовия диапазон от 15 до 45 mg веднъж дневно.

Заклучението от анализа на връзката интензитет на дозата-безопасност в проучването фаза 2 е, че след корекция за ковариатите, общият интензитет на дозата е в значителна степен свързан с повишен риск от съдова оклузия, с коефициент на вероятност приблизително 1,6 за всеки 15 mg повишение. В допълнение, резултатите от логистичните регресионни анализи на данните от пациентите в проучването фаза 1, предполагат връзка между системната експозиция (AUC) и възникването на артериални тромботични събития. Затова се очаква намалението на дозата да намали риска от съдови оклузивни събития, въпреки това, анализът предполага, че може да има ефект на „пренасяне“ на високите дози, който да доведе до това да трябва да минат до няколко месеца преди намалението на дозата да се прояви в намаление на риска. Други ковариати, които показват статистически значима връзка с възникването на съдови оклузивни събития в този анализ са анамнезата за исхемия и възрастта.

#### Намаляване на дозата при пациенти с ХФ-ХМЛ

В проучването фаза 2 е препоръчано намаляване на дозата след нежелани събития; в допълнение през октомври 2013 г. в това проучване са въведени нови препоръки за проспективно намаляване на дозата при всички пациенти с ХФ-ХМЛ при липса на нежелани събития, с цел намаляване на риска от съдови оклузивни събития.

#### *Безопасност*

В проучването фаза 2, 87 пациенти с ХФ-ХМЛ са постигнали МСуR при доза 45 mg, 45 пациенти с ХФ-ХМЛ са постигнали МСуR след намаляване на дозата до 30 mg, най-вече поради нежелани събития.

Съдови оклузивни събития са възникнали при 44 от тези 132 пациенти. Повечето от тези събития са възникнали при дозата, при която пациентът е постигнал МСуR; по-малко събития са възникнали след намаляване на дозата.

**Таблица 9 Съдови оклузивни първи нежелани събития при пациенти с ХФ-ХМЛ, които са постигнали МСуR при доза 45 mg или 30 mg (екстракция на данни от 7 април 2014 г.)**

	Най-скорошна доза при възникване на първо съдово оклузивно събитие		
	45 mg	30 mg	15 mg
Постигнали МСуR при 45 mg (N=87)	19	6	0
Постигнали МСуR при 30 mg (N=45)	1	13	5

#### *Ефикасност*

Налични са предварителни данни от проучването фаза 2 за поддържането на отговор (МСуR и MMR) при всички пациенти с ХФ-ХМЛ, при които има намаляване на дозата по каквато и да било причина. В таблица 10 са показани тези данни за пациенти, които са постигнали МСуR и

MMR при 45 mg; подобни данни са налични за пациенти, които са постигнали МСyR и MMR при 30 mg.

Повечето пациенти, при които има намаляване на дозата, са поддържали отговор (МСyR и MMR) за цялата продължителност на наличното към момента проследяване. Повечето пациенти, чиято доза впоследствие е била намалена до 15 mg, първоначално са имали намаляване на дозата до 30 mg за някакъв период от време. Определен процент от пациентите не са имали никакво намаляване на дозата въз основа на индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

Необходими са допълнителни данни за поддържането на отговор, за да се направи официална препоръка за промяна на дозата при липса на нежелано събитие като стратегия за намаляване на риска до минимум (вж. точки 4.2 и 4.4).

**Таблица 10 Поддържане на отговор при пациенти с ХФ-ХМЛ, които са постигнали МСyR или MMR при доза 45 mg (екстракция на данни от 7 април 2014 г.)**

	Постигнали МСyR при 45 mg (N=87)		Постигнали MMR при 45 mg (N=63)	
	Брой пациенти	Поддържан МСyR	Брой пациенти	Поддържан MMR
<b>Без намаляване на дозата</b>	23	18 (78%)	18	11 (61%)
<b>Намаляване на дозата само до 30 mg</b>	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 дни намаление на 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 дни намаление на 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 дни намаление на 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
<b>Каквото и да било намаляване на дозата до 15 mg</b>	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 дни намаление на 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 дни намаление на 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 дни намаление на 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Антилевкемичната активност на Iclusig е оценена и в проучване фаза 1 с повишаване на дозата, което включва 65 пациенти с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ; проучването продължава. От 43 пациенти с ХФ-ХМЛ, 31 пациенти с ХФ-ХМЛ са постигнали МСyR с медиана на продължителност на проследяване 25,3 месеца (диапазон: 1,7 до 38,4 месеца). Към момента на съобщаване 25 пациенти с ХФ-ХМЛ са били с МСyR (не е достигната медианата на продължителност на МСyR).

#### Сърдечна електрофизиология

Потенциалът на Iclusig да причинява удължаване на QT интервала е оценен при 39 пациенти с левкемия, които са получавали по 30 mg, 45 mg или 60 mg Iclusig веднъж дневно. Серийни трикратни ЕКГ са регистрирани на изходно ниво и при стационарно състояние с цел оценяване на ефекта на понатиниб върху QT интервалите. В проучването не са открити клинично значими промени в средния QTc интервал (т.е. > 20 ms) от изходното ниво. Освен това фармакокинетичните-фармакодинамични модели не показват връзка експозиция-ефект, с изчислена средна промяна на QTcF -6,4 ms (горен доверителен интервал -0,9 ms) при C<sub>max</sub> за групата на 60 mg.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Iclusig при деца от раждането до 1 година с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ.



Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Iclusig при педиатрични пациенти от 1 година до 18 години с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Пикови концентрации на понатиниб се наблюдават приблизително 4 часа след перорално приложение. В рамките на диапазона от клинично значими дози, оценявани при пациенти (15 mg до 60 mg), понатиниб показва дозово пропорционални повишения на  $C_{max}$  и AUC. Средно геометричните (CV%)  $C_{max}$  и  $AUC_{(0-t)}$  стойности за експозицията, постигнати за понатиниб 45 mg дневно при стационарно състояние, са съответно 77 ng/ml (50%) и 1 296 ng•час/ml (48%). След прием на храна с високо и ниско съдържание на мазнини, плазмените експозиции на понатиниб ( $C_{max}$  и AUC) не са различни от тази при прием на гладно. Iclusig може да се приема със или без храна. Едновременното приложение на Iclusig с мощен инхибитор на секрецията на стомашни киселини води до малко намаление на  $C_{max}$  без намаление на  $AUC_{0-\infty}$  на понатиниб.

### Разпределение

Понатиниб се свързва във висока степен (>99%) с плазмените протеини *in vitro*. Съотношението кръв/плазма за понатиниб е 0,96. Понатиниб не се измества при съвместно приложение с ибупрофен, нифедипин, пропранолол, салицилова киселина или варфарин. При дневни дози 45 mg, средно геометричният (CV%) привиден обем на разпределение стационарно състояние е 1 101 l (94%), което предполага, че понатиниб се разпределя екстензивно в екстраваскуларното пространство. *In vitro* проучванията показват, че понатиниб или не е субстрат, или е слаб субстрат както за P-gp, така и за протеина на резистентност към рак на гърдата BCRP. Понатиниб не е субстрат за полипептидите OATP1B1, OATP1B3, транспортиращи човешки органични аниони и транспортера на органични катиони OCT-1.

### Биотрансформация

Понатиниб се метаболизира до неактивна карбоксилна киселина чрез естерази и/или амидази, и се метаболизира чрез CYP3A4 до N-десметилов метаболит, който е 4 пъти по-слабо активен от понатиниб. Карбоксилната киселина и N-десметиловият метаболит представляват съответно 58% и 2% от циркулиращите нива на понатиниб.

В терапевтични серумни концентрации понатиниб не инхибира OATP1B1 или OATP1B3, OCT1 или OCT2, транспортерите на органични аниони OAT1 или OAT3, или експортната помпа за жлъчни соли (BSEP) *in vitro*. Поради това е малко вероятно да се получат клинични лекарствени взаимодействия в резултат на понатиниб-медирано инхибиране на субстратите на тези транспортери. *In vitro* проучванията показват, че клинични лекарствени взаимодействия е малко вероятно да се получат в резултат на понатиниб-медирано инхибиране на метаболизма на субстрати на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A или CYP2D6.

Едно *in vitro* проучване с човешки хепатити показва, че клинични лекарствени взаимодействия е малко вероятно да се получат в резултат на понатиниб-медирана индукция на метаболизма на субстрати на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A.

### Елиминиране

След единична и многократно приложена доза 45 mg Iclusig, терминалният елиминационен полуживот на понатиниб е 22 часа, а стационарно състояние обикновено се постига в рамките на 1 седмица непрекъснато приложение. При прием на доза веднъж дневно плазмените експозиции на понатиниб се повишават приблизително 1,5-кратно между първата доза и стационарното състояние. Въпреки че плазмените експозиции на понатиниб се повишават до нива на стационарно състояние при непрекъснато приложение на дози, популационният фармакокинетичен анализ предвижда ограничено повишаване на видимия клирънс след перорално приложение в рамките на първите две седмици на непрекъснато приложение на дози, което не се счита за клинично значимо. Понатиниб се елиминира основно чрез фекалиите.

След единична перорална доза [<sup>14</sup>C]-маркиран понатиниб, приблизително 87% от радиоактивната доза се възстановява във фекалиите и приблизително 5% - в урината. Непромененият понатиниб представлява съответно 24% и <1% от приложената доза във фекалиите и урината, а остатъкът от дозата са неговите метаболити.

#### Бъбречно увреждане

Iclusig не е проучен при пациенти с бъбречно увреждане. Бъбречната екскреция не е основен път на елиминиране на понатиниб, но възможността умерено или тежко бъбречно увреждане да повлияе на чернодробното елиминиране не е установена (вж. точка 4.2).

#### Чернодробно увреждане

Единична доза от 30 mg понатиниб е приложена на пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане и на здрави доброволци с нормална чернодробна функция.  $C_{max}$  на понатиниб е била сравнима при пациенти с леко чернодробно увреждане и при здравите доброволци с нормална чернодробна функция. При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане,  $C_{max}$  и  $AUC_{0-\infty}$  на понатиниб са били по-ниски и плазменият полуживот на елиминиране на понатиниб е бил по-дълъг при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане, но не клинично значимо различен от този при здрави доброволци с нормална чернодробна функция.

В сравнение със здрави доброволци с нормална чернодробна функция не са наблюдавани големи разлики във ФК на понатиниб при пациенти с различна степен на чернодробно увреждане. Не се налага намаляване на началната доза на Iclusig при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Присъщи фактори, влияещи върху фармакокинетиката на понатиниб

Не са провеждани специални проучвания за оценка на ефектите на пола, възрастта, расата и телесното тегло върху фармакокинетиката на понатиниб. Интегриран популационен фармакокинетичен анализ, направен за понатиниб, предполага, че въз основа на възрастта може да се прогнозира вариабилността на привидния перорален клирънс на понатиниб ( $CL/F$ ). Полът, расата и телесното тегло не са прогностични за обясняване на интериндивидуалната вариабилност на фармакокинетиката на понатиниб.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Iclusig е оценен във фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и фототоксичност.

Понатиниб не показва генотоксични свойства при оценяване в стандартните *in vitro* и *in vivo* системи.

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са описани по-долу.

Изчерпване на лимфоидните органи е наблюдавано в проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и дългоопашати макаци. Ефектите са били обратими след прекратяване на лечението.

Хипер-/хипопластични промени на хондроцитите в епифизата са забелязани в проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове.

При плъховете са открити възпалителни промени и увеличени нива на неутрофили, моноцити, еозинофили и фибриноген в жлезите на препуциума и клитора след продължително прилагане.

В проучвания за токсичност при дългопашати макаци са наблюдавани кожни промени под формата на крусти, хиперкератоза или еритем. В проучвания за токсичност при плъхове е наблюдавана суха лющеща се кожа.

В проучване при плъхове е наблюдаван дифузен оток на роговицата с неутрофилна клетъчна инфилтрация и хиперпластични промени в лентикуларния епител, показващи лека фототоксична реакция при животни, третирани с 5 и 10 mg/kg понатиниб.

При дългопашати макаци са забелязани систолни сърдечни шумове без макроскопска или микроскопска корелация при отделни животни, третирани с 5 и 45 mg/kg в проучване за токсичност с единична доза и с дози 1, 2,5 и 5 mg/kg в 4-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане. Клиничното значение на тази находка не е известно.

При дългопашати макаци са наблюдавани фоликуларна атрофия на щитовидната жлеза, най-често свързана с намаляване на нивата на T3 и тенденция за повишени нива на TSH, в 4-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане при дългопашати макаци.

В проучването за токсичност при многократно прилагане при дългопашати макаци са забелязани свързани с понатиниб микроскопски находки в яйчиците (повишена фоликуларна атрезия) и тестисите (минимална дегенерация на герминативните клетки) при животни, лекувани с 5 mg/kg понатиниб.

Понатиниб в дози 3, 10 и 30 mg/kg е довел до повишаване на отделянето на урина и екскрецията на електролити и е причинил намалено изпразване на стомаха във фармакологични проучвания за безопасност при плъхове.

При плъхове е наблюдавана ембриофетална токсичност под формата на постимплантационна загуба, намалено телесно тегло на плода и множествени мекотъканни и скелетни промени при токсични за майката дози. При нетоксични за майката дози са наблюдавани и множествени мекотъканни и скелетни промени в плода.

При млади плъхове е наблюдавана смъртност, свързана с възпалителни ефекти, при животните, третирани с 3 mg/kg/ден, а при дози 0,75, 1,5 и 3 mg/kg/ден е наблюдавано намаление на наддаването на телесно тегло по време на третиране във фазата преди отбиване и ранната фаза след отбиване. Понатиниб не е повлиял неблагоприятно върху важните показатели на развитието в проучването за токсичност при млади животни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

#### Таблетна обвивка

Талк

Макрогол 4000

Поли(винилов алкохол)

Титанов диоксид (E171)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Бутилката съдържа един запечатан контейнер, в който е поставен сушител с молекулно сито. Съхранявайте контейнера в бутилката.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с капачки на винт, съдържащи 30 или 90 филмирани таблетки, заедно с един пластмасов контейнер, в който е поставен сушител с молекулно сито.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

### Изхвърляне:

Няма специални изисквания за изхвърляне.

### Работа:

Пациентите трябва да бъдат информирани да не поглъщат контейнера със сушител, който се намира в бутилката.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Обединено кралство

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/839/003  
EU/1/13/839/004

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 1 юли 2013 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА  
УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

Актуализиран ПУР трябва да се подаде до 24 ноември 2014 г.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува формата и съдържанието на обучителната програма, включително комуникационни средства, начини на разпространение и всички други аспекти на програмата, с Националния компетентен орган.

Обучителната програма цели да предостави информация, която да помогне на пациентите, които са подходящи за лечение, да разберат как понатиниб трябва да се използва безопасно, рисковете за пациентите и важните нежелани реакции, за които се препоръчва наблюдение и корекция на дозата.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да гарантира, че във всяка страна-членка, където се предлага ICLUSIG, всички лекари, които се очаква да предписват ICLUSIG, са снабдени с брошурата за медицинския специалист.

Ключови елементи на брошурата за медицинския специалист:

- Значение на оценяването на рисковете преди започване на лечение с понатиниб.
  - Налични данни относно връзката между дозата и риска от съдови оклузивни събития. Факторите, които трябва да се вземат предвид, ако се обмисля намаляване на дозата при пациенти с ХФ-ХМЛ, които са постигнали МСуR при липса на нежелано събитие. Препоръка за стриктно наблюдение на отговора, ако се предприеме намаляване на дозата.
  - Препоръка за обмисляне на прекратяване на понатиниб, ако не е постигнат пълен хематологичен отговор до 3 месеца (90 дни).
  - Информация за важни нежелани реакции, за които се препоръчва наблюдение и/или корекция на дозата, както е посочено в КХП: панкреатит, повишени нива на амилаза и липаза, миелосупресия, отклонения в чернодробните функционални тестове, кръвоизлив, сърдечна недостатъчност/левокамерна дисфункция, съдови оклузивни събития и хипертония.
  - Указания за лечение на нежелани събития въз основа на наблюдение и промени на дозата или спиране на лечението.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се определи оптималната начална доза на Iclusig и да се характеризират безопасността и ефикасността на Iclusig след намаляване на дозата след постигане на МСуR при пациенти с ХФ-ХМЛ, ПРУ трябва да проведе проучване за определяне на дозата и да представи резултатите от него.	юни 2019



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Iclusig 15 mg филмирани таблетки  
Понатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg понатиниб (като хидрохлорид).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 таблетки  
180 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорална употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Картонена опаковка:  
Не поглъщайте контейнера със сушител, който се намира в бутилката.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/839/001	60 филмирани таблетки
EU/1/13/839/002	180 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Вторична опаковка:  
Iclusig 15 mg

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Iclusig 45 mg филмирани таблетки  
Понатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg понатиниб (като хидрохлорид).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 таблетки  
90 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорална употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**Картонена опаковка:**  
Не поглъщайте контейнера със сушител, който се намира в бутилката.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/839/003	30 филмирани таблетки
EU/1/13/839/004	90 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Вторична опаковка:  
Iclusig 45 mg

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Iclusig 15 mg филмирани таблетки Iclusig 45 mg филмирани таблетки понатиниб (ponatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Iclusig и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Iclusig
3. Как да приемате Iclusig
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Iclusig
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Iclusig и за какво се използва

Iclusig се **използва за лечение** на възрастни пациенти със следните видове **левкемия**, при които вече няма полза от лечение с други лекарства, или имат определено генетично различие, известно като T315I мутация:

- хронична миелоидна левкемия (ХМЛ): рак на кръвта, свързан с твърде много абнормни бели кръвни клетки в кръвта и костния мозък (където се образуват кръвните клетки).
- остра лимфобластна левкемия, положителна за Филадельфийска хромозома (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ): вид левкемия, свързана с прекалено много незрели бели кръвни клетки в кръвта и кръвотворния костен мозък. При този вид левкемия, част от ДНК (генетичният материал) е пренареден и образува променена хромозома – филадельфийската хромозома.

Iclusig принадлежи към група лекарства, наречени тирозинкиназни инхибитори. При пациенти с ХМЛ и Ph<sup>+</sup> ОЛЛ, промени в ДНК създават сигнал, който нарежда на организма да произвежда абнормни бели кръвни клетки. Iclusig блокира този сигнал като по този начин спира производството на тези клетки.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Iclusig

##### Не приемайте Iclusig

- ако сте **алергични** към понатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).



## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Iclusig, ако имате:

- чернодробно или панкреатично заболяване или нарушена бъбречна функция. Вашият лекар може да иска да вземе допълнителни предпазни мерки.
- данни за злоупотреба с алкохол
- предходна сърдечна атака или инсулт
- история за образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните Ви съдове
- сърдечни проблеми, включително сърдечна недостатъчност, неправилен сърдечен ритъм и удължен QT-интервал
- високо кръвно налягане
- анамнеза за проблеми, свързани с кървене

Вашият лекар ще направи:

- оценки на работата на сърцето Ви и състоянието на Вашите артерии и вени
- пълна кръвна картина  
Това ще се повтаря на всеки 2 седмици в първите 3 месеца след започване на терапията. След това ще се прави ежемесечно или по преценка на лекаря.
- изследване на серумен белтък, наречен липаза  
Серумен белтък, наречен липаза, ще се проверява на всеки 2 седмици за първите 2 месеца и периодично след това. При повишаване на липазата може да се наложи прекъсване на лечението или намаляване на дозата.
- чернодробни изследвания  
Чернодробни функционални тестове ще се правят периодично, по преценка на Вашия лекар.

## Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 18 години, защото няма налични данни при деца.

## Други лекарства и Iclusig

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Следните лекарства могат да повлияят върху или да бъдат повлияни от Iclusig:

- **кетоконазол, итраконазол, вориконазол:** лекарства за гъбични инфекции.
- **индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир:** лекарства за ХИВ инфекция.
- **кларитромицин, телитромицин, тролеандомицин:** лекарства за бактериални инфекции.
- **нефазодон:** лекарство за депресия.
- **жълт кантарион:** билков продукт, използван за лечение на депресия.
- **карбамазепин:** лекарство за епилепсия, еуфорични/депресивни състояния и определени болкови състояния.
- **фенобарбитал, фенитоин:** лекарства за епилепсия.
- **рифабутин, рифампицин:** лекарства за туберкулоза или определени други инфекции.
- **дигоксин:** лекарство за сърдечна слабост.
- **дабигатран:** лекарство за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци.
- **колхицин:** лекарство за подагрозни пристъпи.
- **правастатин, розувастатин:** лекарства за намаляване на повишени нива на холестерол.
- **метотрексат:** лекарство за тежки ставни възпаления (ревматоиден артрит), рак и кожното заболяване псориазис.
- **сулфасалазин:** лекарство за тежки чревни и ревматични ставни възпаления.

## Iclusig с храна и напитки

Избягвайте продукти от грейпфрут, като сок от грейпфрут.

## Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- **Съвети за контрацепция при мъже и жени**  
**Жени** в детородна възраст, които се лекуват с Iclusig, не трябва да забременяват. **Мъже**, лекувани с Iclusig, не трябва да зачеват дете по време на лечение. По време на лечение трябва да се използва ефективна контрацепция.  
Използвайте Iclusig по време на бременност **само ако Вашият лекар Ви каже, че е абсолютно наложително**, тъй като съществуват потенциални рискове за нероденото дете.
- **Кърмене**  
Спрете кърменето по време на лечение с Iclusig. Не е известно дали Iclusig преминава в кърмата.

## Шофиране и работа с машини

Трябва да сте особено внимателни при шофиране и работа с машини, тъй като пациентите, приемащи Iclusig могат да получат зрителни нарушения, замаяност, сънливост и умора.

## Iclusig съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към млечна захар (лактоза), свържете се с лекаря си, преди да приемате това лекарство.

## 3. Как да приемате Iclusig

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението с Iclusig трябва да бъде предписана от лекар с опит в лечението на левкемията.

Iclusig е наличен под формата на:

- 45 mg филмирана таблетка за препоръчителната доза.
- 15 mg филмирана таблетка, която позволява корекции на дозата.

**Препоръчителната начална доза е една филмирана таблетка от 45 mg веднъж дневно.**

**Вашият лекар може да намали дозата Ви или да Ви каже временно да спрете да приемате Iclusig, ако:**

- броят на белите кръвни клетки, наречни неутрофили, намалее.
- броят на тромбоцитите в кръвта намалее.
- възникне тежка нежелана реакция, която не засяга кръвта
  - възпаление на панкреаса.
  - повишени нива на серумните белтъци липаза или амилаза.
- развиете проблеми с Вашето сърце или кръвоносни съдове.

Употребата на Iclusig може да се възобнови в същата доза или в намалена доза след отшумяване или постигане на контрол над събитието. Вашият лекар ще оценява редовно как се повлиявате от лечението.

## Начин на приложение

Поглъщайте таблетките цели, с чаша вода. Таблетките могат да се приемат със или без храна. Не разчупвайте и не разтваряйте таблетките.

Не поглъщайте контейнера със сушител, който се намира в бутилката.

### **Продължителност на употреба**

Непременно приемайте Iclusig ежедневно за периода, за който Ви е предписано. Това е дългосрочно лечение.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Iclusig**

Говорете веднага с Вашия лекар, ако това се случи.

### **Ако сте пропуснали да приемете Iclusig**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Вземете следващата си доза в редовното време.

### **Ако сте спрели приема на Iclusig**

Не спирайте да приемате Iclusig без разрешението на Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При пациентите на възраст 65 и повече години е по-вероятно да възникнат нежелани реакции.

**Потърсете медицинска помощ веднага**, ако получите някоя от **следните сериозни** нежелани реакции.

Ако се получат резултати от кръвните изследвания с отклонения от нормата, трябва незабавно да се свържете с лекар.

**Сериозни нежелани реакции (чести: засягат 1 до 10 на 100 души):**

- възпаление на панкреаса. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако развиете възпаление на панкреаса. Симптомите са силна болка в стомаха и гърба.
- повишена температура, често с други симптоми на инфекция, вследствие на намален брой бели кръвни клетки
- сърдечен инфаркт
- промени в кръвните нива:
  - намален брой червени кръвни клетки (симптомите включват: слабост, замаяност, умора)
  - намален брой тромбоцити в кръвта (симптомите включват: повишена тенденция за кървене или образуване на синини)
  - намален брой бели кръвни клетки, наречени неутрофили (симптомите включват: повишена тенденция за инфекции)
  - повишено ниво на серумен белтък, известен като липаза
- нарушение на сърдечния ритъм, неравномерен пулс
- сърдечна недостатъчност (симптомите включват: слабост, умора, подуване на краката)
- затруднения в дишането
- диария

- кръвен съсирек в дълбока вена, внезапно запушване на вена, кръвен съсирек в кръвоносен съд в белия дроб (симптомите включват: топли вълни, зачервяване, зачервяване на лицето, затруднения в дишането)
- инсулт (симптомите включват: затруднен говор или движение, сънливост, мигрена, абнормни усещания)
- проблеми с кръвообръщението (симптомите включват: болка в краката или ръцете, студенина в крайниците)
- повишена тенденция за кървене или образуване на синини

**Други** възможни нежелани реакции, които могат да възникнат със следните честоти, са:

**Много чести нежелани реакции** (засягат повече от 1 на 10 души):

- инфекция на горните дихателни пътища
- намален апетит
- безсъние
- главоболие, замаяност
- високо кръвно налягане
- кашлица
- диария, повръщане, запек, гадене
- повишени нива в кръвта на няколко чернодробни ензими, наречени:
  - аланин аминотрансфераза
  - аспартат аминотрансфераза
- обрив, суха кожа
- болка в костите, ставите, ръцете или краката, мускулни спазми
- умора, натрупване на течност в ръцете и/или краката, повишена температура, болка

**Чести нежелани реакции** (засягат 1 до 10 на 100 души):

- инфекция на белите дробове, инфекция на кръвта, възпаление на космените фоликули
- задръжка на течности
- дехидратация
- ниски нива на калций, фосфати или калий в кръвта
- повишена кръвна захар или повишени нива на пикочна киселина в кръвта, високи стойности на мазнини и триглицериди в кръвта
- загуба на тегло
- мини инсулт, мозъчен инфаркт
- неврологично нарушение в ръцете и/или краката (често причинява изтръпване и болка в ръцете и ходилата)
- летаргия, мигрена
- засилено или отслабено усещане за допир, необичайно усещане, подобно на боцкане, мравучкане и сърбеж
- замъглено зрение, сухота в очите
- подуване на тъкани в клепачите или около очите, причинено от голямо количество течност
- тежест, създаваща дискомфорт, пълнота, стягане или болка в центъра на гръдния кош (стенокардия)
- сърцебиене
- болка в единия или двата крака, когато ходите или правите упражнения, която изчезва след няколко минути покой
- топли вълни, почервяване
- течност в гръдния кош (може да причини затруднения в дишането), кървене от носа, затруднено произнасяне на звуци, белодробна хипертония
- повишени нива в кръвта на чернодробни и панкреатични ензими:
  - амилаза
  - алкална фосфатаза
  - гама-глутамилтрансфераза

- парене зад гръдната кост, причинено от връщане на стомашни сокове, възпаление в устата, раздуване на корема или дискомфорт, или затруднено храносмилане, сухота в устата
- повишено ниво на билирубин в кръвта - жълтото вещество, получаващо се от разпада на кръвния пигмент
- болка в мускулите, скелетната система, шията или гръдния кош
- кожен обрив, сърбеж, лющене на кожата, зачервяване, болка в кожата, косопад
- подуване на лицето, причинено от прекомерно количество течност
- нощни изпотявания, повишено потене
- болка в гръдния кош, която не е свързана със сърцето
- невъзможност за постигане или поддържане на ерекция
- втрисане, грипозно заболяване

**Нечести нежелани реакции** (засягат 1 до 10 на 1 000 души):

- метаболитни нарушения, причинени от разпадните продукти на умиращите ракови клетки
- стесняване на кръвоносните съдове в мозъка
- запушване на кръвоносните съдове в окото, нарушение на зрението
- проблеми със сърцето, проблеми с кръвоносните съдове в сърдечния мускул, болка в лявата страна на гръдния кош, нарушена функция на лявата сърдечна камера
- стесняване на кръвоносните съдове, слаба циркулация на кръвта
- нарушение на кръвообръщението в далака
- стомашно кървене (симптомите включват: болка в стомаха, повръщане на кръв)
- увреждане на черния дроб, жълтеница (симптомите включват: пожълтяване на кожата и очите)

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Iclusig**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и на картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Бутилката съдържа един запечатан пластмасов контейнер, в който е поставен сушител с молекулно сито. Съхранявайте контейнера в бутилката. Не поглъщайте контейнера със сушителя.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Iclusig**

- Активното вещество е понатиниб.  
Всяка 15 mg филмирана таблетка съдържа 15 mg понатиниб (като понатиниб хидрохлорид).  
Всяка 45 mg филмирана таблетка съдържа 45 mg понатиниб (като понатиниб хидрохлорид).
- Другите съставки са лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат, силициев диоксид (колоиден безводен), магнезиев стеарат, талк, макрогол 4000, поливинилол алкохол, титанов диоксид (E171).

### **Как изглежда Iclusig и какво съдържа опаковката**

Iclusig филмирани таблетки са бели, кръгли и заоблени от горната и долната страна.  
Iclusig 15 mg филмирани таблетки са с диаметър приблизително 6 mm с "A5" от едната страна.  
Iclusig 45 mg филмирани таблетки са с диаметър приблизително 9 mm с "AP4" от едната страна.

Iclusig се предлага в пластмасови бутилки, всяка съдържаща един контейнер със сушител с молекулно сито. Бутилките са опаковани в картонена кутия.  
Бутилките с Iclusig 15 mg съдържат 60 или 180 филмирани таблетки.  
Бутилките с Iclusig 45 mg съдържат 30 или 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Обединено кралство

### **Производител**

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

### **Дата на последно преразглеждане на листовката (ММ/ГГГГ):**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.