

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iclusig 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ponatinib (ως υδροχλωρικό).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg μονοένυδρης λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκό, αμφίκυρτο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που έχει διάμετρο 6 mm περίπου και φέρει χαραγμένη την ένδειξη «A5» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Iclusig ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικους ασθενείς με

- χρόνια μυελοειδή λευχαιμία (ΧΜΛ) χρόνιας φάσης, επιταχυνόμενης φάσης ή βλαστικής φάσης οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στο dasatinib ή το nilotinib, οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στο dasatinib ή το nilotinib και για τους οποίους δεν είναι κλινικά κατάλληλη μεταγενέστερη θεραπεία με imatinib, ή οι οποίοι έχουν τη μετάλλαξη T315I
- οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ ALL), οι οποίοι είναι ανθεκτικοί dasatinib, οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στο dasatinib και για τους οποίους δεν είναι κλινικά κατάλληλη μεταγενέστερη θεραπεία με imatinib, ή οι οποίοι έχουν τη μετάλλαξη T315I.

Βλ. παραγράφους 4.2 αξιολόγηση της καρδιαγγειακής κατάστασης πριν από την έναρξη της θεραπείας και 4.4 καταστάσεις για τις οποίες θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται από γιατρό που έχει εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενών με λευχαιμία. Αιματολογική υποστήριξη, όπως μετάγγιση αιμοπεταλίων και αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες, μπορεί να πραγματοποιηθεί στη διάρκεια της θεραπείας, εφόσον ενδείκνυται κλινικά.

Πριν από την έναρξη της αγωγής με ponatinib, πρέπει να αξιολογείται η καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων ιστορικού και φυσικής εξέτασης, και να αντιμετωπίζονται ενεργά οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η παρακολούθηση της καρδιαγγειακής κατάστασης και η βελτιστοποίηση της ιατρικής και υποστηρικτικής θεραπείας για καταστάσεις που συμβάλουν στον καρδιαγγειακό κίνδυνο πρέπει να συνεχίζονται στη διάρκεια της αγωγής με ponatinib.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 45 mg ponatinib μία φορά ημερησίως. Για την τυπική δόση 45 mg μία φορά ημερησίως, διατίθεται επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 45 mg. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα ο ασθενής δεν εμφανίζει ενδείξεις εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται ως προς την ανταπόκριση σύμφωνα με τις τυπικές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του ponatinib εάν δεν έχει επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση έως 3 μήνες (90 ημέρες).

Ο κίνδυνος επεισοδίων αγγειακής απόφραξης μπορεί να σχετίζεται με τη δόση. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για την παροχή επίσημων συστάσεων ως προς τη μείωση της δόσης (σε περιπτώσεις απουσίας ανεπιθύμητων ενεργειών) σε ασθενείς με ΧΜΛ χρόνιας φάσης (ΧΦ-ΧΜΛ) για τους οποίους έχει επιτευχθεί μείζονα κυτταρογενετική ανταπόκριση. Εάν εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης, οι ακόλουθοι παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου: καρδιαγγειακός κίνδυνος, παρενέργειες της θεραπείας με ponatinib, χρόνος έως την κυτταρογενετική ανταπόκριση και επίπεδα μεταγραφημάτων της BCR-ABL (βλ. παραγράφους και 4.4 και 5.1). Εάν αποφασιστεί μείωση της δόσης, συνιστάται στενή παρακολούθηση της ανταπόκρισης.

Διαχείριση τοξικότητας:

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο τροποποιήσεων ή διακοπής της δόσης για τη διαχείριση της αιματολογικής ή μη αιματολογικής τοξικότητας. Σε περίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί προσωρινά.

Για τους ασθενείς για τους οποίους οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αποκαταστάθηκαν ή περιορίστηκε η σοβαρότητα τους, το Iclusig μπορεί να χορηγηθεί ξανά και να εξεταστεί το ενδεχόμενο κλιμάκωσης της δόσης στο επίπεδο της ημερήσιας δόσης που χορηγούνταν πριν από την εμφάνιση της ανεπιθύμητης αντίδρασης, εφόσον ενδείκνυται κλινικά.

Για μια δόση των 30 mg ή 15 mg μία φορά ημερησίως, διατίθενται επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 15 mg.

Μυελοκαταστολή

Οι τροποποιήσεις δόσης για ουδετεροπενία ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/L$) και θρομβοκυτταροπενία (αιμοπετάλια $< 50 \times 10^9/L$) οι οποίες δεν σχετίζονται με τη λευχαιμία συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Τροποποιήσεις δόσης για μυελοκαταστολή

ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /L ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /L	Πρώτο περιστατικό: <ul style="list-style-type: none"> Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση της αρχικής δόσης 45 mg μετά την ανάκτηση της τιμής του ANC σε $\geq 1,5 \times 10^9/L$ και της τιμής των αιμοπεταλίων σε $\geq 75 \times 10^9/L$
	Δεύτερο περιστατικό: <ul style="list-style-type: none"> Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση σε δόση 30 mg μετά την ανάκτηση της τιμής του ANC σε $\geq 1,5 \times 10^9/L$ και της τιμής των αιμοπεταλίων σε $\geq 75 \times 10^9/L$
	Τρίτο περιστατικό: <ul style="list-style-type: none"> Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση σε δόση 15 mg μετά την ανάκτηση της τιμής του ANC σε $\geq 1,5 \times 10^9/L$ και της τιμής των αιμοπεταλίων σε $\geq 75 \times 10^9/L$
*ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	

Αγγειακή απόφραξη

Σε ασθενή με υποψία για ανάπτυξη αρτηριακού ή φλεβοαποφρακτικού επεισοδίου, το Iclusig πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Η απόφαση για επανέναρξη της θεραπείας με Iclusig (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8) μετά την αποκατάσταση του επεισοδίου πρέπει να λαμβάνεται σταθμίζοντας τα οφέλη και τους κινδύνους.

Η υπέρταση μπορεί να συμβάλει στον κίνδυνο για εμφάνιση επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης. Η θεραπεία με Iclusig πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν η υπέρταση δεν έχει ρυθμιστεί φαρμακευτικά.

Παγκρεατίτιδα

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις για τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο πάγκρεας συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Τροποποιήσεις δόσης για παγκρεατίτιδα και αύξηση λιπάσης/αμυλάσης

Παγκρεατίτιδα Βαθμού 2 ή/και ασυμπτωματική αύξηση λιπάσης/αμυλάσης	Συνέχιση του Iclusig στην ίδια δόση
Βαθμού 3 ή 4 Ασυμπτωματική αύξηση λιπάσης/αμυλάσης (> 2,0 x IULN*) μόνο	Περιστατικό στα 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση σε δόση 30 mg ύστερα από ανάκτηση σε \leq Βαθμό 1 (< 1,5 x IULN) Επανεμφάνιση περιστατικού στα 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση σε δόση 15 mg ύστερα από ανάκτηση σε \leq Βαθμό 1 (< 1,5 x IULN) Επανεμφάνιση περιστατικού στα 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Iclusig
Παγκρεατίτιδα Βαθμού 3	Εμφάνιση σε 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση σε δόση 30 mg ύστερα από ανάκτηση σε < Βαθμό 2 Επανεμφάνιση σε 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση σε δόση 15 mg ύστερα από ανάκτηση σε < Βαθμό 2 Επανεμφάνιση σε 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Iclusig
Παγκρεατίτιδα Βαθμού 4	Διακοπή του Iclusig
*IULN = ανώτατο φυσιολογικό όριο ιδρύματος	

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Από τους 449 ασθενείς στην κλινική μελέτη του Iclusig, 155 (35%) ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να λάβουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Iclusig σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. ενότητα 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική απέκκριση δεν αποτελεί σημαντική οδό αποβολής του ponatinib. Το Iclusig δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με εκτιμώμενη κήθαρση κρεατινίνης ≥ 50 mL/min πρέπει να μπορούν να λάβουν με ασφάλεια το Iclusig χωρίς προσαρμογή της δόσης. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Iclusig σε ασθενείς με εκτιμώμενη κήθαρση κρεατινίνης < 50 mL/min ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Iclusig σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Μέθοδος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να σπάνε ή να διαλύουν τα δισκία. Το Iclusig μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην καταπίνουν το δοχείο ξηραντήρα που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Μυελοκαταστολή

Το Iclusig σχετίζεται με σοβαρή (Κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI) βαθμού 3 ή 4) θρομβοκυτταροπενία, ουδετεροπενία και αναιμία. Η συχνότητα αυτών των αντιδράσεων είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΧΜΛ επιταχυνόμενης φάσης (ΕΦ-ΧΜΛ) ή ΧΜΛ βλαστικής φάσης (ΒΦ-ΧΜΛ)/Ph+ ALL συγκριτικά με τη ΧΜΛ χρόνιας φάσης (ΧΦ-ΧΜΛ). Γενική εξέταση αίματος πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες και στη συνέχεια κάθε μήνα ή σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Η μυελοκαταστολή ήταν γενικά αναστρέψιμη και συνήθως αντιμετωπίζεται με προσωρινή παύση του Iclusig ή με μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Αγγειακή απόφραξη

Αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση και απόφραξη, όπως θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, στένωση μεγάλων αρτηριών του εγκεφάλου, οξεία περιφερική αγγειακή νόσος, καθώς και η ανάγκη για διαδικασίες επείγουσας επαναγγείωσης έχουν εκδηλωθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Iclusig. Τέτοια συμβάντα εμφανίστηκαν σε ασθενείς με και χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών ηλικίας 50 ετών ή λιγότερο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αγγειακής απόφραξης ήταν συχνότερες σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ισχαιμίας, υπέρτασης, διαβήτη ή υπερλιπιδαιμίας.

Ο κίνδυνος επεισοδίων αγγειακής απόφραξης μπορεί να σχετίζεται με τη δόση. (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Στη δοκιμή φάσης 2, παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής και φλεβικής απόφραξης στο 23% των ασθενών (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία). Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν πάνω από 1 είδος περιστατικού. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής καρδιαγγειακής, αγγειοεγκεφαλικής, και περιφερικής αγγειακής απόφραξης (συχνότητες περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν σε ποσοστά 9,6%, 7,3% και 6,9% των ασθενών που έλαβαν Iclusig, αντίστοιχα. Αντιδράσεις φλεβικής απόφραξης (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν στο 5,0% των ασθενών.

Στη δοκιμή φάσης 2, παρουσιάστηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής και φλεβικής απόφραξης στο 18% των ασθενών (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία). Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής καρδιαγγειακής, αγγειοεγκεφαλικής, και περιφερικής αγγειακής απόφραξης (συχνότητες περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν σε ποσοστά 6,7%, 5,6% και 5,1% των ασθενών που έλαβαν Iclusig, αντίστοιχα. Σοβαρές αντιδράσεις φλεβικής απόφραξης (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν στο 4,5% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Iclusig δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, επαναγγείωσης ή εγκεφαλικού, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος της αγωγής υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει επίσης να εξετάζονται εναλλακτικές επιλογές θεραπείας πριν από την έναρξη της αγωγής με rovatiniib.

Πριν από την έναρξη της αγωγής με rovatiniib, πρέπει να αξιολογείται η καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων ιστορικού και φυσικής εξέτασης, και να αντιμετωπίζονται ενεργά οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η παρακολούθηση της καρδιαγγειακής κατάστασης και η βελτιστοποίηση της ιατρικής και υποστηρικτικής θεραπείας για καταστάσεις που συμβάλουν στον καρδιαγγειακό κίνδυνο πρέπει να συνεχίζονται στη διάρκεια της αγωγής με rovatiniib.

Πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση για ενδείξεις θρομβοεμβολής και αγγειακής απόφραξης και το Iclusig πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε περίπτωση αγγειακής απόφραξης. Η απόφαση για επανέναρξη της θεραπείας με Iclusig πρέπει να λαμβάνεται σταθμίζοντας τα οφέλη και τους κινδύνους (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η υπέρταση ενδέχεται να συμβάλει στον κίνδυνο για εμφάνιση επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης. Στη διάρκεια της θεραπείας με Iclusig, πρέπει να παρακολουθείται και να αντιμετωπίζεται σε κάθε επίσκεψη στο κέντρο η αρτηριακή πίεση, και η υπέρταση πρέπει να αποκαθίσταται σε φυσιολογικά όρια. Η θεραπεία με Iclusig πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν η υπέρταση δεν βρίσκεται υπό έλεγχο με φαρμακευτική περίθαλψη (βλ. παράγραφο 4.2).

Προέκυψε υπέρταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς που λάμβαναν Iclusig. Οι ασθενείς ενδέχεται να χρήζουν κλινικής επέμβασης σε περιπτώσεις υπέρτασης που σχετίζεται με σύγχυση, κεφαλαλγία, πόνο στο θώρακα ή δύσπνοια.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Παρουσιάστηκε θανατηφόρος και σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας σε ασθενείς που λάμβαναν Iclusig, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών που σχετίζονταν με προηγούμενα επεισόδια αγγειακής απόφραξης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα ανάλογα της καρδιακής ανεπάρκειας και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις, εξετάζοντας μεταξύ άλλων και το ενδεχόμενο διακοπής του Iclusig. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του rovatiniib σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Παγκρεατίτιδα και λιπάση ορού

Το Iclusig σχετίζεται με την παγκρεατίτιδα. Η συχνότητα εμφάνισης της παγκρεατίτιδας είναι μεγαλύτερη τους πρώτους 2 μήνες χρήσης. Ελέγχετε τη λιπάση ορού κάθε 2 εβδομάδες για τους

πρώτους 2 μήνες και στη συνέχεια περιοδικά. Μπορεί να απαιτείται διακοπή ή μείωση της δόσης. Εάν οι αυξήσεις των τιμών της λιπάσης συνοδεύονται από κοιλιακά συμπτώματα, θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά το Iclusig και να εκτιμηθούν οι ασθενείς για την πιθανότητα παγκρεατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας ή αλκοολισμού. Οι ασθενείς με σοβαρή ή πολύ σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία θα πρέπει να τυγχάνουν κατάλληλης διαχείρισης ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος παγκρεατίτιδας.

Μη φυσιολογική λειτουργία ήπατος

Το Iclusig μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ALT, της AST, της χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης. Πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις για τη λειτουργία του ήπατος πριν από την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθούνται περιοδικά, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Αιμορραγία

Προέκυψαν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια και αιμορραγίες, εκ των οποίων κάποια ήταν θανατηφόρα, σε ασθενείς που λάμβαναν Iclusig. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ, ΒΦ-ΧΜΛ και Rh+ ALL. Τα πιο συχνά αναφερόμενα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια ήταν η εγκεφαλική αιμορραγία και η γαστρεντερική αιμορραγία. Τα περισσότερα αιμορραγικά επεισόδια, αν και όχι όλα, εμφανίστηκαν σε ασθενείς με θρομβοκυτταροπενία βαθμού 3/4. Διακόψτε τη χορήγηση του Iclusig σε περιπτώσεις σοβαρής ή βαριάς αιμορραγίας και αξιολογήστε.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση του Iclusig με μέτριους και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A και μέτριους και ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση ronatinib και αντιθρομβωτικών παραγόντων θα πραγματοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων (βλ. «Μυελοκαταστολή» και «Αιμορραγία»). Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για τη χρήση του ronatinib μαζί με αντιθρομβωτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Παράταση του QT

Η πιθανότητα παράτασης του διαστήματος QT με το Iclusig αξιολογήθηκε σε 39 ασθενείς με λευχαιμία και δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική παράταση του QT (βλ. παράγραφο 5.1). Ωστόσο, δεν έχει πραγματοποιηθεί ολοκληρωμένη μελέτη για το QT. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QT.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να λάβουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Iclusig σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Iclusig σε ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/λεπτό ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.2).

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μονοένυδρη λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, δυσλειτουργία λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ουσίες που ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του ponatinib στον ορό

Αναστολείς του CYP3A

Το ponatinib μεταβολίζεται από το CYP3A4.

Η συγχορήγηση μίας δόσης 15 mg του Iclusig από το στόμα με κετοконаζόλη (400 mg ημερησίως), έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, προκάλεσε μέτριες αυξήσεις της συστημικής έκθεσης στο ponatinib, ενώ οι τιμές AUC_{0-∞} και C_{max} του ponatinib ήταν 78% και 47% υψηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με εκείνες που εμφανίστηκαν όταν το ponatinib χορηγήθηκε μόνο του.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης έναρξης του Iclusig σε 30 mg κατά την ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A, όπως κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη, τελιθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη, βορικοναζόλη και χυμό γκρέιπφρουτ.

Ουσίες που ενδέχεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του ponatinib στον ορό

Επαγωγείς του CYP3A

Η ταυτόχρονη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 45 mg του Iclusig παρουσία της ριφαμπίνης (600 mg ημερησίως), ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, σε 19 υγιείς εθελοντές, μείωσε τις τιμές AUC_{0-∞} και C_{max} του ponatinib κατά 62% και 42%, αντίστοιχα, συγκριτικά με εκείνες που εμφανίστηκαν όταν το ponatinib χορηγήθηκε μόνο του.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαιντοϊνη, η ριφαμπουτίνη, η ριφαμπικίνη και το βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) με ponatinib θα πρέπει να αποφεύγεται, και συνιστάται η εύρεση εναλλακτικών των επαγωγέων του CYP3A4, εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον πιθανό κίνδυνο από τη μειωμένη έκθεση στο ponatinib.

Ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αλλάξουν λόγω του ponatinib

Υποστρώματα μεταφορέων

In vitro, το ponatinib είναι αναστολέας του P-gp και του BCRP. Επομένως, το ponatinib ενδέχεται να έχει τη δυνατότητα να αυξήσει τις συγκεντρώσεις συγχορηγούμενων υποστρωμάτων του P-gp (π.χ. διγοξίνη, δαβιγατράνη, κολχικίνη, πραβαστατίνη) ή του BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη, σουλφασαλαζίνη) στο πλάσμα και μπορεί να αυξήσει τη θεραπευτική τους δράση και τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Συνιστάται αυστηρή κλινική επιτήρηση όταν το ponatinib χορηγείται με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Συνιστάται στις γυναίκες σε ηλικία αναπαραγωγής που λαμβάνουν Iclusig να μην μείνουν έγκυες και στους άντρες που λαμβάνουν Iclusig να μην αποκτήσουν παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Είναι άγνωστο εάν το ponatinib επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των συστημικών ορμονικών αντισυλληπτικών. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτική ή πρόσθετη μέθοδος αντισύλληψης.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση του Iclusig στις έγκυες. Οι μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Το Iclusig πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο όταν

είναι απόλυτα αναγκαίο. Εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο που διατρέχει το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Iclusig απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοδυναμικής και τοξικολογίας, δεν αποκλείεται η πιθανότητα απέκκρισης στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Iclusig.

Γονιμότητα

Η επίδραση του Iclusig στη γονιμότητα ανδρών και γυναικών δεν είναι γνωστή.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Iclusig έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως λήθαργος, ζάλη και θαμπή όραση έχουν σχετιστεί με το Iclusig. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν οδηγείτε ή όταν χρησιμοποιείτε μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο εντοπίστηκαν σε μία μονή ομάδα, ανοιχτής επισήμανσης, διεθνή, πολυκεντρική δοκιμή σε 449 ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ALL που εμφάνισαν αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με TKI, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μετάλλαξη BCR-ABL T315I. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν 45 mg Iclusig μία φορά ημερησίως. Για τη διαχείριση της τοξικότητας από τη θεραπεία επιτρέπονταν οι τροποποιήσεις της δόσης σε 30 mg μία φορά ημερησίως ή σε 15 mg μία φορά ημερησίως. Κατά το χρόνο της αναφοράς, όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς υποβάλλονταν σε παρακολούθηση για τουλάχιστον 27 μήνες. Η μέση διάρκεια της θεραπείας με Iclusig ήταν 866 ημέρες σε ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ, 590 ημέρες σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ και 86 ημέρες σε ασθενείς με ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL. Η μέση ένταση της δόσης ήταν 36 mg ή 80% της αναμενόμενης δόσης 45 mg.

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες >1% (που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) ήταν παγκρεατίτιδα (5,6%), πυρεξία (4,2%), κοιλιακό άλγος (4,0%), έμφραγμα του μυοκαρδίου (3,6%), κοιλιακή μαρμαρυγή (3,3%), αναιμία (3,3%), μείωση αριθμού αιμοπεταλίων (3,1%), εμπύρετη ουδετεροπενία (2,9%), καρδιακή ανεπάρκεια (2,0%), αύξηση λιπάσης (1,8%), δύσπνοια (1,6%), διάρροια (1,6%), μείωση αριθμού ουδετερόφιλων (1,3%), παγκυτταροπενία (1,3%) και περικαρδιακή συλλογή (1,3%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής καρδιαγγειακής, αγγειοεγκεφαλικής, και περιφερικής αγγειακής απόφραξης (συχνότητες περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν σε ποσοστά 6,7%, 5,6% και 5,1% των ασθενών που έλαβαν Iclusig, αντίστοιχα. Σοβαρές αντιδράσεις φλεβικής απόφραξης (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν στο 4,5% των ασθενών.

Γενικά, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ($\geq 20\%$) ήταν η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, το εξάνθημα, η ξηροδερμία και το κοιλιακό άλγος.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής καρδιαγγειακής, αγγειοεγκεφαλικής, και περιφερικής αγγειακής απόφραξης (συχνότητες περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν σε ποσοστά 9,6%, 7,3% και 6,9% των ασθενών που έλαβαν Iclusig, αντίστοιχα. Αντιδράσεις φλεβικής απόφραξης (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν στο 5,0% των ασθενών. Παρουσιάστηκαν συνολικά ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής και φλεβικής απόφραξης στο 23% των ασθενών που λάμβαναν Iclusig από τη δοκιμή φάσης 2, με τις σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις να εμφανίζονται στο 18% των ασθενών. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν πάνω από 1 είδος περιστατικού.

Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονταν με τη θεραπεία και οδήγησαν σε διακοπή ήταν 14% για ΧΦ-ΧΜΛ, 7% για ΕΦ-ΧΜΛ και 4% για ΒΦ-ΧΜΛ/Rh+ ALL.

Πίνακας με κατάλογο ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται σε όλους τους ασθενείς με ΧΜΛ και Rh+ ALL παρατίθενται στον Πίνακα 3. Οι κατηγορίες συχνότητας είναι: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με φθίνουσα οξύτητα.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΜΛ και Rh+ ALL – συχνότητα με την οποία αναφέρθηκε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργιών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	λοιμώξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
	Συχνές	πνευμονία, σηψαιμία, θυλακίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	αναιμία, μείωση αριθμού αιμοπεταλίων, μείωση αριθμού ουδετερόφιλων
	Συχνές	παγκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, μείωση αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη
	Συχνές	αφυδάτωση, κατακράτηση υγρών, υπασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, υποφωσφαταιμία, υπερτριγλυκαιριδαίμια, υποκαλιαιμία, μείωση σωματικού βάρους
	Όχι συχνές	σύνδρομο λύσης του όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές	αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	κεφαλαλγία, ζάλη
	Συχνές	αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλικό έμφρακτο, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος, ημικρανία, υπεραισθησία, υπαισθησία, παραισθησία, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο
	Όχι συχνές	στένωση εγκεφαλικής αρτηρίας
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	θαμπή όραση, ξηροφθαλμία, περικογχικό οίδημα, οίδημα βλεφάρου
	Όχι συχνές	θρόμβωση φλέβας του αμφιβληστροειδούς, απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς, απόφραξη αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, διαταραχή της όρασης
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	καρδιακή δυσλειτουργία, έμφραγμα μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή δυσλειτουργία, πάθηση στεφανιαίας αρτηρίας, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή, κολπική μαρμαρυγή, μείωση κλάσματος εξώθησης
	Όχι συχνές	ισχαιμία του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καρδιακή δυσφορία, ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, στεφανιαίος αρτηριόσπασμος, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, κολπικός πτερυγισμός

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	υπέρταση
	Συχνές	περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, περιφερική ισχαιμία, περιφερική αρτηριακή στένωση, διαλείπουσα χωλότητα, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, έξαψη, ερυθρότητα
	Όχι συχνές	κακή περιφερική κυκλοφορία, έμφρακτο σπληνός, φλεβική εμβολή, φλεβική θρόμβωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας
	Συχνές	πνευμονική εμβολή, υπεζωκοτική συλλογή, επίσταξη, δυσφωνία, πνευμονική υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	κοιλιακό άλγος, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, ναυτία, αύξηση λιπάσης
	Συχνές	παγκρεατίτιδα, αύξηση αμυλάσης αίματος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, στοματίτιδα, δυσπεψία, κοιλιακή διάταση, κοιλιακή δυσφορία, ξηροστομία
	Όχι συχνές	γαστρική αιμορραγία
Ηπατοχολικές διαταραχές	Πολύ συχνές	αύξηση αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης
	Συχνές	αύξηση χολερυθρίνης αίματος, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, αύξηση γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράσης
	Όχι συχνές	ηπατοτοξικότητα, ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	εξάνθημα, ξηροδερμία
	Συχνές	κνησμάδες εξάνθημα, απολεπιστικό εξάνθημα, ερύθημα, αλωπεκία, κνίδωση, αποφολίδωση δέρματος, νυχτερινή εφίδρωση, υπερίδρωση, πετέχεια, εκχύμωση, δερματικό άλγος, αποφολιδωτική δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	πόνος στα οστά, αρθραλγία, μυαλγία, πόνος στα άκρα, πόνος στην πλάτη, μυϊκοί σπασμοί
	Συχνές	μυοσκελετικός πόνος, πόνος στον αυχένα, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	κόπωση, ασθένεια, περιφερικό οίδημα, πυρεξία, άλγος
	Συχνές	ρίγη, γριπώδης συνδρομή, μη καρδιακός θωρακικός πόνος, ψηλαφητή μάζα, οίδημα του προσώπου

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αγγειακή απόφραξη (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4)

Σοβαρή αγγειακή απόφραξη έχει εκδηλωθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Iclusig, όπως καρδιαγγειακά, αγγειοεγκεφαλικά και περιφερικά αγγειακά επεισόδια και επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης. Αυτά τα επεισόδια εμφανίστηκαν σε ασθενείς με και χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου,

συμπεριλαμβανομένων ασθενών ηλικίας 50 ετών ή λιγότερο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αγγειακής απόφραξης ήταν συχνότερες σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ισχαιμίας, υπέρτασης, διαβήτη ή υπερλιπιδαιμίας.

Μυελοκαταστολή

Η μυελοκαταστολή αναφερόταν συχνά σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών. Η συχνότητα εμφάνισης θρομβοκυτταροπενίας, ουδετεροπενίας και αναιμίας Βαθμού 3 ή 4 ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ και ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL συγκριτικά με ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ (βλ. Πίνακα 4).

Μυελοκαταστολή αναφέρθηκε σε ασθενείς με φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές αναφοράς καθώς και σε ασθενείς με προϋπάρχουσες εργαστηριακές μη φυσιολογικές τιμές.

Η διακοπή λόγω μυελοκαταστολής δεν ήταν συχνή (θρομβοκυτταροπενία 4,5%, ουδετεροπενία και αναιμία <1% έκαστη).

Πίνακας 4 Συχνότητα εμφάνισης κλινικά σχετικών μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών βαθμού 3/4* σε ≥ 2% ασθενών σε οποιαδήποτε ομάδα νόσου

Εργαστηριακή εξέταση	Όλοι οι ασθενείς (N=449) (%)	ΧΦ-ΧΜΛ (N=270) (%)	ΕΦ-ΧΜΛ (N=85) (%)	ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL (N=94) (%)
Αιματολογικός έλεγχος				
Θρομβοκυτταροπενία (μείωση αριθμού αιμοπεταλίων)	40	35	49	46
Ουδετεροπενία (μείωση ANC)	34	23	52	52
Λευκοπενία (μείωση WBC)	25	12	37	53
Αναιμία (μείωση Hgb)	20	8	31	46
Λεμφοπενία	17	10	25	28
Βιοχημικός έλεγχος				
Αύξηση λιπάσης	13	12	13	14
Μείωση φωσφόρου	9	9	12	9
Αύξηση γλυκόζης	7	7	12	1
Αύξηση ALT	6	4	8	7
Μείωση νατρίου	5	5	6	2
Αύξηση AST	4	3	6	3
Αύξηση καλίου	2	2	1	3
Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης	2	1	4	2
Χολερυθρίνη	1	<1	2	1
Μείωση καλίου	2	<1	5	2
Αύξηση αμυλάσης	3	3	2	3
Μείωση ασβεστίου	1	<1	2	1
ALT=αλανινική αμινοτρανσφεράση, ANC=απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, AST=ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, Hgb=αιμοσφαιρίνη, WBC=αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων. *Αναφέρεται σύμφωνα με τα Κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI), έκδοση 4.0.				

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Μεμονωμένες αναφορές ακούσιας υπερδοσολογίας του Iclusig αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές. Μονές δόσεις των 165 mg και μια εκτιμώμενη δόση 540 mg σε δύο ασθενείς δεν οδήγησαν σε καμία κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη αντίδραση. Πολλαπλές δόσεις των 90 mg ημερησίως για 12 ημέρες σε έναν ασθενή προκάλεσαν πνευμονία, συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, κοιλιακή μαρμαρυγή και ασυμπτωματική, μέτρια περικαρδιακή συλλογή. Η θεραπεία διακόπηκε, οι αντιδράσεις αποκαταστάθηκαν και το Iclusig χορηγήθηκε ξανά σε δόση 45 mg, μία φορά ημερησίως. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας του Iclusig, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται και να χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικός παράγοντας, αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE24

Το ponatinib είναι ένας ισχυρός καθολικός αναστολέας της BCR-ABL με δομικά στοιχεία, όπως ένας τριπλός δεσμός άνθρακα-άνθρακα, που επιτρέπουν τη δέσμευση υψηλής συνάφειας στο εγγενές BCR-ABL και τις μεταλλαγμένες μορφές της κινάσης ABL. Το ponatinib αναστέλλει την ενεργότητα της τυροσινικής κινάσης της ABL και της μεταλλαγμένης μορφής T315I της ABL με τιμές IC_{50} της τάξης του 0,4 και του 2,0 nM, αντίστοιχα. Σε κυτταρικές δοκιμασίες, το ponatinib κατόρθωσε να υπερिσχύσει της αντοχής στις ουσίες imatinib, dasatinib και nilotinib με μεσολάβηση από τις μεταλλάξεις της περιοχής κινάσης BCR-ABL. Σε προκλινικές μελέτες μεταλλαξιγένεσης, η τιμή 40 nM προσδιορίστηκε ως η συγκέντρωση του ponatinib που είναι επαρκής για να αναστείλει τη βιωσιμότητα των κυττάρων που εκφράζουν όλες τις εξεταζόμενες μεταλλαγμένες μορφές της BCR-ABL σε ποσοστό > 50% (συμπεριλαμβανομένης της T315I) καθώς και να καταστείλει την εμφάνιση μεταλλαγμένων κλώνων. Σε μια δοκιμασία επιταχυνόμενης μεταλλαξιγένεσης βάσει κυττάρων, δεν ανιχνεύτηκε καμία μετάλλαξη της BCR-ABL η οποία θα μπορούσε να επιφέρει αντοχή στην τιμή συγκέντρωσης 40 nM του ponatinib. Το ponatinib οδήγησε σε συρρίκνωση όγκου και παρατεταμένη επιβίωση στα ποντίκια που έφεραν όγκους που εξέφραζαν την εγγενή μορφή της BCR-ABL ή τη μεταλλαγμένη μορφή T315I της BCR-ABL. Σε δόσεις των 30 mg ή περισσότερο, οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του ponatinib στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση συνήθως υπερβαίνουν τα 21 ng/mL (40 nM). Σε δόσεις των 15 mg ή περισσότερο, 32 από τους 34 ασθενείς (94%) έδειξαν μείωση κατά $\geq 50\%$ της φωσφορυλίωσης της CRKL, ενός βιολογικού δείκτη της αναστολής της BCR-ABL, σε μονοπύρηννα κύτταρα στο περιφερικό αίμα. Το ponatinib αναστέλλει την ενεργότητα άλλων κλινικά σχετικών κινασών με τιμές IC_{50} κάτω από 20 nM και έχει επιδείξει κυτταρική ενεργότητα έναντι των RET, FLT3 και KIT και των μελών των οικογενειών κινάσης, FGFR, PDGFR και VEGFR.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Iclusig σε ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ALL οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή δυσανεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα τυροσινικής κινάσης (TKI) εκτιμήθηκαν σε μια διεθνή, πολυκεντρική δοκιμή ανοιχτής επισημάνσης, μίας ομάδας. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν 45 mg Iclusig μία φορά ημερησίως με την πιθανότητα αποκλιμάκωσης της δόσης και διακοπής της δόσης ύστερα από συνέχιση και αποκλιμάκωση των δόσεων. Οι ασθενείς εντάχθηκαν σε μία από έξι κοόρτες ανάλογα με τη φάση της νόσου (ΧΦ-ΧΜΛ, ΕΦ-ΧΜΛ, ή ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL), την αντοχή ή τη δυσανεξία (R/I) στο dasatinib ή το nilotinib και την παρουσία μετάλλαξης σε T315I. Η δοκιμή είναι σε εξέλιξη.

Ως αντοχή στην ΧΦ-ΧΜΛ ορίστηκε η αποτυχία να επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (έως 3 μήνες), ελάχιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση (έως 6 μήνες) ή μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (έως 12 μήνες) στη διάρκεια της θεραπείας με dasatinib ή nilotinib. Οι ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που εμφάνισαν απώλεια ανταπόκρισης ή ανάπτυξη μετάλλαξης στην περιοχή της κινάσης κατά την απουσία πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης ή εξέλιξη σε ΕΦ-ΧΜΛ ή ΒΦ-ΧΜΛ

οποιαδήποτε στιγμή κατά τη θεραπεία με dasatinib ή nilotinib θεωρήθηκαν επίσης ανεκτικοί. Ως αντοχή στην ΕΦ-ΧΜΛ και την ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL ορίστηκε η αποτυχία να επιτευχθεί είτε μείζων αιματολογική ανταπόκριση (ΕΦ-ΧΜΛ έως 3 μήνες, ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL έως 1 μήνα), η απουσία μείζονος αιματολογικής ανταπόκρισης (οποιαδήποτε στιγμή) ή η ανάπτυξη μετάλλαξης στην περιοχή της κινάσης με απουσία μείζονος αιματολογικής ανταπόκρισης κατά τη θεραπεία με dasatinib ή nilotinib.

Ως δυσανεξία ορίστηκε η διακοπή της θεραπείας με dasatinib ή nilotinib λόγω τοξικότητας παρά τη βέλτιστη διαχείριση, απουσία πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης για ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ ή μείζονος αιματολογικής ανταπόκρισης για ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ, ΒΦ-ΧΜΛ ή Ph+ ALL.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στην ΧΦ-ΧΜΛ ήταν η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR), που περιελάμβανε την πλήρη και τη μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR και PCyR). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας στην ΧΦ-ΧΜΛ ήταν η πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) και η μείζων μοριακή ανταπόκριση (MMR).

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στην ΕΦ-ΧΜΛ και την ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL ήταν η μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR), που ορίζεται είτε ως πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) είτε ως απουσία ενδείξεων λευχαιμίας (NEL). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας στην ΕΦ-ΧΜΛ και τη ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL ήταν η MCyR και η MMR.

Για όλους τους ασθενείς, πρόσθετα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν: η επιβεβαιωμένη MCyR, ο χρόνος έως την ανταπόκριση, η διάρκεια ανταπόκρισης, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη και η γενική επιβίωση.

Στη δοκιμή εντάχθηκαν 449 ασθενείς από τους οποίους 444 ήταν κατάλληλοι για ανάλυση: 267 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ (κοόρτη R/I: n=203, κοόρτη T315I: n=64), 83 ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ (κοόρτη R/I: n=65, κοόρτη T315I: n=18), 62 ασθενείς με ΒΦ-ΧΜΛ (Κοόρτη R/I : n=38, Κοόρτη T315I : n=24) και 32 ασθενείς Ph+ ALL (κοόρτη R/I: n=10, κοόρτη T315I: n=22). Προηγούμενη MCyR ή καλύτερη ανταπόκριση (MCyR, MMR ή CMR) στο dasatinib ή το nilotinib επιτεύχθηκε μόνο στο 26% των ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ ενώ προηγούμενη MaHR ή καλύτερη ανταπόκριση (MaHR, MCyR, MMR ή CMR) επιτεύχθηκε μόνο στο 21% και το 24% των ασθενών με ΕΦ-ΧΜΛ και ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ALL, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά αναφοράς περιγράφονται παρακάτω στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου

Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την εισαγωγή	Συνολικός πληθυσμός ασφάλειας N=449
Ηλικία	
Μέση, έτη (εύρος)	59 (18 - 94)
Φύλο, n (%)	
Άντρες	238 (53%)
Φυλή, n (%)	
Ασιατική	59 (13%)
Μαύρη/Αφρικανική Αμερικανική	25 (6%)
Λευκή	352 (78%)
Άλλη	13 (3%)
Κατάσταση απόδοσης κατά ECOG, n (%)	
ECOG=0 ή 1	414 (92%)
Ιστορικό νόσου	
Μέσος χρόνος από διάγνωση έως πρώτη δόση, έτη (εύρος)	6,09 (0,33 – 28,47)
Αντοχή σε προηγούμενη θεραπεία με TKI*, n (%)	374 (88%)
Προηγούμενη θεραπεία με TKI – αριθμός θεραπευτικών σχημάτων, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Μετάλλαξη BCR-ABL που ανιχνεύτηκε κατά την εισαγωγή, n (%)	
Καμία	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)

* από τους 427 ασθενείς που ανέφεραν προηγούμενη θεραπεία TKI με dasatinib ή nilotinib

Γενικά, το 55% των ασθενών εμφάνισε μία ή περισσότερες μεταλλάξεις της BCR-ABL στην περιοχή της κινάσης κατά την εισαγωγή και οι πιο συχνές μεταλλάξεις ήταν οι εξής: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) και E359V (4%). Στο 67% των ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ στην κοόρτη R/I, δεν παρατηρήθηκε καμία μετάλλαξη κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον Πίνακα 6, στον Πίνακα 7 και στον Πίνακα 8.

Πίνακας 6 Αποτελεσματικότητα του Iclusig σε ανθεκτικούς και δυσανεκτικούς ασθενείς με ΧΜΛ χρόνιας φάσης

	Συνολικά (N=267)	Ανθεκτικοί ή Δυσανεκτικοί	
		Κοόρτη R/I (N=203)	Κοόρτη T315I (N=64)
Κυτταρογενετική ανταπόκριση			
Μείζων (MCyR) ^α % (95% CI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Πλήρης (CCyR) % (95% CI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
Μείζων Μοριακή Ανταπόκριση^β % (95% CI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
<p>^α Το κύριο τελικό σημείο για τις κοόρτες ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ ήταν η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR), που συνδυάζει την πλήρη (κανένα ανιχνεύσιμο κύτταρο Ph+) και την μερική (1% έως 35% κύτταρα Ph+) κυτταρογενετική ανταπόκριση.</p> <p>^β Μετρήθηκε στο περιφερικό αίμα. Ορίζεται ως λόγος $\leq 0,1\%$ της BCR-ABL προς τα μεταγραφώματα της ABL στη Διεθνή Κλίμακα (IS) [δηλαδή, $\leq 0,1\%$ BCR-ABL^{IS}]. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν μεταγράφημα b2a2/b3a2 (p210)] στο περιφερικό αίμα, που μετρήθηκε με την ποσοτική μέθοδο ανάστροφης τρανσκριπτάσης – αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (qRT PCR).</p>			

Οι ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που έλαβαν λιγότερους προηγούμενους TKI πέτυχαν υψηλότερη κυτταρογενετική, αιματολογική και μοριακή ανταπόκριση, από τους ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που έλαβαν προηγουμένως έναν, δύο ή τρεις προηγούμενους TKI, το 81% (13/16), το 61% (65/105) και το 46% (66/143) πέτυχε MCyR ενώ ελάμβανε Iclusig, αντίστοιχα.

Από τους ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ χωρίς καμία μετάλλαξη κατά την εισαγωγή, το 46% (63/136) πέτυχε MCyR.

Για κάθε μετάλλαξη της BCR-ABL που ανιχνεύτηκε σε περισσότερους από έναν ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ κατά την εισαγωγή, επιτεύχθηκε MCyR μετά τη θεραπεία με Iclusig.

Σε ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που πέτυχαν MCyR, ο μέσος χρόνος έως την MCyR ήταν 84 ημέρες (εύρος: 49 έως 334 ημέρες) και σε ασθενείς που πέτυχαν MMR, ο μέσος χρόνος έως την MMR ήταν 167 ημέρες (εύρος: 55 έως 421 ημέρες). Κατά το χρόνο της επικαιροποιημένης αναφοράς με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης 27 μηνών για όλους τους συμμετέχοντες ασθενείς, οι μέσες διάρκειες των MCyR και MMR δεν είχαν ακόμη επιτευχθεί. Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το 87% (95% CI: [78%–92%]) των ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ (μέση διάρκεια θεραπείας: 866 ημέρες) που πέτυχαν MCyR και το 66% (95% CI: [55%–75%]) των ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ που πέτυχαν MMR προβλέπεται ότι θα διατηρήσουν αυτήν την ανταπόκριση σε διάστημα 24 μηνών.

Πίνακας 7 Αποτελεσματικότητα του Iclusig σε ανθεκτικούς ή δυσανεκτικούς ασθενείς με ΧΜΛ προχωρημένης φάσης

	ΧΜΛ Επιταχυνόμενης Φάσης			ΧΜΛ Βλαστικής Φάσης		
	Συνολικά (N=83)	Ανθεκτικοί ή Δυσανεκτικοί		Συνολικά (N=62)	Ανθεκτικοί ή Δυσανεκτικοί	
		Κοόρτη R/I (N=65)	Κοόρτη T315I (N=18)		Κοόρτη R/I (N=38)	Κοόρτη T315I (N=24)
Ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης						
Μείζων ^α (MaHR) % (95% CI)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26-74)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Πλήρης ^β (CHR) % (95% CI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Μείζων Κυτταρογενετική Ανταπόκριση^γ % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

^α Το κύριο τελικό σημείο για τις κοόρτες ΕΦ-ΧΜΛ και ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL ήταν η μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR), που συνδυάζει την πλήρη αιματολογική ανταπόκριση και απουσία ενδείξεων λευχαιμίας.

^β CHR: WBC ≤ ULN ιδρύματος, ANC ≥1000/mm³, αιμοπετάλια ≥100.000/mm³, χωρίς βλάστες ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλάστες μυελού των οστών ≤ 5%, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα <5% στο περιφερικό αίμα, όχι εξωμυελική συμμετοχή (συμπεριλαμβανομένης καμίας ηπατομεγαλίας ή σπληνομεγαλίας).

^γ Η MCyR συνδυάζει τόσο την πλήρη (χωρίς ανιχνεύσιμα κύτταρα Ph+) και τη μερική (1% έως 35% κύτταρα Ph+) κυτταρογενετική ανταπόκριση.

Πίνακας 8 Αποτελεσματικότητα του Iclusig σε ανθεκτικούς ή δυσανεκτικούς ασθενείς Ph+ ALL

	Συνολικά (N=32)	Ανθεκτικοί ή Δυσανεκτικοί	
		Κοόρτη R/I (N=10)	Κοόρτη T315I (N=22)
Ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης			
Μείζων ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Πλήρης ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Μείζων Κυτταρογενετική Ανταπόκριση^γ % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a Το κύριο τελικό σημείο για τις κοόρτες ΕΦ-ΧΜΛ και ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL ήταν η μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR), που συνδυάζει την πλήρη αιματολογική ανταπόκριση και απουσία ενδείξεων λευχαιμίας. ^b CHR: WBC ≤ ULN ιδρύματος, ANC ≥1000/mm ³ , αιμοπετάλια ≥100,000/mm ³ , χωρίς βλάστες ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλάστες μυελού των οστών ≤5%, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα <5% στο περιφερικό αίμα, όχι εξωμυελική συμμετοχή (συμπεριλαμβανομένης καμίας ηπατομεγαλίας ή σπληνομεγαλίας). ^γ Η MCyR συνδυάζει τόσο την πλήρη (χωρίς ανιχνεύσιμα κύτταρα Ph+) και τη μερική (1% έως 35% κύτταρα Ph+) κυτταρογενετική ανταπόκριση.			

Ο μέσος χρόνος έως την MaHR σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ, ΒΦ-ΧΜΛ και Ph+ ALL ήταν 21 ημέρες (εύρος: 12 έως 176 ημέρες), 29 ημέρες (εύρος: 12 έως 113 ημέρες) και 20 ημέρες (εύρος: 11 έως 168 ημέρες), αντίστοιχα. Κατά το χρόνο της επικαιροποιημένης αναφοράς με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης 27 μηνών για όλους τους συμμετέχοντες ασθενείς, η μέση διάρκεια της MaHR για ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ (μέση διάρκεια θεραπείας: 590 ημέρες), ΒΦ-ΧΜΛ (μέση διάρκεια θεραπείας: 89 ημέρες) και Ph+ ALL (μέση διάρκεια θεραπείας: 81 ημέρες) εκτιμήθηκε ότι ήταν 13,1 μήνες (εύρος: 1,2 έως 35,8+ μήνες), 6,1 μήνες (εύρος: 1,8 έως 31,8+ μήνες) και 3,3 μήνες (εύρος: 1,8 έως 13,0+ μήνες), αντίστοιχα.

Για όλους τους ασθενείς στη φάση 2, η σχέση έντασης της δόσης-ασφάλειας υπέδειξε ότι υπάρχει σημαντική αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού ≥ 3 (καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή θρόμβωση, υπέρταση, θρομβοκυτταροπενία, παγκρεατίτιδα, ουδετεροπενία, εξάνθημα, αύξηση ALT, αύξηση AST, αύξηση λιπάσης, μυελοκαταστολή) άνω του δοσολογικού εύρους των 15 έως 45 mg μία φορά ημερησίως.

Η ανάλυση της σχέσης έντασης της δόσης-ασφάλειας στη δοκιμή φάσης 2 οδήγησε στο συμπέρασμα ότι μετά από προσαρμογή των συµμεταβλητών, η συνολική ένταση της δόσης σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με αυξημένο κίνδυνο αγγειακής απόφραξης, με λόγο πιθανοτήτων περίπου ίσο με 1,6 για κάθε αύξηση των 15 mg. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης των δεδομένων από ασθενείς της δοκιμής φάσης 1 υποδεικνύουν την ύπαρξη σχέσης ανάμεσα στη συστημική έκθεση (AUC) και την εμφάνιση επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης. Αναμένεται συνεπώς ότι η μείωση της δόσης θα επιφέρει μείωση του κινδύνου εμφάνισης επεισοδίων αγγειακής απόφραξης. Ωστόσο, η ανάλυση υπέδειξε ότι μπορεί να επέλθει «μεταφορά» των υψηλότερων δόσεων, ώστε να χρειαστεί να περάσουν αρκετοί μήνες προτού η μείωση του κινδύνου λόγω της μειωμένης δόσης γίνει αντιληπτή. Άλλες συµμεταβλητές που υποδεικνύουν την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής σχέσης με την εμφάνιση επεισοδίων αγγειακής απόφραξης σε αυτή την ανάλυση είναι το ιατρικό ιστορικό ισχαιμίας και η ηλικία.

Μείωση της δόσης σε ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ

Στη δοκιμή φάσης 2, συστήθηκε μείωση των δόσεων μετά από την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, τον Οκτώβριο του 2013, ενσωματώθηκαν σε αυτή τη δοκιμή νέες συστάσεις για την προοπτική μείωση της δόσης σε όλους τους ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ με απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών, με στόχο τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης επεισοδίων αγγειακής απόφραξης.

Ασφάλεια

Στη δοκιμή φάσης 2, 87 ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ πέτυχαν MCyR στη δόση των 45 mg, και 45 ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ πέτυχαν MCyR μετά από μείωση της δόσης στα 30 mg, κυρίως για λόγους εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επεισόδια αγγειακής απόφραξης εμφανίστηκαν σε 44 από τους 132 αυτούς ασθενείς. Τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά εμφανίστηκαν στη δόση κατά την οποία ο ασθενής πέτυχε MCyR, ενώ λιγότερα περιστατικά εμφανίστηκαν μετά από μείωση της δόσης.

Πίνακας 9 Πρώτες ανεπιθύμητες ενέργειες αγγειακής απόφραξης σε ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ που πέτυχαν MCyR στα 45 mg ή στα 30 mg (εξαγωγή δεδομένων 7 Απριλίου 2014)

	Πιο πρόσφατη δόση κατά την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου αγγειακής απόφραξης		
	45 mg	30 mg	15 mg
Επίτευξη MCyR στα 45 mg (N=87)	19	6	0
Επίτευξη MCyR στα 30 mg (N=45)	1	13	5

Αποτελεσματικότητα

Διατίθενται προκαταρκτικά δεδομένα από τη δοκιμή φάσης 2 σχετικά με τη διατήρηση της ανταπόκρισης (MCyR και MMR) για όλους τους ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που υπέστησαν μείωση της δόσης για οποιαδήποτε αιτία. Ο Πίνακας 10 περιλαμβάνει αυτά τα δεδομένα για τους ασθενείς που πέτυχαν MCyR και MMR στα 45 mg. Παρόμοια δεδομένα διατίθενται για τους ασθενείς που πέτυχαν MCyR και MMR στα 30 mg.

Η πλειονότητα των ασθενών που υπέστησαν μείωση της δόσης διατήρησαν την ανταπόκριση (MCyR και MMR) κατά τη διάρκεια της επί του παρόντος διαθέσιμης παρακολούθησης. Οι περισσότεροι ασθενείς που υπέστησαν τελικά μείωση της δόσης στα 15 mg είχαν αρχικά υποστεί μείωση της δόσης στα 30 mg για κάποια περίοδο. Ένα ποσοστό ασθενών δεν υπέστη μείωση της δόσης, βάσει της ατομικής αξιολόγησης οφέλους-κινδύνου.

Απαιτούνται περαιτέρω δεδομένα σχετικά με τη διατήρηση της ανταπόκρισης προκειμένου να υπάρξουν επίσημες συστάσεις για τροποποίηση της δόσης σε περιπτώσεις απουσίας ανεπιθύμητων ενεργειών, ως μία στρατηγική ελαχιστοποίησης του κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Πίνακας 10 Διατήρηση της ανταπόκρισης σε ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που πέτυχαν MCyR ή MMR στα 45 mg (εξαγωγή δεδομένων 7 Απριλίου 2014)

	Επίτευξη MCyR στα 45 mg (N=87)		Επίτευξη MMR στα 45 mg (N=63)	
	Αριθμός ασθενών	Διατήρηση MCyR	Αριθμός ασθενών	Διατήρηση MMR
Καμία μείωση της δόσης	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Μείωση της δόσης μόνο στα 30 mg	25	24 (96%)	13	11 (85%)
Μείωση στα 30 mg κατά την ημέρα \geq 90	21	20 (95%)	8	9 (89%)
Μείωση στα 30 mg κατά την ημέρα \geq 180	11	10 (89%)	5	4 (80%)
Μείωση στα 30 mg κατά την ημέρα \geq 360	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Οποιαδήποτε μείωση της δόσης στα 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
Μείωση στα 15 mg κατά την ημέρα \geq 90	32	32 (100%)	27	26 (96%)
Μείωση στα 15 mg κατά την ημέρα \geq 180	10	10 (100%)	6	6 (100%)
Μείωση στα 15 mg κατά την ημέρα \geq 360	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Η αντιλευχαιμική ενεργότητα του Iclusig εκτιμήθηκε επίσης σε μια μελέτη κλιμάκωσης δόσης φάσης 1 που περιλάμβανε 65 ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ALL. Η μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη, από τους 43 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ, 31 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ πέτυχαν MCyR με μέση διάρκεια παρακολούθησης 25,3 μήνες (εύρος από 1,7 έως 38,4 μήνες). Κατά το χρόνο της αναφοράς, 25 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ ήταν σε MCyR (η μέση διάρκεια MCyR δεν είχε επιτευχθεί).

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Η πιθανότητα παράτασης του διαστήματος QT με το Iclusig αξιολογήθηκε σε 39 ασθενείς με λευχαιμία οι οποίοι ελάμβαναν 30 mg, 45 mg ή 60 mg Iclusig μία φορά ημερησίως. Τρία διαδοχικά ΗΚΓ συλλέχθηκαν στην αρχική επίσκεψη αναφοράς και σε σταθερή κατάσταση για να εκτιμηθεί η επίδραση του ponatinib στο διάστημα QT. Δεν ανιχνεύθηκε καμία κλινικά σημαντική αλλαγή στο μέσο διάστημα QTc (δηλαδή, > 20 ms) μετά τις αρχικές τιμές αναφοράς της μελέτης. Επιπλέον, τα μοντέλα φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής δεν δείχνουν καμία σχέση έκθεσης-αντίδρασης, με εκτιμώμενη μέση αλλαγή του QTcF $-6,4$ ms (άνωτερο διάστημα εμπιστοσύνης $-0,9$ ms) σε C_{max} για την ομάδα των 60 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων αποποιήθηκε την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το Iclusig σε παιδιά από τη γέννηση έως και λιγότερο από 1 έτος με ΧΜΛ και Ph+ ALL. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ανέβαλε την υποχρέωση της υποβολής αποτελεσμάτων μελετών με το Iclusig σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έτους έως λιγότερο από 18 ετών με ΧΜΛ και Ph+ ALL (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του ponatinib παρατηρούνται σχεδόν 4 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα. Εντός του εύρους κλινικά σχετικών δόσεων που εκτιμήθηκαν σε ασθενείς (15 mg έως 60 mg), το ponatinib εμφάνισε ανάλογες προς τη δόση αυξήσεις των C_{max} και AUC. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές έκθεσης (CV%) C_{max} και $AUC_{(0-T)}$ που επιτεύχθηκαν με ponatinib 45 mg ημερησίως στη σταθερή κατάσταση ήταν 77 ng/mL (50%) και 1296 ng•hr/mL (48%), αντίστοιχα. Ύστερα από ένα γεύμα υψηλών και χαμηλών λιπαρών, οι εκθέσεις του ponatinib στο πλάσμα (C_{max} και AUC) δεν ήταν

διαφορετικές συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας. Το Iclusig μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Η συγχορήγηση του Iclusig με ισχυρό αναστολέα της απέκκρισης γαστρικού οξέως είχε ως αποτέλεσμα μικρή μείωση της τιμής C_{max} του ronaldinib, χωρίς μείωση της τιμής $AUC_{0-\infty}$.

Κατανομή

Το ronaldinib δεσμεύεται εξαιρετικά (>99%) σε πρωτεΐνες πλάσματος *in vitro*. Ο λόγος αίματος/πλάσματος του ronaldinib είναι 0,96. Το ronaldinib δεν εκτοπίζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφένης, νιφεδιπίνης, προπρανολόλης, σαλικυλικού οξέως ή βαρφαρίνης. Σε ημερήσιες δόσεις των 45 mg, ο γεωμετρικός μέσος (CV%) εμφανής όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 1101 L (94%) γεγονός που υποδεικνύει ότι το ronaldinib κατανέμεται εκτεταμένα στην εξωαγγειακή περιοχή. Μελέτες *in vitro* υπέδειξαν ότι το ronaldinib δεν αποτελεί υπόστρωμα ή αποτελεί ασθενές υπόστρωμα τόσο για την P-gp όσο και για την πρωτεΐνη αντοχής στον καρκίνο του μαστού, BCRP. Το ronaldinib δεν αποτελεί υπόστρωμα για τα ανθρώπινα πολυπεπίδια μεταφοράς οργανικών ανιόντων OATP1B1, OATP1B3 και μεταφορέα οργανικών κατιόντων OCT-1.

Βιομετασχηματισμός

Το ronaldinib μεταβολίζεται σε ανενεργό καρβοξυλικό οξύ από εστεράσες ή/και αμιδάσες και μεταβολίζεται από το CYP3A4 σε N-απομεθυλωμένο μεταβολίτη που είναι 4 φορές λιγότερο ενεργός από το ronaldinib. Το καρβοξυλικό οξύ και ο N-απομεθυλωμένος μεταβολίτης αποτελούν το 58% και το 2% των κυκλοφορούντων επιπέδων του ronaldinib, αντίστοιχα.

Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στον ορό, το ronaldinib δεν ανέστειλε τα OATP1B1 ή OATP1B3, OCT1 ή OCT2, τους μεταφορείς οργανικών ανιόντων OAT1 ή OAT3 ή την αντλία εξόδου χολικών αλάτων (BSEP) *in vitro*. Επομένως, δεν είναι πιθανό να εμφανιστούν κλινικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα ως αποτέλεσμα της αναστολής εξαιτίας του ronaldinib των υποστρωμάτων για τους μεταφορείς αυτούς. *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι είναι απίθανο να εμφανιστούν κλινικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα ως αποτέλεσμα της αναστολής εξαιτίας του ronaldinib του μεταβολισμού των υποστρωμάτων για τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ή CYP2D6.

Μια *in vitro* μελέτη σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα υπέδειξε ότι είναι απίθανο να εμφανιστούν κλινικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα ως αποτέλεσμα της επαγωγής εξαιτίας του ronaldinib του μεταβολισμού των υποστρωμάτων για τα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A.

Αποβολή

Ύστερα από μονές και πολλαπλές δόσεις 45 mg του Iclusig, η τελική ημίσεια ζωή αποβολής του ronaldinib ήταν 22 ώρες και οι συνθήκες σταθερής κατάστασης επιτεύχθηκαν τυπικά εντός 1 εβδομάδας συνεχούς χορήγησης της δόσης. Με δοσολογία ημερήσιας δόσης, οι εκθέσεις του ronaldinib στο πλάσμα αυξάνονται κατά 1,5 φορά περίπου μεταξύ της πρώτης δόσης και της σταθερής κατάστασης. Παρόλο που οι εκθέσεις του ronaldinib στο πλάσμα αυξήθηκαν σε επίπεδα σταθερής κατάστασης μέσα από συνεχή χορήγηση της δόσης, μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού προβλέπει περιορισμένη αύξηση της φαινομενικής από στόματος κάθαρσης μέσα στις δύο πρώτες εβδομάδες συνεχούς χορήγησης, γεγονός που δεν θεωρείται κλινικά σχετικό. Το ronaldinib αποβάλλεται κυρίως μέσω των κοπράνων. Ύστερα από μία από του στόματος δόση του επισημασμένου με [^{14}C] ronaldinib, περίπου το 87% της ραδιενεργού δόσης ανακτάται στα κόπρανα και περίπου το 5% στα ούρα. Το αναλλοίωτο ronaldinib ανέρχεται σε ποσοστό 24% και σε λιγότερο από το 1% της χορηγούμενης δόσης στα κόπρανα και τα ούρα αντίστοιχα, ενώ το υπόλοιπο της δόσης συνίσταται σε μεταβολίτες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Iclusig δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Παρόλο που η νεφρική απέκκριση δεν αποτελεί σημαντική οδό αποβολής του ronaldinib, δεν έχει προσδιοριστεί η πιθανότητα επίδρασης στη νεφρική απέκκριση της μέτριας ή σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μία εφάπαξ δόση 30 mg ponatinib χορηγήθηκε σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική διαταραχή, καθώς και σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η τιμή C_{max} του ponatinib σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμη με εκείνη των υγιών εθελοντών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία οι τιμές C_{max} και AUC_{0-∞} του ponatinib ήταν χαμηλότερες και η ημίσεια ζωή αποβολής του ponatinib από το πλάσμα ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά από κλινικής άποψης συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην φαρμακοκινητική του ponatinib μεταξύ υγιών εθελοντών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και ασθενών με διάφορους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας. Δεν απαιτείται μείωση της δόσης έναρξης του Iclusig σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Εγγενείς παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του ponatinib

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων του φύλου, της ηλικίας, της φυλής και του σωματικού βάρους στη φαρμακοκινητική του ponatinib. Μια ολοκληρωμένη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που ολοκληρώθηκε για το ponatinib υποδεικνύει ότι η ηλικία μπορεί να είναι παράγοντας πρόβλεψης της μεταβλητότητας της φαινομενικής από στόματος κάθαρσης του ponatinib (CL/F). Το φύλο, η φυλή και το σωματικό βάρος δεν ήταν παράγοντες πρόβλεψης για την επεξήγηση της μεταβλητότητας της φαρμακοκινητικής του ponatinib μεταξύ ασθενών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Το Iclusig έχει εκτιμηθεί σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γονοτοξικότητας, αναπαραγωγικής τοξικότητας και φωτοτοξικότητας.

Το ponatinib δεν εμφάνισε γονοτοξικές ιδιότητες όταν εκτιμήθηκε με τυπικά συστήματα *in vitro* και *in vivo*.

Στις κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, ωστόσο στα ζώα εμφανίστηκαν σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα επίπεδα κλινικής έκθεσης και με πιθανή συσχέτιση με την κλινική χρήση και περιγράφονται παρακάτω.

Παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοειδών οργάνων σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους και πιθήκους *cynomolgus*. Οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Υπερ-/υποπλαστικές αλλαγές των χονδροκυττάρων στον επιφυσιακό χόνδρο παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους.

Σε αρουραίους, φλεγμονώδεις αλλαγές συνοδευόμενες από αυξήσεις των επιπέδων των ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων, ηωσινόφιλων και ινωδογόνου βρέθηκαν στους αδένες της ακροποσθίας και την κλειτορίδα ύστερα από χρόνια χορήγηση της δόσης.

Αλλαγές στο δέρμα με τη μορφή εφελκίδων, υπερκεράτωσης ή ερυθρήματος παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους *cynomolgus*. Σε μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους παρατηρήθηκε ξηροδερμία με φολίδες.

Σε μια μελέτη με αρουραίους, διάχυτο κερατοειδές οίδημα με διήθηση ουδετερόφιλων κυττάρων και υπερπλαστικές αλλαγές στο φακοειδές επιθήλιο που υποδεικνύει ήπια φωτοτοξική αντίδραση παρατηρήθηκαν σε ζώα που έλαβαν 5 και 10 mg/kg ponatinib.

Σε πιθήκους *cynomolgus* συστολικά καρδιακά φυσήματα χωρίς καμία μακροσκοπική ή μικροσκοπική συσχέτιση παρατηρήθηκαν σε μεμονωμένα ζώα που έλαβαν 5 και 45 mg/kg στη μελέτη τοξικότητας

μίας δόσης και σε δόσεις 1, 2,5 και 5 mg/kg στη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 4 εβδομάδων. Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη.

Σε πιθήκους cynomolgus, παρατηρήθηκε ατροφία των θυλακίων του θυρεοειδούς αδένος συνοδευόμενη από μείωση των επιπέδων της T3 και τάση για αύξηση των επιπέδων της TSH στην μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 4 εβδομάδων.

Μικροσκοπικά ευρήματα στις ωοθήκες σχετιζόμενα με το ronatinib (αυξημένη ατρησία του ωοθυλακίου) και στους όρχεις (ελάχιστη εκφύλιση των βλαστικών κυττάρων) σε ζώα που έλαβαν 5 mg/kg ronatinib παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους cynomolgus.

Το ronatinib σε δόσεις 3, 10 και 30 mg/kg παρήγαγε αυξήσεις στην παραγωγή ούρων και τις εκκρίσεις ηλεκτρολυτών και προκάλεσε μείωση της γαστρικής εκκένωσης σε φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας σε αρουραίους.

Σε αρουραίους, η εμβryo-νεογνική τοξικότητα με τη μορφή απώλειας μετά την εμφύτευση, μείωσε το βάρος σώματος του εμβρύου ενώ παρατηρήθηκαν πολλαπλές μεταβολές των μαλακών μορίων και του σκελετού σε μητρικές τοξικές δόσεις. Πολλαπλές μεταβολές στα μαλακά μόρια και τον σκελετό των εμβρύων παρατηρήθηκαν επίσης σε μητρικές μη τοξικές δόσεις.

Σε νεαρούς αρουραίους, η σχετιζόμενη με φλεγμονώδεις αντιδράσεις θνησιμότητα παρατηρήθηκε σε ζώα που έλαβαν δόση 3 mg/kg/ημέρα, και μειώσεις της αύξησης σωματικού βάρους παρατηρήθηκαν σε δόσεις των 0,75, 1,5 και 3 mg/kg/ημέρα κατά τις φάσεις θεραπείας πριν από τον απογαλακτισμό και αμέσως μετά τον απογαλακτισμό. Το ronatinib δεν επηρέασε αρνητικά σημαντικές παραμέτρους ανάπτυξης στη μελέτη τοξικότητας νεαρής ηλικίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Νατριούχο γλυκολικό άμυλο
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Πολυ (βινυλική αλκοόλη)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάξτε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

Η φιάλη περιέχει ένα σφραγισμένο δοχείο ξηραντήρα με μοριακό κόσκινο. Διατηρείτε το δοχείο εντός της φιάλης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτά πώματα που περιέχουν 60 ή 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, καθώς και ένα πλαστικό δοχείο ξηραντήρα με μοριακό κόσκινο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Απόρριψη:

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Χειρισμός:

Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην καταπίνουν το δοχείο ξηραντήρα που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 1 Ιουλίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iclusig 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 45 mg ponatinib (ως υδροχλωρικό).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 120 mg μονοένυδρης λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκό, αμφίκυρτο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που έχει διάμετρο 9 mm περίπου και φέρει χαραγμένη την ένδειξη «AP4» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Iclusig ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικους ασθενείς με

- χρόνια μυελοειδή λευχαιμία (ΧΜΛ) χρόνιας φάσης, επιταχυνόμενης φάσης ή βλαστικής φάσης οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στο dasatinib ή το nilotinib, οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στο dasatinib ή το nilotinib και για τους οποίους δεν είναι κλινικά κατάλληλη μεταγενέστερη θεραπεία με imatinib, ή οι οποίοι έχουν τη μετάλλαξη T315I
- οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ ALL), οι οποίοι είναι ανθεκτικοί dasatinib, οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στο dasatinib και για τους οποίους δεν είναι κλινικά κατάλληλη μεταγενέστερη θεραπεία με imatinib, ή οι οποίοι έχουν τη μετάλλαξη T315I.

Βλ. παραγράφους 4.2 αξιολόγηση της καρδιαγγειακής κατάστασης πριν από την έναρξη της θεραπείας και 4.4 καταστάσεις για τις οποίες θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται από γιατρό που έχει εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενών με λευχαιμία. Αιματολογική υποστήριξη, όπως μετάγγιση αιμοπεταλίων και αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες, μπορεί να πραγματοποιηθεί στη διάρκεια της θεραπείας, εφόσον ενδείκνυται κλινικά.

Πριν από την έναρξη της αγωγής με ponatinib, πρέπει να αξιολογείται η καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων ιστορικού και φυσικής εξέτασης, και να αντιμετωπίζονται

ενεργά οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η παρακολούθηση της καρδιαγγειακής κατάστασης και η βελτιστοποίηση της ιατρικής και υποστηρικτικής θεραπείας για καταστάσεις που συμβάλουν στον καρδιαγγειακό κίνδυνο πρέπει να συνεχίζονται στη διάρκεια της αγωγής με ponatinib.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 45 mg ponatinib μία φορά ημερησίως. Για την τυπική δόση 45 mg μία φορά ημερησίως, διατίθεται επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 45 mg. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα ο ασθενής δεν εμφανίζει ενδείξεις εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται ως προς την ανταπόκριση σύμφωνα με τις τυπικές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του ponatinib εάν δεν έχει επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση έως 3 μήνες (90 ημέρες).

Ο κίνδυνος επεισοδίων αγγειακής απόφραξης μπορεί να σχετίζεται με τη δόση. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για την παροχή επίσημων συστάσεων ως προς τη μείωση της δόσης (σε περιπτώσεις απουσίας ανεπιθύμητων ενεργειών) σε ασθενείς με ΧΜΛ χρόνιας φάσης (ΧΦ-ΧΜΛ) για τους οποίους έχει επιτευχθεί μείζονα κυτταρογενετική ανταπόκριση. Εάν εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης, οι ακόλουθοι παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου: καρδιαγγειακός κίνδυνος, παρενέργειες της θεραπείας με ponatinib, χρόνος έως την κυτταρογενετική ανταπόκριση και επίπεδα μεταγραφημάτων της BCR-ABL (βλ. παραγράφους και 4.4 και 5.1). Εάν αποφασιστεί μείωση της δόσης, συνιστάται στενή παρακολούθηση της ανταπόκρισης.

Διαχείριση τοξικότητας:

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο τροποποιήσεων ή διακοπής της δόσης για τη διαχείριση της αιματολογικής ή μη αιματολογικής τοξικότητας. Σε περίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί προσωρινά.

Για τους ασθενείς για τους οποίους οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αποκαταστάθηκαν ή περιορίστηκε η σοβαρότητα τους, το Iclusig μπορεί να χορηγηθεί ξανά και να εξεταστεί το ενδεχόμενο κλιμάκωσης της δόσης στο επίπεδο της ημερήσιας δόσης που χορηγούνταν πριν από την εμφάνιση της ανεπιθύμητης αντίδρασης, εφόσον ενδείκνυται κλινικά.

Για μια δόση των 30 mg ή 15 mg μία φορά ημερησίως, διατίθενται επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 15 mg.

Μυελοκαταστολή

Οι τροποποιήσεις δόσης για ουδετεροπενία ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/L$) και θρομβοκυτταροπενία (αιμοπετάλια $< 50 \times 10^9/L$) οι οποίες δεν σχετίζονται με τη λευχαιμία συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Τροποποιήσεις δόσης για μυελοκαταστολή

ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /L ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /L	Πρώτο περιστατικό: • Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση της αρχικής δόσης 45 mg μετά την ανάκτηση της τιμής του ANC σε $\geq 1,5 \times 10^9/L$ και της τιμής των αιμοπεταλίων σε $\geq 75 \times 10^9/L$
	Δεύτερο περιστατικό: • Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση σε δόση 30 mg μετά την ανάκτηση της τιμής του ANC σε $\geq 1,5 \times 10^9/L$ και της τιμής των αιμοπεταλίων σε $\geq 75 \times 10^9/L$
	Τρίτο περιστατικό: • Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση σε δόση 15 mg μετά την ανάκτηση της τιμής του ANC σε $\geq 1,5 \times 10^9/L$ και της τιμής των αιμοπεταλίων σε $\geq 75 \times 10^9/L$
*ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	

Αγγειακή απόφραξη

Σε ασθενή με υποψία για ανάπτυξη αρτηριακού ή φλεβοαποφρακτικού επεισοδίου, το Iclusig πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Η απόφαση για επανέναρξη της θεραπείας με Iclusig (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8) μετά την αποκατάσταση του επεισοδίου πρέπει να λαμβάνεται σταθμίζοντας τα οφέλη και τους κινδύνους.

Η υπέρταση μπορεί να συμβάλει στον κίνδυνο για εμφάνιση επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης. Η θεραπεία με Iclusig πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν η υπέρταση δεν έχει ρυθμιστεί φαρμακευτικά.

Παγκρεατίτιδα

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις για τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο πάγκρεας συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Τροποποιήσεις δόσης για παγκρεατίτιδα και αύξηση λιπάσης/αμυλάσης

Παγκρεατίτιδα Βαθμού 2 ή/και ασυμπτωματική αύξηση λιπάσης/αμυλάσης	Συνέχιση του Iclusig στην ίδια δόση
Βαθμού 3 ή 4 Ασυμπτωματική αύξηση λιπάσης/αμυλάσης (> 2,0 x IULN*) μόνο	Περιστατικό στα 45 mg: • Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση σε δόση 30 mg ύστερα από ανάκτηση σε \leq Βαθμό 1 (< 1,5 x IULN) Επανεμφάνιση περιστατικού στα 30 mg: • Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση σε δόση 15 mg ύστερα από ανάκτηση σε \leq Βαθμό 1 (< 1,5 x IULN) Επανεμφάνιση περιστατικού στα 15 mg: • Να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Iclusig
Παγκρεατίτιδα Βαθμού 3	Εμφάνιση σε 45 mg: • Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση σε δόση 30 mg ύστερα από ανάκτηση σε < Βαθμό 2 Επανεμφάνιση σε 30 mg: • Προσωρινή παύση του Iclusig και συνέχιση σε δόση 15 mg ύστερα από ανάκτηση σε < Βαθμό 2 Επανεμφάνιση σε 15 mg: • Να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Iclusig
Παγκρεατίτιδα Βαθμού 4	Διακοπή του Iclusig
*IULN = ανώτατο φυσιολογικό όριο ιδρύματος	

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Από τους 449 ασθενείς στην κλινική μελέτη του Iclusig, 155 (35%) ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να λάβουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Iclusig σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. ενότητα 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική απέκκριση δεν αποτελεί σημαντική οδό αποβολής του ponatinib. Το Iclusig δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με εκτιμώμενη κήθαρση κρεατινίνης ≥ 50 mL/min πρέπει να μπορούν να λάβουν με ασφάλεια το Iclusig χωρίς προσαρμογή της δόσης. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Iclusig σε ασθενείς με εκτιμώμενη κήθαρση κρεατινίνης < 50 mL/min ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Iclusig σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Μέθοδος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να σπάνε ή να διαλύουν τα δισκία. Το Iclusig μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην καταπίνουν το δοχείο ξηραντήρα που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Μυελοκαταστολή

Το Iclusig σχετίζεται με σοβαρή (Κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI) βαθμού 3 ή 4) θρομβοκυτταροπενία, ουδετεροπενία και αναιμία. Η συχνότητα αυτών των αντιδράσεων είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΧΜΛ επιταχυνόμενης φάσης (ΕΦ-ΧΜΛ) ή ΧΜΛ βλαστικής φάσης (ΒΦ-ΧΜΛ)/Ph+ ALL συγκριτικά με τη ΧΜΛ χρόνιας φάσης (ΧΦ-ΧΜΛ). Γενική εξέταση αίματος πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες και στη συνέχεια κάθε μήνα ή σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Η μυελοκαταστολή ήταν γενικά αναστρέψιμη και συνήθως αντιμετωπίζεται με προσωρινή παύση του Iclusig ή με μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Αγγειακή απόφραξη

Αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση και απόφραξη, όπως θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, στένωση μεγάλων αρτηριών του εγκεφάλου, οξεία περιφερική αγγειακή νόσος, καθώς και η ανάγκη για διαδικασίες επείγουσας επαναγγείωσης έχουν εκδηλωθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Iclusig. Τέτοια συμβάντα εμφανίστηκαν σε ασθενείς με και χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών ηλικίας 50 ετών ή λιγότερο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αγγειακής απόφραξης ήταν συχνότερες σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ισχαιμίας, υπέρτασης, διαβήτη ή υπερλιπιδαιμίας.

Ο κίνδυνος επεισοδίων αγγειακής απόφραξης μπορεί να σχετίζεται με τη δόση. (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Στη δοκιμή φάσης 2, παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής και φλεβικής απόφραξης στο 23% των ασθενών (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία). Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν πάνω από 1 είδος περιστατικού. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής καρδιαγγειακής, αγγειοεγκεφαλικής, και περιφερικής αγγειακής απόφραξης (συχνότητες περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν σε ποσοστά 9,6%, 7,3% και 6,9% των ασθενών που έλαβαν Iclusig, αντίστοιχα. Αντιδράσεις φλεβικής απόφραξης (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν στο 5,0% των ασθενών.

Στη δοκιμή φάσης 2, παρουσιάστηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής και φλεβικής απόφραξης στο 18% των ασθενών (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία). Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής καρδιαγγειακής, αγγειοεγκεφαλικής, και περιφερικής αγγειακής απόφραξης (συχνότητες περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν σε ποσοστά 6,7%, 5,6% και 5,1% των ασθενών που έλαβαν Iclusig, αντίστοιχα. Σοβαρές αντιδράσεις φλεβικής απόφραξης (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν στο 4,5% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Iclusig δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, επαναγγείωσης ή εγκεφαλικού, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος της αγωγής υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει επίσης να εξετάζονται εναλλακτικές επιλογές θεραπείας πριν από την έναρξη της αγωγής με rovatiniib.

Πριν από την έναρξη της αγωγής με rovatiniib, πρέπει να αξιολογείται η καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων ιστορικού και φυσικής εξέτασης, και να αντιμετωπίζονται ενεργά οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η παρακολούθηση της καρδιαγγειακής κατάστασης και η βελτιστοποίηση της ιατρικής και υποστηρικτικής θεραπείας για καταστάσεις που συμβάλουν στον καρδιαγγειακό κίνδυνο πρέπει να συνεχίζονται στη διάρκεια της αγωγής με rovatiniib.

Πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση για ενδείξεις θρομβοεμβολής και αγγειακής απόφραξης και το Iclusig πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε περίπτωση αγγειακής απόφραξης. Η απόφαση για επανέναρξη της θεραπείας με Iclusig πρέπει να λαμβάνεται σταθμίζοντας τα οφέλη και τους κινδύνους (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η υπέρταση ενδέχεται να συμβάλει στον κίνδυνο για εμφάνιση επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης. Στη διάρκεια της θεραπείας με Iclusig, πρέπει να παρακολουθείται και να αντιμετωπίζεται σε κάθε επίσκεψη στο κέντρο η αρτηριακή πίεση και η υπέρταση πρέπει να αποκαθίσταται σε φυσιολογικά όρια. Η θεραπεία με Iclusig πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν η υπέρταση δεν βρίσκεται υπό έλεγχο με φαρμακευτική περίθαλψη (βλ. παράγραφο 4.2).

Προέκυψε υπέρταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς που λάμβαναν Iclusig. Οι ασθενείς ενδέχεται να χρήζουν κλινικής επέμβασης σε περιπτώσεις υπέρτασης που σχετίζεται με σύγχυση, κεφαλαλγία, πόνο στο θώρακα ή δύσπνοια.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Παρουσιάστηκε θανατηφόρος και σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας σε ασθενείς που λάμβαναν Iclusig, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών που σχετίζονταν με προηγούμενα επεισόδια αγγειακής απόφραξης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα ανάλογα της καρδιακής ανεπάρκειας και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις, εξετάζοντας μεταξύ άλλων και το ενδεχόμενο διακοπής του Iclusig. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του rovatiniib σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Παγκρεατίτιδα και λιπάση ορού

Το Iclusig σχετίζεται με την παγκρεατίτιδα. Η συχνότητα εμφάνισης της παγκρεατίτιδας είναι μεγαλύτερη τους πρώτους 2 μήνες χρήσης. Ελέγχετε τη λιπάση ορού κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες και στη συνέχεια περιοδικά. Μπορεί να απαιτείται διακοπή ή μείωση της δόσης. Εάν οι αυξήσεις των τιμών της λιπάσης συνοδεύονται από κοιλιακά συμπτώματα, θα πρέπει να διακοπεί

προσωρινά το Iclusig και να εκτιμηθούν οι ασθενείς για την πιθανότητα παγκρεατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας ή αλκοολισμού. Οι ασθενείς με σοβαρή ή πολύ σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία θα πρέπει να τυγχάνουν κατάλληλης διαχείρισης ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος παγκρεατίτιδας.

Μη φυσιολογική λειτουργία ήπατος

Το Iclusig μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ALT, της AST, της χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης. Πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις για τη λειτουργία του ήπατος πριν από την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθούνται περιοδικά, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Αιμορραγία

Πρόέκυψαν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια και αιμορραγίες, εκ των οποίων κάποια ήταν θανατηφόρα, σε ασθενείς που λάμβαναν Iclusig. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ, ΒΦ-ΧΜΛ και Rh+ ALL. Τα πιο συχνά αναφερόμενα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια ήταν η εγκεφαλική αιμορραγία και η γαστρεντερική αιμορραγία. Τα περισσότερα αιμορραγικά επεισόδια, αν και όχι όλα, εμφανίστηκαν σε ασθενείς με θρομβοκυτταροπενία βαθμού 3/4. Διακόψτε τη χορήγηση του Iclusig σε περιπτώσεις σοβαρής ή βαριάς αιμορραγίας και αξιολογήστε.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση του Iclusig με μέτριους και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A και μέτριους και ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση ponatinib και αντιθρομβωτικών παραγόντων θα πραγματοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων (βλ. «Μυελοκαταστολή» και «Αιμορραγία»). Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για τη χρήση του ponatinib μαζί με αντιθρομβωτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Παράταση του QT

Η πιθανότητα παράτασης του διαστήματος QT με το Iclusig αξιολογήθηκε σε 39 ασθενείς με λευχαιμία και δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική παράταση του QT (βλ. παράγραφο 5.1). Ωστόσο, δεν έχει πραγματοποιηθεί ολοκληρωμένη μελέτη για το QT. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QT.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να λάβουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Iclusig σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Iclusig σε ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/λεπτό ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.2).

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μονοένυδρη λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, δυσλειτουργία λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ουσίες που ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του ponatinib στον ορό

Αναστολείς του CYP3A

Το ponatinib μεταβολίζεται από το CYP3A4.

Η συγχορήγηση μίας δόσης 15 mg του Iclusig από το στόμα με κετοκοναζόλη (400 mg ημερησίως), έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, προκάλεσε μέτριες αυξήσεις της συστημικής έκθεσης στο ponatinib, ενώ οι τιμές AUC_{0-∞} και C_{max} του ponatinib ήταν 78% και 47% υψηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με εκείνες που εμφανίστηκαν όταν το ponatinib χορηγήθηκε μόνο του.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης έναρξης του Iclusig σε 30 mg κατά την ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A, όπως κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη, τελιθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη, βορικοκοναζόλη και χυμό γκρέιπφρουτ.

Ουσίες που ενδέχεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του ponatinib στον ορό

Επαγωγείς του CYP3A

Η ταυτόχρονη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 45 mg του Iclusig παρουσία της ριφαμπίνης (600 mg ημερησίως), ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, σε 19 υγιείς εθελοντές, μείωσε τις τιμές AUC_{0-∞} και C_{max} του ponatinib κατά 62% και 42%, αντίστοιχα, συγκριτικά με εκείνες που εμφανίστηκαν όταν το ponatinib χορηγήθηκε μόνο του.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη, η ριφαμπουτίνη, η ριφαμπικίνη και το βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) με ponatinib θα πρέπει να αποφεύγεται, και συνιστάται η εύρεση εναλλακτικών των επαγωγέων του CYP3A4, εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον πιθανό κίνδυνο από τη μειωμένη έκθεση στο ponatinib.

Ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αλλάξουν λόγω του ponatinib

Υποστρώματα μεταφορέων

In vitro, το ponatinib είναι αναστολέας του P-gp και του BCRP. Επομένως, το ponatinib ενδέχεται να έχει τη δυνατότητα να αυξήσει τις συγκεντρώσεις συγχορηγούμενων υποστρωμάτων του P-gp (π.χ. διγοξίνη, δαβιγατράνη, κολχικίνη, πραβαστατίνη) ή του BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη, σουλφασαλαζίνη) στο πλάσμα και μπορεί να αυξήσει τη θεραπευτική τους δράση και τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Συνιστάται αυστηρή κλινική επιτήρηση όταν το ponatinib χορηγείται με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Συνιστάται στις γυναίκες σε ηλικία αναπαραγωγής που λαμβάνουν Iclusig να μην μείνουν έγκυες και στους άντρες που λαμβάνουν Iclusig να μην αποκτήσουν παιδί κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Είναι άγνωστο εάν το ponatinib επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των συστημικών ορμονικών αντισυλληπτικών. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτική ή πρόσθετη μέθοδος αντισύλληψης.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση του Iclusig στις έγκυες. Οι μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Το Iclusig πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο όταν είναι απόλυτα αναγκαίο. Εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο που διατρέχει το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Iclusig απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοδυναμικής και τοξικολογίας, δεν αποκλείεται η πιθανότητα απέκκρισης στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Iclusig.

Γονιμότητα

Η επίδραση του Iclusig στη γονιμότητα ανδρών και γυναικών δεν είναι γνωστή.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Iclusig έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως λήθαργος, ζάλη και θαμπή όραση έχουν σχετιστεί με το Iclusig. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν οδηγείτε ή όταν χρησιμοποιείτε μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο εντοπίστηκαν σε μία μονή ομάδα, ανοιχτής επισήμανσης, διεθνή, πολυκεντρική δοκιμή σε 449 ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ALL που εμφάνισαν αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με TKI, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μετάλλαξη BCR-ABL T315I. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν 45 mg Iclusig μία φορά ημερησίως. Για τη διαχείριση της τοξικότητας από τη θεραπεία επιτρέπονταν οι τροποποιήσεις της δόσης σε 30 mg μία φορά ημερησίως ή σε 15 mg μία φορά ημερησίως. Κατά το χρόνο της αναφοράς, όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς υποβάλλονταν σε παρακολούθηση για τουλάχιστον 27 μήνες. Η μέση διάρκεια της θεραπείας με Iclusig ήταν 866 ημέρες σε ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ, 590 ημέρες σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ και 86 ημέρες σε ασθενείς με ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL. Η μέση ένταση της δόσης ήταν 36 mg ή 80% της αναμενόμενης δόσης 45 mg.

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες >1% (που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) ήταν παγκρεατίτιδα (5,6%), πυρεξία (4,2%), κοιλιακό άλγος (4,0%), έμφραγμα του μυοκαρδίου (3,6%), κοιλιακή μαρμαρυγή (3,3%), αναιμία (3,3%), μείωση αριθμού αιμοπεταλίων (3,1%), εμπύρετη ουδετεροπενία (2,9%), καρδιακή ανεπάρκεια (2,0%), αύξηση λιπάσης (1,8%), δύσπνοια (1,6%), διάρροια (1,6%), μείωση αριθμού ουδετερόφιλων (1,3%), παγκυτταροπενία (1,3%) και περικαρδιακή συλλογή (1,3%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής καρδιαγγειακής, αγγειοεγκεφαλικής, και περιφερικής αγγειακής απόφραξης (συχνότητες περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν σε ποσοστά 6,7%, 5,6% και 5,1% των ασθενών που έλαβαν Iclusig, αντίστοιχα. Σοβαρές αντιδράσεις φλεβικής απόφραξης (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν στο 4,5% των ασθενών.

Γενικά, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ($\geq 20\%$) ήταν η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, το εξάνθημα, η ξηροδερμία και το κοιλιακό άλγος.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής καρδιαγγειακής, αγγειοεγκεφαλικής, και περιφερικής αγγειακής απόφραξης (συχνότητες περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν σε ποσοστά 9,6%, 7,3% και 6,9% των ασθενών που έλαβαν Iclusig, αντίστοιχα. Αντιδράσεις φλεβικής απόφραξης (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν στο 5,0% των ασθενών. Παρουσιάστηκαν συνολικά ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής και φλεβικής απόφραξης στο 23% των ασθενών που λάμβαναν Iclusig από τη δοκιμή φάσης 2, με τις σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις να εμφανίζονται στο 18% των ασθενών. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν πάνω από 1 είδος περιστατικού.

Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονταν με τη θεραπεία και οδήγησαν σε διακοπή ήταν 14% για ΧΦ-ΧΜΛ, 7% για ΕΦ-ΧΜΛ και 4% για ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL.

Πίνακας με κατάλογο ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται σε όλους τους ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ALL παρατίθενται στον Πίνακα 3. Οι κατηγορίες συχνότητας είναι: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με φθίνουσα οξύτητα.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ALL – συχνότητα με την οποία αναφέρθηκε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργιών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
	Συχνές	πνευμονία, σηψαιμία, θυλακίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	αναιμία, μείωση αριθμού αιμοπεταλίων, μείωση αριθμού ουδετερόφιλων
	Συχνές	παγκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, μείωση αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη
	Συχνές	αφυδάτωση, κατακράτηση υγρών, υπασβεστιαϊμία, υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, υποφωσφαταιμία, υπερτριγλυκαιριδαϊμία, υποκαλκαϊμία, μείωση σωματικού βάρους
	Όχι συχνές	σύνδρομο λύσης του όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές	αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	κεφαλαλγία, ζάλη
	Συχνές	αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλικό έμφρακτο, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος, ημικρανία, υπεραισθησία, υπαισθησία, παραισθησία, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο
	Όχι συχνές	στένωση εγκεφαλικής αρτηρίας
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	θαμπή όραση, ξηροφθαλμία, περικογχικό οίδημα, οίδημα βλεφάρου
	Όχι συχνές	θρόμβωση φλέβας του αμφιβληστροειδούς, απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς, απόφραξη αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, διαταραχή της όρασης
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	καρδιακή δυσλειτουργία, έμφραγμα μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή δυσλειτουργία, πάθηση στεφανιαίας αρτηρίας, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή, κολπική μαρμαρυγή, μείωση κλάσματος εξώθησης
	Όχι συχνές	ισχαιμία του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καρδιακή δυσφορία, ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, στεφανιαίος αρτηριόσπασμος, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, κολπικός πτερυγισμός
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	υπέρταση

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις
	Συχνές	περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, περιφερική ισχαιμία, περιφερική αρτηριακή στένωση, διαλείπουσα χωλότητα, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, έξαψη, ερυθρότητα
	Όχι συχνές	κακή περιφερική κυκλοφορία, έμφρακτο σπληνός, φλεβική εμβολή, φλεβική θρόμβωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας
	Συχνές	πνευμονική εμβολή, υπεζωκοτική συλλογή, επίσταξη, δυσφωνία, πνευμονική υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	κοιλιακό άλγος, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, ναυτία, αύξηση λιπάσης
	Συχνές	παγκρεατίτιδα, αύξηση αμυλάσης αίματος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, στοματίτιδα, δυσπεψία, κοιλιακή διάταση, κοιλιακή δυσφορία, ξηροστομία
	Όχι συχνές	γαστρική αιμορραγία
Ηπατοχολικές διαταραχές	Πολύ συχνές	αύξηση αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης
	Συχνές	αύξηση χολερυθρίνης αίματος, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, αύξηση γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράσης
	Όχι συχνές	ηπατοτοξικότητα, ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	εξάνθημα, ξηροδερμία
	Συχνές	κνησμάδες εξάνθημα, απολεπιστικό εξάνθημα, ερύθημα, αλωπεκία, κνίδωση, αποφολίδωση δέρματος, νυχτερινή εφίδρωση, υπερίδρωση, πετέχεια, εκχύμωση, δερματικό άλγος, αποφολιδωτική δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	πόνος στα οστά, αρθραλγία, μυαλγία, πόνος στα άκρα, πόνος στην πλάτη, μυϊκοί σπασμοί
	Συχνές	μυοσκελετικός πόνος, πόνος στον αυχένα, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	κόπωση, ασθένεια, περιφερικό οίδημα, πυρεξία, άλγος
	Συχνές	ρίγη, γριπώδης συνδρομή, μη καρδιακός θωρακικός πόνος, ψηλαφητή μάζα, οίδημα του προσώπου

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αγγειακή απόφραξη (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4)

Σοβαρή αγγειακή απόφραξη έχει εκδηλωθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Iclusig, όπως καρδιαγγειακά, αγγειοεγκεφαλικά και περιφερικά αγγειακά επεισόδια και επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης. Αυτά τα επεισόδια εμφανίστηκαν σε ασθενείς με και χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων ασθενών ηλικίας 50 ετών ή λιγότερο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες

αγγειακής απόφραξης ήταν συχνότερες σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ισχαιμίας, υπέρτασης, διαβήτη ή υπερλιπιδαιμίας.

Μυελοκαταστολή

Η μυελοκαταστολή αναφερόταν συχνά σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών. Η συχνότητα εμφάνισης θρομβοκυτταροπενίας, ουδετεροπενίας και αναιμίας Βαθμού 3 ή 4 ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ και ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL συγκριτικά με ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ (βλ. Πίνακα 4).

Μυελοκαταστολή αναφέρθηκε σε ασθενείς με φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές αναφοράς καθώς και σε ασθενείς με προϋπάρχουσες εργαστηριακές μη φυσιολογικές τιμές.

Η διακοπή λόγω μυελοκαταστολής δεν ήταν συχνή (θρομβοκυτταροπενία 4,5%, ουδετεροπενία και αναιμία <1% έκαστη).

Πίνακας 4 Συχνότητα εμφάνισης κλινικά σχετικών μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών βαθμού 3/4* σε ≥ 2% ασθενών σε οποιαδήποτε ομάδα νόσου

Εργαστηριακή εξέταση	Όλοι οι ασθενείς (N=449) (%)	ΧΦ-ΧΜΛ (N=270) (%)	ΕΦ-ΧΜΛ (N=85) (%)	ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL (N=94) (%)
Αιματολογικός έλεγχος				
Θρομβοκυτταροπενία (μείωση αριθμού αιμοπεταλίων)	40	35	49	46
Ουδετεροπενία (μείωση ANC)	34	23	52	52
Λευκοπενία (μείωση WBC)	25	12	37	53
Αναιμία (μείωση Hgb)	20	8	31	46
Λεμφοπενία	17	10	25	28
Βιοχημικός έλεγχος				
Αύξηση λιπάσης	13	12	13	14
Μείωση φωσφόρου	9	9	12	9
Αύξηση γλυκόζης	7	7	12	1
Αύξηση ALT	6	4	8	7
Μείωση νατρίου	5	5	6	2
Αύξηση AST	4	3	6	3
Αύξηση καλίου	2	2	1	3
Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης	2	1	4	2
Χολερυθρίνη	1	<1	2	1
Μείωση καλίου	2	<1	5	2
Αύξηση αμυλάσης	3	3	2	3
Μείωση ασβεστίου	1	<1	2	1
ALT=αλανινική αμινοτρανσφεράση, ANC=απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, AST=ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, Hgb=αιμοσφαιρίνη, WBC=αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων. *Αναφέρεται σύμφωνα με τα Κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI), έκδοση 4.0.				

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Μεμονωμένες αναφορές ακούσιας υπερδοσολογίας του Iclusig αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές. Μονές δόσεις των 165 mg και μια εκτιμώμενη δόση 540 mg σε δύο ασθενείς δεν οδήγησαν σε καμία κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη αντίδραση. Πολλαπλές δόσεις των 90 mg ημερησίως για 12 ημέρες

σε έναν ασθενή προκάλεσαν πνευμονία, συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, κοιλική μαρμαρυγή και ασυμπτωματική, μέτρια περικαρδιακή συλλογή. Η θεραπεία διακόπηκε, οι αντιδράσεις αποκαταστάθηκαν και το Iclusig χορηγήθηκε ξανά σε δόση 45 mg, μία φορά ημερησίως. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας του Iclusig, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται και να χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικός παράγοντας, αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE24

Το ponatinib είναι ένας ισχυρός καθολικός αναστολέας της BCR-ABL με δομικά στοιχεία, όπως ένας τριπλός δεσμός άνθρακα-άνθρακα, που επιτρέπουν τη δέσμευση υψηλής συνάφειας στο εγγενές BCR-ABL και τις μεταλλαγμένες μορφές της κινάσης ABL. Το ponatinib αναστέλλει την ενεργότητα της τυροσινικής κινάσης της ABL και της μεταλλαγμένης μορφής T315I της ABL με τιμές IC_{50} της τάξης του 0,4 και του 2,0 nM, αντίστοιχα. Σε κυτταρικές δοκιμασίες, το ponatinib κατόρθωσε να υπερσχύσει της αντοχής στις ουσίες imatinib, dasatinib και nilotinib με μεσολάβηση από τις μεταλλάξεις της περιοχής κινάσης BCR-ABL. Σε προκλινικές μελέτες μεταλλαξιγένεσης, η τιμή 40 nM προσδιορίστηκε ως η συγκέντρωση του ponatinib που είναι επαρκής για να αναστείλει τη βιωσιμότητα των κυττάρων που εκφράζουν όλες τις εξεταζόμενες μεταλλαγμένες μορφές της BCR-ABL σε ποσοστό > 50% (συμπεριλαμβανόμενης της T315I) καθώς και να καταστείλει την εμφάνιση μεταλλαγμένων κλώνων. Σε μια δοκιμασία επιταχυνόμενης μεταλλαξιγένεσης βάσει κυττάρων, δεν ανιχνεύθηκε καμία μετάλλαξη της BCR-ABL η οποία θα μπορούσε να επιφέρει αντοχή στην τιμή συγκέντρωσης 40 nM του ponatinib. Το ponatinib οδήγησε σε συρρίκνωση όγκου και παρατεταμένη επιβίωση στα ποντίκια που έφεραν όγκους που εξέφραζαν την εγγενή μορφή της BCR-ABL ή τη μεταλλαγμένη μορφή T315I της BCR-ABL. Σε δόσεις των 30 mg ή περισσότερο, οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του ponatinib στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση συνήθως υπερβαίνουν τα 21 ng/mL (40 nM). Σε δόσεις των 15 mg ή περισσότερο, 32 από τους 34 ασθενείς (94%) έδειξαν μείωση κατά \geq 50% της φωσφορυλίωσης της CRKL, ενός βιολογικού δείκτη της αναστολής της BCR-ABL, σε μονοπύρνα κύτταρα στο περιφερικό αίμα. Το ponatinib αναστέλλει την ενεργότητα άλλων κλινικά σχετικών κινάσεων με τιμές IC_{50} κάτω από 20 nM και έχει επιδείξει κυτταρική ενεργότητα έναντι των RET, FLT3 και KIT και των μελών των οικογενειών κινάσης, FGFR, PDGFR και VEGFR.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Iclusig σε ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ALL οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή δυσανεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα τυροσινικής κινάσης (TKI) εκτιμήθηκαν σε μια διεθνή, πολυκεντρική δοκιμή ανοιχτής επισήμανσης, μίας ομάδας. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν 45 mg Iclusig μία φορά ημερησίως με την πιθανότητα αποκλιμάκωσης της δόσης και διακοπής της δόσης ύστερα από συνέχιση και αποκλιμάκωση των δόσεων. Οι ασθενείς εντάχθηκαν σε μία από έξι κούρτες ανάλογα με τη φάση της νόσου (ΧΦ-ΧΜΛ, ΕΦ-ΧΜΛ, ή ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL), την αντοχή ή τη δυσανεξία (R/I) στο dasatinib ή το nilotinib και την παρουσία μετάλλαξης σε T315I. Η δοκιμή είναι σε εξέλιξη.

Ως αντοχή στην ΧΦ-ΧΜΛ ορίστηκε η αποτυχία να επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (έως 3 μήνες), ελάχιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση (έως 6 μήνες) ή μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (έως 12 μήνες) στη διάρκεια της θεραπείας με dasatinib ή nilotinib. Οι ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που εμφάνισαν απώλεια ανταπόκρισης ή ανάπτυξη μετάλλαξης στην περιοχή της κινάσης κατά την απουσία πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης ή εξέλιξη σε ΕΦ-ΧΜΛ ή ΒΦ-ΧΜΛ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη θεραπεία με dasatinib ή nilotinib θεωρήθηκαν επίσης ανεκτικοί. Ως αντοχή στην ΕΦ-ΧΜΛ και την ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL ορίστηκε η αποτυχία να επιτευχθεί είτε μείζων αιματολογική ανταπόκριση (ΕΦ-ΧΜΛ έως 3 μήνες, ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL έως 1 μήνα), η απουσία μείζονος αιματολογικής ανταπόκρισης (οποιαδήποτε στιγμή) ή η ανάπτυξη μετάλλαξης στην περιοχή

της κινάσης με απουσία μείζονος αιματολογικής ανταπόκρισης κατά τη θεραπεία με dasatinib ή nilotinib.

Ως δυσανεξία ορίστηκε η διακοπή της θεραπείας με dasatinib ή nilotinib λόγω τοξικότητας παρά τη βέλτιστη διαχείριση, απουσία πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης για ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ ή μείζονος αιματολογικής ανταπόκρισης για ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ, ΒΦ-ΧΜΛ ή Ph+ ALL.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στην ΧΦ-ΧΜΛ ήταν η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR), που περιελάμβανε την πλήρη και τη μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR και PCyR). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας στην ΧΦ-ΧΜΛ ήταν η πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) και η μείζων μοριακή ανταπόκριση (MMR).

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στην ΕΦ-ΧΜΛ και την ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL ήταν η μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR), που ορίζεται είτε ως πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) είτε ως απουσία ενδείξεων λευχαιμίας (NEL). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας στην ΕΦ-ΧΜΛ και τη ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL ήταν η MCyR και η MMR.

Για όλους τους ασθενείς, πρόσθετα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν: η επιβεβαιωμένη MCyR, ο χρόνος έως την ανταπόκριση, η διάρκεια ανταπόκρισης, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη και η γενική επιβίωση.

Στη δοκιμή εντάχθηκαν 449 ασθενείς από τους οποίους 444 ήταν κατάλληλοι για ανάλυση: 267 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ (κοόρτη R/I: n=203, κοόρτη T315I: n=64), 83 ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ (κοόρτη R/I: n=65, κοόρτη T315I: n=18), 62 ασθενείς με ΒΦ-ΧΜΛ (Κοόρτη R/I : n=38, Κοόρτη T315I : n=24) και 32 ασθενείς Ph+ ALL (κοόρτη R/I: n=10, κοόρτη T315I: n=22). Προηγούμενη MCyR ή καλύτερη ανταπόκριση (MCyR, MMR ή CMR) στο dasatinib ή το nilotinib επιτεύχθηκε μόνο στο 26% των ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ ενώ προηγούμενη MaHR ή καλύτερη ανταπόκριση (MaHR, MCyR, MMR ή CMR) επιτεύχθηκε μόνο στο 21% και το 24% των ασθενών με ΕΦ-ΧΜΛ και ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ALL, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά αναφοράς περιγράφονται παρακάτω στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου

Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την εισαγωγή	Συνολικός πληθυσμός ασφάλειας N=449
Ηλικία	
Μέση, έτη (εύρος)	59 (18 - 94)
Φύλο, n (%)	
Άντρες	238 (53%)
Φυλή, n (%)	
Ασιατική	59 (13%)
Μαύρη/Αφρικανική Αμερικανική	25 (6%)
Λευκή	352 (78%)
Άλλη	13 (3%)
Κατάσταση απόδοσης κατά ECOG, n (%)	
ECOG=0 ή 1	414 (92%)
Ιστορικό νόσου	
Μέσος χρόνος από διάγνωση έως πρώτη δόση, έτη (εύρος)	6,09 (0,33 – 28,47)
Αντοχή σε προηγούμενη θεραπεία με TKI*, n (%)	374 (88%)
Προηγούμενη θεραπεία με TKI – αριθμός θεραπευτικών σχημάτων, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Μετάλλαξη BCR-ABL που ανιχνεύτηκε κατά την εισαγωγή, n (%)	
Καμία	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)

* από τους 427 ασθενείς που ανέφεραν προηγούμενη θεραπεία TKI με dasatinib ή nilotinib

Γενικά, το 55% των ασθενών εμφάνισε μία ή περισσότερες μεταλλάξεις της BCR-ABL στην περιοχή της κινάσης κατά την εισαγωγή και οι πιο συχνές μεταλλάξεις ήταν οι εξής: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) και E359V (4%). Στο 67% των ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ στην κοόρτη R/I, δεν παρατηρήθηκε καμία μετάλλαξη κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον Πίνακα 6, στον Πίνακα 7 και στον Πίνακα 8.

Πίνακας 6 Αποτελεσματικότητα του Iclusig σε ανθεκτικούς και δυσανεκτικούς ασθενείς με ΧΜΛ χρόνιας φάσης

	Συνολικά (N=267)	Ανθεκτικοί ή Δυσανεκτικοί	
		Κοόρτη R/I (N=203)	Κοόρτη T315I (N=64)
Κυτταρογενετική ανταπόκριση			
Μείζων (MCyR) ^α % (95% CI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Πλήρης (CCyR) % (95% CI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
Μείζων Μοριακή Ανταπόκριση^β % (95% CI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
^α Το κύριο τελικό σημείο για τις κοόρτες ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ ήταν η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR), που συνδυάζει την πλήρη (κανένα ανιχνεύσιμο κύτταρο Ph+) και την μερική (1% έως 35% κύτταρα Ph+) κυτταρογενετική ανταπόκριση. ^β Μετρήθηκε στο περιφερικό αίμα. Ορίζεται ως λόγος $\leq 0,1\%$ της BCR-ABL προς τα μεταγραφώματα της ABL στη Διεθνή Κλίμακα (IS) [δηλαδή, $\leq 0,1\%$ BCR-ABL ^{IS}]. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν μεταγράφημα b2a2/b3a2 (p210) στο περιφερικό αίμα, που μετρήθηκε με την ποσοτική μέθοδο ανάστροφης τρανσκριπτάσης – αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (qRT PCR).			

Οι ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που έλαβαν λιγότερους προηγούμενους TKI πέτυχαν υψηλότερη κυτταρογενετική, αιματολογική και μοριακή ανταπόκριση, από τους ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που έλαβαν προηγουμένως έναν, δύο ή τρεις προηγούμενους TKI, το 81% (13/16), το 61% (65/105) και το 46% (66/143) πέτυχε MCyR ενώ ελάμβανε Iclusig, αντίστοιχα.

Από τους ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ χωρίς καμία μετάλλαξη κατά την εισαγωγή, το 46% (63/136) πέτυχε MCyR.

Για κάθε μετάλλαξη της BCR-ABL που ανιχνεύτηκε σε περισσότερους από έναν ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ κατά την εισαγωγή, επιτεύχθηκε MCyR μετά τη θεραπεία με Iclusig.

Σε ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που πέτυχαν MCyR, ο μέσος χρόνος έως την MCyR ήταν 84 ημέρες (εύρος: 49 έως 334 ημέρες) και σε ασθενείς που πέτυχαν MMR, ο μέσος χρόνος έως την MMR ήταν 167 ημέρες (εύρος: 55 έως 421 ημέρες). Κατά το χρόνο της επικαιροποιημένης αναφοράς με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης 27 μηνών για όλους τους συμμετέχοντες ασθενείς, οι μέσες διάρκειες των MCyR και MMR δεν είχαν ακόμη επιτευχθεί. Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το 87% (95% CI: [78%–92%]) των ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ (μέση διάρκεια θεραπείας: 866 ημέρες) που πέτυχαν MCyR και το 66% (95% CI: [55%–75%]) των ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ που πέτυχαν MMR προβλέπεται ότι θα διατηρήσουν αυτήν την ανταπόκριση σε διάστημα 24 μηνών.

Πίνακας 7 Αποτελεσματικότητα του Iclusig σε ανθεκτικούς ή δυσανεκτικούς ασθενείς με ΧΜΛ προχωρημένης φάσης

	ΧΜΛ Επιταχυνόμενης Φάσης			ΧΜΛ Βλαστικής Φάσης		
	Συνολικά (N=83)	Ανθεκτικοί ή Δυσανεκτικοί		Συνολικά (N=62)	Ανθεκτικοί ή Δυσανεκτικοί	
		Κοόρτη R/I (N=65)	Κοόρτη T315I (N=18)		Κοόρτη R/I (N=38)	Κοόρτη T315I (N=24)
Ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης						
Μείζων ^α (MaHR) % (95% CI)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26-74)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Πλήρης ^β (CHR) % (95% CI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Μείζων Κυτταρογενετική Ανταπόκριση^γ % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

^α Το κύριο τελικό σημείο για τις κοόρτες ΕΦ-ΧΜΛ και ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL ήταν η μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR), που συνδυάζει την πλήρη αιματολογική ανταπόκριση και απουσία ενδείξεων λευχαιμίας.

^β CHR: WBC ≤ ULN ιδρύματος, ANC ≥1000/mm³, αιμοπετάλια ≥100.000/mm³, χωρίς βλάστες ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλάστες μυελού των οστών ≤ 5%, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα <5% στο περιφερικό αίμα, όχι εξωμυελική συμμετοχή (συμπεριλαμβανομένης καμίας ηπατομεγαλίας ή σπληνομεγαλίας).

^γ Η MCyR συνδυάζει τόσο την πλήρη (χωρίς ανιχνεύσιμα κύτταρα Ph+) και τη μερική (1% έως 35% κύτταρα Ph+) κυτταρογενετική ανταπόκριση.

Πίνακας 8 Αποτελεσματικότητα του Iclusig σε ανθεκτικούς ή δυσανεκτικούς ασθενείς Ph+ ALL

	Συνολικά (N=32)	Ανθεκτικοί ή Δυσανεκτικοί	
		Κοόρτη R/I (N=10)	Κοόρτη T315I (N=22)
Ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης			
Μείζων ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Πλήρης ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Μείζων Κυτταρογενετική Ανταπόκριση^γ % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a Το κύριο τελικό σημείο για τις κοόρτες ΕΦ-ΧΜΛ και ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL ήταν η μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR), που συνδυάζει την πλήρη αιματολογική ανταπόκριση και απουσία ενδείξεων λευχαιμίας. ^b CHR: WBC ≤ ULN ιδρύματος, ANC ≥1000/mm ³ , αιμοπετάλια ≥100,000/mm ³ , χωρίς βλάστες ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλάστες μυελού των οστών ≤5%, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα <5% στο περιφερικό αίμα, όχι εξωμυελική συμμετοχή (συμπεριλαμβανομένης καμίας ηπατομεγαλίας ή σπληνομεγαλίας). ^γ Η MCyR συνδυάζει τόσο την πλήρη (χωρίς ανιχνεύσιμα κύτταρα Ph+) και τη μερική (1% έως 35% κύτταρα Ph+) κυτταρογενετική ανταπόκριση.			

Ο μέσος χρόνος έως την MaHR σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ, ΒΦ-ΧΜΛ και Ph+ ALL ήταν 21 ημέρες (εύρος: 12 έως 176 ημέρες), 29 ημέρες (εύρος: 12 έως 113 ημέρες) και 20 ημέρες (εύρος: 11 έως 168 ημέρες), αντίστοιχα. Κατά το χρόνο της επικαιροποιημένης αναφοράς με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης 27 μηνών για όλους τους συμμετέχοντες ασθενείς, η μέση διάρκεια της MaHR για ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ (μέση διάρκεια θεραπείας: 590 ημέρες), ΒΦ-ΧΜΛ (μέση διάρκεια θεραπείας: 89 ημέρες) και Ph+ ALL (μέση διάρκεια θεραπείας: 81 ημέρες) εκτιμήθηκε ότι ήταν 13,1 μήνες (εύρος: 1,2 έως 35,8+ μήνες), 6,1 μήνες (εύρος: 1,8 έως 31,8+ μήνες) και 3,3 μήνες (εύρος: 1,8 έως 13,0+ μήνες), αντίστοιχα.

Για όλους τους ασθενείς στη φάση 2, η σχέση έντασης της δόσης-ασφάλειας υπέδειξε ότι υπάρχει σημαντική αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού ≥ 3 (καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή θρόμβωση, υπέρταση, θρομβοκυτταροπενία, παγκρεατίτιδα, ουδετεροπενία, εξάνθημα, αύξηση ALT, αύξηση AST, αύξηση λιπάσης, μυελοκαταστολή) άνω του δοσολογικού εύρους των 15 έως 45 mg μία φορά ημερησίως.

Η ανάλυση της σχέσης έντασης της δόσης-ασφάλειας στη δοκιμή φάσης 2 οδήγησε στο συμπέρασμα ότι μετά από προσαρμογή των συµμεταβλητών, η συνολική ένταση της δόσης σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με αυξημένο κίνδυνο αγγειακής απόφραξης, με λόγο πιθανοτήτων περίπου ίσο με 1,6 για κάθε αύξηση των 15 mg. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης των δεδομένων από ασθενείς της δοκιμής φάσης 1 υποδεικνύουν την ύπαρξη σχέσης ανάμεσα στη συστημική έκθεση (AUC) και την εμφάνιση επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης. Αναμένεται συνεπώς ότι η μείωση της δόσης θα επιφέρει μείωση του κινδύνου εμφάνισης επεισοδίων αγγειακής απόφραξης. Ωστόσο, η ανάλυση υπέδειξε ότι μπορεί να επέλθει «μεταφορά» των υψηλότερων δόσεων, ώστε να χρειαστεί να περάσουν αρκετοί μήνες προτού η μείωση του κινδύνου λόγω της μειωμένης δόσης γίνει αντιληπτή. Άλλες συµμεταβλητές που υποδεικνύουν την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής σχέσης με την εμφάνιση επεισοδίων αγγειακής απόφραξης σε αυτή την ανάλυση είναι το ιατρικό ιστορικό ισχαιμίας και η ηλικία.

Μείωση της δόσης σε ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ

Στη δοκιμή φάσης 2, συστήθηκε μείωση των δόσεων μετά από την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, τον Οκτώβριο του 2013, ενσωματώθηκαν σε αυτή τη δοκιμή νέες συστάσεις για την προοπτική μείωση της δόσης σε όλους τους ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ με απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών, με στόχο τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης επεισοδίων αγγειακής απόφραξης.

Ασφάλεια

Στη δοκιμή φάσης 2, 87 ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ πέτυχαν MCyR στη δόση των 45 mg, και 45 ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ πέτυχαν MCyR μετά από μείωση της δόσης στα 30 mg, κυρίως για λόγους εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επεισόδια αγγειακής απόφραξης εμφανίστηκαν σε 44 από τους 132 αυτούς ασθενείς. Τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά εμφανίστηκαν στη δόση κατά την οποία ο ασθενής πέτυχε MCyR, ενώ λιγότερα περιστατικά εμφανίστηκαν μετά από μείωση της δόσης.

Πίνακας 9 Πρώτες ανεπιθύμητες ενέργειες αγγειακής απόφραξης σε ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ που πέτυχαν MCyR στα 45 mg ή στα 30 mg (εξαγωγή δεδομένων 7 Απριλίου 2014)

	Πιο πρόσφατη δόση κατά την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου αγγειακής απόφραξης		
	45 mg	30 mg	15 mg
Επίτευξη MCyR στα 45 mg (N=87)	19	6	0
Επίτευξη MCyR στα 30 mg (N=45)	1	13	5

Αποτελεσματικότητα

Διατίθενται προκαταρκτικά δεδομένα από τη δοκιμή φάσης 2 σχετικά με τη διατήρηση της ανταπόκρισης (MCyR και MMR) για όλους τους ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που υπέστησαν μείωση της δόσης για οποιαδήποτε αιτία. Ο Πίνακας 10 περιλαμβάνει αυτά τα δεδομένα για τους ασθενείς που πέτυχαν MCyR και MMR στα 45 mg. Παρόμοια δεδομένα διατίθενται για τους ασθενείς που πέτυχαν MCyR και MMR στα 30 mg.

Η πλειονότητα των ασθενών που υπέστησαν μείωση της δόσης διατήρησαν την ανταπόκριση (MCyR και MMR) κατά τη διάρκεια της επί του παρόντος διαθέσιμης παρακολούθησης. Οι περισσότεροι ασθενείς που υπέστησαν τελικά μείωση της δόσης στα 15 mg είχαν αρχικά υποστεί μείωση της δόσης στα 30 mg για κάποια περίοδο. Ένα ποσοστό ασθενών δεν υπέστη μείωση της δόσης, βάσει της ατομικής αξιολόγησης οφέλους-κινδύνου.

Απαιτούνται περαιτέρω δεδομένα σχετικά με τη διατήρηση της ανταπόκρισης προκειμένου να υπάρξουν επίσημες συστάσεις για τροποποίηση της δόσης σε περιπτώσεις απουσίας ανεπιθύμητων ενεργειών, ως μία στρατηγική ελαχιστοποίησης του κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Πίνακας 10 Διατήρηση της ανταπόκρισης σε ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που πέτυχαν MCyR ή MMR στα 45 mg (εξαγωγή δεδομένων 7 Απριλίου 2014)

	Επίτευξη MCyR στα 45 mg (N=87)		Επίτευξη MMR στα 45 mg (N=63)	
	Αριθμός ασθενών	Διατήρηση MCyR	Αριθμός ασθενών	Διατήρηση MMR
Καμία μείωση της δόσης	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Μείωση της δόσης μόνο στα 30 mg	25	24 (96%)	13	11 (85%)
Μείωση στα 30 mg κατά την ημέρα \geq 90	21	20 (95%)	8	9 (89%)
Μείωση στα 30 mg κατά την ημέρα \geq 180	11	10 (89%)	5	4 (80%)
Μείωση στα 30 mg κατά την ημέρα \geq 360	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Οποιαδήποτε μείωση της δόσης στα 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
Μείωση στα 15 mg κατά την ημέρα \geq 90	32	32 (100%)	27	26 (96%)
Μείωση στα 15 mg κατά την ημέρα \geq 180	10	10 (100%)	6	6 (100%)
Μείωση στα 15 mg κατά την ημέρα \geq 360	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Η αντιλευχαιμική ενεργότητα του Iclusig εκτιμήθηκε επίσης σε μια μελέτη κλιμάκωσης δόσης φάσης 1 που περιλάμβανε 65 ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ALL. Η μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη. από τους 43 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ, 31 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ πέτυχαν MCyR με μέση διάρκεια παρακολούθησης 25,3 μήνες (εύρος από 1,7 έως 38,4 μήνες). Κατά το χρόνο της αναφοράς, 25 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ ήταν σε MCyR (η μέση διάρκεια MCyR δεν είχε επιτευχθεί).

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Η πιθανότητα παράτασης του διαστήματος QT με το Iclusig αξιολογήθηκε σε 39 ασθενείς με λευχαιμία οι οποίοι ελάμβαναν 30 mg, 45 mg ή 60 mg Iclusig μία φορά ημερησίως. Τρία διαδοχικά ΗΚΓ συλλέχθηκαν στην αρχική επίσκεψη αναφοράς και σε σταθερή κατάσταση για να εκτιμηθεί η επίδραση του ponatinib στο διάστημα QT. Δεν ανιχνεύθηκε καμία κλινικά σημαντική αλλαγή στο μέσο διάστημα QTc (δηλαδή, > 20 ms) μετά τις αρχικές τιμές αναφοράς της μελέτης. Επιπλέον, τα μοντέλα φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής δεν δείχνουν καμία σχέση έκθεσης-αντίδρασης, με εκτιμώμενη μέση αλλαγή του QTcF $-6,4$ ms (ανώτερο διάστημα εμπιστοσύνης $-0,9$ ms) σε C_{max} για την ομάδα των 60 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων αποποιήθηκε την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το Iclusig σε παιδιά από τη γέννηση έως και λιγότερο από 1 έτος με ΧΜΛ και Ph+ ALL. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ανέβαλε την υποχρέωση της υποβολής αποτελεσμάτων μελετών με το Iclusig σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έτους έως λιγότερο από 18 ετών με ΧΜΛ και Ph+ ALL (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του ronaldinib παρατηρούνται σχεδόν 4 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα. Εντός του εύρους κλινικά σχετικών δόσεων που εκτιμήθηκαν σε ασθενείς (15 mg έως 60 mg), το ronaldinib εμφάνισε ανάλογες προς τη δόση αυξήσεις των C_{max} και AUC. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές έκθεσης (CV%) C_{max} και $AUC_{(0-t)}$ που επιτεύχθηκαν με ronaldinib 45 mg ημερησίως στη σταθερή κατάσταση ήταν 77 ng/mL (50%) και 1296 ng•hr/mL (48%), αντίστοιχα. Ύστερα από ένα γεύμα υψηλών και χαμηλών λιπαρών, οι εκθέσεις του ronaldinib στο πλάσμα (C_{max} και AUC) δεν ήταν διαφορετικές συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας. Το Iclusig μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Η συγχορήγηση του Iclusig με ισχυρό αναστολέα της απέκκρισης γαστρικού οξέως είχε ως αποτέλεσμα μικρή μείωση της τιμής C_{max} του ronaldinib, χωρίς μείωση της τιμής $AUC_{0-\infty}$.

Κατανομή

Το ronaldinib δεσμεύεται εξαιρετικά (>99%) σε πρωτεΐνες πλάσματος *in vitro*. Ο λόγος αίματος/πλάσματος του ronaldinib είναι 0,96. Το ronaldinib δεν εκτοπίζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφένης, νιφεδιπίνης, προπρανολόλης, σαλικυλικού οξέως ή βαρφαρίνης. Σε ημερήσιες δόσεις των 45 mg, ο γεωμετρικός μέσος (CV%) εμφανής όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 1101 L (94%) γεγονός που υποδεικνύει ότι το ronaldinib κατανέμεται εκτεταμένα στην εξωαγγειακή περιοχή. Μελέτες *in vitro* υπέδειξαν ότι το ronaldinib δεν αποτελεί υπόστρωμα ή αποτελεί ασθενές υπόστρωμα τόσο για την P-gp όσο και για την πρωτεΐνη αντοχής στον καρκίνο του μαστού, BCRP. Το ronaldinib δεν αποτελεί υπόστρωμα για τα ανθρώπινα πολυπεπίδια μεταφοράς οργανικών ανιόντων OATP1B1, OATP1B3 και μεταφορέα οργανικών κατιόντων OCT-1.

Βιομετασχηματισμός

Το ronaldinib μεταβολίζεται σε ανενεργό καρβοξυλικό οξύ από εστεράσες ή/και αμιδάσες και μεταβολίζεται από το CYP3A4 σε N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη που είναι 4 φορές λιγότερο ενεργός από το ronaldinib. Το καρβοξυλικό οξύ και ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης αποτελούν το 58% και το 2% των κυκλοφορούντων επιπέδων του ronaldinib, αντίστοιχα.

Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στον ορό, το ronaldinib δεν ανέστειλε τα OATP1B1 ή OATP1B3, OCT1 ή OCT2, τους μεταφορείς οργανικών ανιόντων OAT1 ή OAT3 ή την αντλία εξόδου χολικών αλάτων (BSEP) *in vitro*. Επομένως, δεν είναι πιθανό να εμφανιστούν κλινικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα ως αποτέλεσμα της αναστολής εξαιτίας του ronaldinib των υποστρωμάτων για τους μεταφορείς αυτούς. *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι είναι απίθανο να εμφανιστούν κλινικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα ως αποτέλεσμα της αναστολής εξαιτίας του ronaldinib του μεταβολισμού των υποστρωμάτων για τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ή CYP2D6.

Μια *in vitro* μελέτη σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα υπέδειξε ότι είναι απίθανο να εμφανιστούν κλινικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα ως αποτέλεσμα της επαγωγής εξαιτίας του ronaldinib του μεταβολισμού των υποστρωμάτων για τα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A.

Αποβολή

Ύστερα από μονές και πολλαπλές δόσεις 45 mg του Iclusig, η τελική ημίσεια ζωή αποβολής του ronaldinib ήταν 22 ώρες και οι συνθήκες σταθερής κατάστασης επιτεύχθηκαν τυπικά εντός 1 εβδομάδας συνεχούς χορήγησης της δόσης. Με δοσολογία ημερήσιας δόσης, οι εκθέσεις του ronaldinib στο πλάσμα αυξάνονται κατά 1,5 φορά περίπου μεταξύ της πρώτης δόσης και της σταθερής κατάστασης. Παρόλο που οι εκθέσεις του ronaldinib στο πλάσμα αυξήθηκαν σε επίπεδα σταθερής κατάστασης μέσα από συνεχή χορήγηση της δόσης, μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού προβλέπει περιορισμένη αύξηση της φαινομενικής από στόματος κάθαρσης μέσα στις δύο πρώτες εβδομάδες συνεχούς χορήγησης, γεγονός που δεν θεωρείται κλινικά σχετικό. Το ronaldinib αποβάλλεται κυρίως μέσω των κοπράνων. Ύστερα από μία από του στόματος δόση του επισημασμένου με [¹⁴C] ronaldinib, περίπου το 87% της ραδιενεργού δόσης ανακτάται στα κόπρανα και περίπου το 5% στα ούρα. Το αναλλοίωτο ronaldinib ανέρχεται σε ποσοστό 24% και σε λιγότερο από το 1% της χορηγούμενης δόσης στα κόπρανα και τα ούρα αντίστοιχα, ενώ το υπόλοιπο της δόσης συνίσταται σε μεταβολίτες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Iclusig δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Παρόλο που η νεφρική απέκκριση δεν αποτελεί σημαντική οδό αποβολής του ponatinib, δεν έχει προσδιοριστεί η πιθανότητα επίδρασης στη νεφρική απέκκριση της μέτριας ή σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μία εφάπαξ δόση 30 mg ponatinib χορηγήθηκε σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική διαταραχή, καθώς και σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η τιμή C_{max} του ponatinib σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμη με εκείνη των υγιών εθελοντών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία οι τιμές C_{max} και $AUC_{0-\infty}$ του ponatinib ήταν χαμηλότερες και η ημίσεια ζωή αποβολής του ponatinib από το πλάσμα ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά από κλινικής άποψης συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην φαρμακοκινητική του ponatinib μεταξύ υγιών εθελοντών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και ασθενών με διάφορους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας. Δεν απαιτείται μείωση της δόσης έναρξης του Iclusig σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Εγγενείς παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του ponatinib

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων του φύλου, της ηλικίας, της φυλής και του σωματικού βάρους στη φαρμακοκινητική του ponatinib. Μια ολοκληρωμένη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που ολοκληρώθηκε για το ponatinib υποδεικνύει ότι η ηλικία μπορεί να είναι παράγοντας πρόβλεψης της μεταβλητότητας της φαινομενικής από στόματος κάθαρσης του ponatinib (CL/F). Το φύλο, η φυλή και το σωματικό βάρος δεν ήταν παράγοντες πρόβλεψης για την επεξήγηση της μεταβλητότητας της φαρμακοκινητικής του ponatinib μεταξύ ασθενών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Το Iclusig έχει εκτιμηθεί σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γονοτοξικότητας, αναπαραγωγικής τοξικότητας και φωτοτοξικότητας.

Το ponatinib δεν εμφάνισε γονοτοξικές ιδιότητες όταν εκτιμήθηκε με τυπικά συστήματα *in vitro* και *in vivo*.

Στις κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, ωστόσο στα ζώα εμφανίστηκαν σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα επίπεδα κλινικής έκθεσης και με πιθανή συσχέτιση με την κλινική χρήση και περιγράφονται παρακάτω.

Παρατηρήθηκε μείωση των λεμφοειδών οργάνων σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους και πιθήκους *cynomolgus*. Οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Υπερ-/υποπλαστικές αλλαγές των χονδροκυττάρων στον επιφυσιακό χόνδρο παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους.

Σε αρουραίους, φλεγμονώδεις αλλαγές συνοδευόμενες από αυξήσεις των επιπέδων των ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων, ηωσινόφιλων και ινωδογόνου βρέθηκαν στους αδένες της ακροποσθίας και την κλειτορίδα ύστερα από χρόνια χορήγηση της δόσης.

Αλλαγές στο δέρμα με τη μορφή εφελκίδων, υπερκεράτωσης ή ερυθήματος παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε πιθήκους *cynomolgus*. Σε μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους παρατηρήθηκε ξηροδερμία με φολίδες.

Σε μια μελέτη με αρουραίους, διάχυτο κερατοειδές οίδημα με διήθηση ουδετερόφιλων κυττάρων και υπερπλαστικές αλλαγές στο φακοειδές επιθήλιο που υποδεικνύει ήπια φωτοτοξική αντίδραση παρατηρήθηκαν σε ζώα που έλαβαν 5 και 10 mg/kg ponatinib.

Σε πιθήκους cynomolgus συστολικά καρδιακά φυσήματα χωρίς καμία μακροσκοπική ή μικροσκοπική συσχέτιση παρατηρήθηκαν σε μεμονωμένα ζώα που έλαβαν 5 και 45 mg/kg στη μελέτη τοξικότητας μίας δόσης και σε δόσεις 1, 2,5 και 5 mg/kg στη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 4 εβδομάδων. Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη.

Σε πιθήκους cynomolgus, παρατηρήθηκε ατροφία των θυλακίων του θυρεοειδούς αδένα συνοδευόμενη από μείωση των επιπέδων της T3 και τάση για αύξηση των επιπέδων της TSH στην μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 4 εβδομάδων.

Μικροσκοπικά ευρήματα στις ωθήκες σχετιζόμενα με το ponatinib (αυξημένη ατρησία του βοθυλακίου) και στους όρχεις (ελάχιστη εκφύλιση των βλαστικών κυττάρων) σε ζώα που έλαβαν 5 mg/kg ponatinib παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους cynomolgus.

Το ponatinib σε δόσεις 3, 10 και 30 mg/kg παρήγαγε αυξήσεις στην παραγωγή ούρων και τις εκκρίσεις ηλεκτρολυτών και προκάλεσε μείωση της γαστρικής εκκένωσης σε φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας σε αρουραίους.

Σε αρουραίους, η εμβryo-νεογνική τοξικότητα με τη μορφή απώλειας μετά την εμφύτευση, μείωσε το βάρος σώματος του εμβρύου ενώ παρατηρήθηκαν πολλαπλές μεταβολές των μαλακών μορίων και του σκελετού σε μητρικές τοξικές δόσεις. Πολλαπλές μεταβολές στα μαλακά μόρια και τον σκελετό των εμβρύων παρατηρήθηκαν επίσης σε μητρικές μη τοξικές δόσεις.

Σε νεαρούς αρουραίους, η σχετιζόμενη με φλεγμονώδεις αντιδράσεις θνησιμότητα παρατηρήθηκε σε ζώα που έλαβαν δόση 3 mg/kg/ημέρα, και μειώσεις της αύξησης σωματικού βάρους παρατηρήθηκαν σε δόσεις των 0,75, 1,5 και 3 mg/kg/ημέρα κατά τις φάσεις θεραπείας πριν από τον απογαλακτισμό και αμέσως μετά τον απογαλακτισμό. Το ponatinib δεν επηρέασε αρνητικά σημαντικές παραμέτρους ανάπτυξης στη μελέτη τοξικότητας νεαρής ηλικίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Νατριούχο γλυκολικό άμυλο
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Πολυ (βινυλική αλκοόλη)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάξτε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

Η φιάλη περιέχει ένα σφραγισμένο δοχείο ξηραντήρα με μοριακό κόσκινο. Διατηρείτε το δοχείο εντός της φιάλης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτά πώματα που περιέχουν 30 ή 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, καθώς και ένα πλαστικό δοχείο ξηραντήρα με μοριακό κόσκινο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Απόρριψη:

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Χειρισμός:

Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην καταπίνουν το δοχείο ξηραντήρα που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 1 Ιουλίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί έως τις 24 Νοεμβρίου 2014.

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ θα συμφωνεί με την Εθνική Αρμόδια Αρχή τη μορφή και το περιεχόμενο του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στην παροχή πληροφοριών που συμβάλλουν στον προσδιορισμό ασθενών που πληρούν τις προϋποθέσεις για θεραπεία, καθώς και στην κατανόηση της ασφαλούς χρήσης του ponatinib, των κινδύνων για τους ασθενείς και των σημαντικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων για τις οποίες συνιστάται παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης. Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το ICLUSIG, όλοι οι ιατροί που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν το ICLUSIG έχουν λάβει το φυλλάδιο για τους επαγγελματίες υγείας.

Βασικά στοιχεία του φυλλαδίου για τους επαγγελματίες υγείας είναι τα εξής:

- Η σημασία της αξιολόγησης των κινδύνων πριν την έναρξη της θεραπείας με ponatinib.
 - Διαθέσιμα δεδομένα για τη σχέση δόσης και κινδύνου εμφάνισης επεισοδίων αγγειακής απόφραξης. Παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ για τους οποίους έχει επιτευχθεί μείζονα κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR) χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Σύσταση για στενή παρακολούθηση της ανταπόκρισης, εάν αποφασιστεί μείωση της δόσης.
 - Σύσταση να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του ponatinib εάν δεν έχει επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση έως 3 μήνες (90 ημέρες).
 - Πληροφορίες για σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις για τις οποίες συνιστάται παρακολούθηση και/ή προσαρμογή της δόσης, όπως περιγράφεται στην ΠΧΠ: παγκρεατίτιδα, αυξημένα επίπεδα λιπάσης και αμυλάσης, μυελοκαταστολή, μη φυσιολογική εξέταση λειτουργίας ήπατος, αιμορραγία, καρδιακή ανεπάρκεια/δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, ανεπιθύμητες ενέργειες αγγειακής απόφραξης και υπέρταση.
 - Οδηγίες για τη διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών βάσει παρακολούθησης και τροποποιήσεων της δόσης ή απόσυρσης από τη θεραπεία.
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να καθορίσει τη βέλτιστη δόση έναρξης του Iclusig και να χαρακτηρίσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Iclusig μετά από μείωση της δόσης, ατόμου έχει επιτευχθεί MCyR σε ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ, ο ΚΑΚ πρέπει να πραγματοποιήσει μία μελέτη καθορισμού της δόσης και να υποβάλει τα αποτελέσματα.	Ιούνιος 2019

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iclusig 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ponatinib (ως υδροχλωρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 δισκία
180 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση από το στόμα.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Εξωτερικό κουτί:
Μην καταπίνετε το δοχείο ξηραντήρα που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/839/001 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/839/002 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Εξωτερικό κουτί:
Iclusig 15 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iclusig 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 45 mg ponatinib (ως υδροχλωρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

90 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση από το στόμα.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Εξωτερικό κουτί:

Μην καταπίνετε το δοχείο ξηραντήρα που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/839/003 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/839/004 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Εξωτερικό κουτί:
Iclusig 45 mg

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Iclusig 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Iclusig 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ponatinib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Iclusig και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Iclusig
3. Πώς να πάρετε το Iclusig
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Iclusig
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Iclusig και ποια είναι η χρήση του

Το Iclusig **χρησιμοποιείται για τη θεραπεία** ενηλίκων με τους ακόλουθους τύπους **λευχαιμίας**, οι οποίοι δεν ωφελούνται πλέον από θεραπεία με άλλα φάρμακα ή οι οποίοι έχουν μια συγκεκριμένη γενετική διαφορά, γνωστή ως μετάλλαξη T315I:

- χρόνια μυελοειδή λευχαιμία (ΧΜΛ): καρκίνο του αίματος που περιλαμβάνει υπερβολική ποσότητα παθολογικών λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα και στον μυελό των οστών (όπου σχηματίζονται τα αιμοσφαίρια)
- οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ ALL): ένας τύπος λευχαιμίας που περιλαμβάνει υπερβολική ποσότητα άωρων λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα και στον μυελό των οστών που σχηματίζει συστατικά του αίματος. Στη λευχαιμία αυτού του τύπου, μέρος του DNA (γενετικό υλικό) έχει υποστεί αναδιάταξη σχηματίζοντας ένα παθολογικό χρωμόσωμα, το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας.

Το Iclusig ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που λέγονται αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης. Σε ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ALL, οι αλλαγές στο DNA ενεργοποιούν ένα σήμα που λέει στο σώμα να παράγει παθολογικά λευκά αιμοσφαίρια. Το Iclusig εμποδίζει αυτό το σήμα και επομένως σταματά την παραγωγή αυτών των κυττάρων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Iclusig

Μην πάρετε το Iclusig

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στο ponatinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Iclusig εάν έχετε:

- διαταραχή στο ήπαρ ή το πάγκρεας ή μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πάρει πρόσθετες προφυλάξεις.
- ιστορικό αλκοολισμού
- είχατε προηγούμενο καρδιακό επεισόδιο ή εγκεφαλικό
- ιστορικό θρόμβων του αίματος στα αιμοφόρα αγγεία σας
- καρδιακά προβλήματα, όπως καρδιακή δυσλειτουργία, ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό και παράταση της διάρκειας του διαστήματος QT
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- ιστορικό αιμοραγίας

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει:

- εκτιμήσεις της καρδιακής λειτουργίας σας και της κατάστασης των αρτηριών και των φλεβών σαςγενική εξέταση αίματος
Αυτή η εξέταση θα επαναλαμβάνεται κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες, μετά την έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια, θα πραγματοποιείται κάθε μήνα ή σύμφωνα με τις συστάσεις του γιατρού.
- ελέγχους της πρωτεΐνης στον ορό που είναι γνωστή ως λιπάση
Μια πρωτεΐνη ορού που λέγεται λιπάση θα ελέγχεται κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες, και στη συνέχεια περιοδικά. Όταν η λιπάση αυξάνεται, μπορεί να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας ή μείωση της δόσης.
- ελέγχους ήπατος
Έλεγχοι της λειτουργίας του ήπατος θα πραγματοποιούνται περιοδικά, σύμφωνα με τις συστάσεις του γιατρού σας.

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά.

Άλλα φάρμακα και το Iclusig

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν ή να επηρεαστούν από το Iclusig:

- **κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη:** φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- **ινδιναβίρη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακίναβίρη:** φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV.
- **κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη:** φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.
- **νεφαζοδόνη:** φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης.
- **βαλσαμόχορτο (St. John's wort):** φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης.
- **καρβαμαζεπίνη:** φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας, των σταδίων ευφορίας/κατάθλιψης και συγκεκριμένων καταστάσεων πόνου.
- **φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη:** φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας.
- **ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη:** φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης ή ορισμένων άλλων λοιμώξεων.
- **διγοξίνη:** φάρμακο για τη θεραπεία καρδιοπαθειών.
- **δαβιγατράνη:** φάρμακο που προλαμβάνει το σχηματισμό θρόμβων του αίματος.
- **κολχικίνη:** φάρμακο για τη θεραπεία των προσβολών από ποδάγρα.
- **πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη:** φάρμακα που μειώνουν τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης.

- **μεθοτρεξάτη:** φάρμακο για τη θεραπεία οξείας φλεγμονής των αρθρώσεων (ρευματοειδής αρθρίτιδα), του καρκίνου και της ψωρίασης.
- **σουλφασαλαζίνη:** φάρμακο για τη θεραπεία σοβαρών φλεγμονωδών νόσων στα έντερα και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Iclusig με τροφές και ποτά

Αποφεύγετε τα προϊόντα με γκρέιπφρουτ, όπως ο χυμός γκρέιπφρουτ.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

- **Συμβουλές αντισύλληψης για άνδρες και γυναίκες**
Οι γυναίκες σε ηλικία αναπαραγωγής που λαμβάνουν Iclusig θα πρέπει να αποφύγουν την εγκυμοσύνη. **Οι άντρες** που ακολουθούν θεραπεία με Iclusig συνιστάται να μην αποκτήσουν παιδί στη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας.
 Το Iclusig πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης **μόνο εφόσον ο γιατρός σας έχει πει ότι είναι απόλυτα αναγκαίο**, καθώς υπάρχουν δυνητικοί κίνδυνοι για το βρέφος.
- **Θηλασμός**
 Διακόψτε το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Iclusig. Δεν είναι γνωστό εάν το Iclusig περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Πρέπει να προσέχετε ιδιαίτερα όταν οδηγείτε και χρησιμοποιείτε μηχανές, καθώς οι ασθενείς που παίρνουν Iclusig μπορεί να εμφανίσουν διαταραχή της όρασης, ζάλη, υπνηλία και κούραση.

Το Iclusig περιέχει λακτόζη

Εάν ο γιατρός σας σάς έχει πει ότι έχετε δυσανεξία στο σάκχαρο του γάλακτος (λακτόζη), επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Iclusig

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνταγή για τη θεραπεία με Iclusig πρέπει να χορηγείται από γιατρό που έχει εμπειρία στη θεραπεία της λευχαιμίας.

Το Iclusig διατίθεται ως:

- 45 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο για τη συνιστώμενη δόση και
- 15 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που επιτρέπει προσαρμογές της δόσης

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι

ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 45 mg μία φορά ημερησίως.

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας ή να σας πει να διακόψετε προσωρινά τη λήψη του Iclusig εάν:

- μειωθεί ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων που λέγονται ουδετερόφιλα.
- μειωθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων.
- εμφανιστεί σοβαρή παρενέργεια που δεν επηρεάζει το αίμα
 - φλεγμονή στο πάγκρεας.

- αυξημένα επίπεδα των πρωτεϊνών ορού λιπάση ή αμυλάση.
- αναπτύξετε προβλήματα στην καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία.

Η χρήση του Iclusig μπορεί να συνεχιστεί με την ίδια ή με μειωμένη δόση όταν η παρενέργεια αποκατασταθεί ή ελεγχθεί.

Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογεί την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία τακτικά.

Μέθοδος χρήσης

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα, με ένα ποτήρι νερό. Τα δισκία είναι δυνατό να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. Μη σπάτε και μην διαλύετε τα δισκία.

Μην καταπίνετε το δοχείο ξηραντήρα που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

Διάρκεια χρήσης

Βεβαιωθείτε ότι παίρνετε το Iclusig καθημερινά για όσο διάστημα σας χορηγείται με ιατρική συνταγή. Πρόκειται για χρόνια θεραπεία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Iclusig από την κανονική

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν συμβεί αυτό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Iclusig

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση σας κανονικά.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Iclusig

Μη σταματήσετε να παίρνετε Iclusig χωρίς την άδεια του γιατρού σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι πιθανότερο να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος δεν είναι φυσιολογικά, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνές: επηρεάζουν 1 έως 10 άτομα στα 100):

- φλεγμονή στο πάγκρεας. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανιστεί φλεγμονή στο πάγκρεας. Τα συμπτώματα είναι οξύς πόνος στο στομάχι και στην πλάτη.
- πυρετός, συχνά με άλλα σημεία λοίμωξης λόγω του μειωμένου αριθμού των λευκοκυττάρων
- καρδιακή προσβολή
- αλλαγές επιπέδων αίματος:
 - μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων (τα συμπτώματα είναι: αδυναμία, ζάλη, κόπωση)

- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (τα συμπτώματα είναι: αυξημένη τάση για αιμορραγία ή μώλωπες)
- μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, που λέγονται ουδετερόφιλα (τα συμπτώματα είναι: αυξημένη τάση για φλεγμονή)
- αυξημένο επίπεδο της πρωτεΐνης ορού, που λέγεται λιπάση
- διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, ανώμαλος παλμός
- καρδιακή δυσλειτουργία (τα συμπτώματα είναι: αδυναμία, κόπωση, οίδημα ποδιών)
- δυσκολίες στην αναπνοή
- διάρροια
- θρόμβος αίματος σε εν τω βάθει φλέβα, αιφνίδια απόφραξη φλέβας, θρόμβος αίματος σε αιμοφόρο αγγείο του πνεύμονα (τα συμπτώματα είναι: έξαψη, ερυθρίαση, ερυθρότητα προσώπου, αναπνευστική δυσκολία)
- εγκεφαλικό (τα συμπτώματα είναι: δυσκολία στην ομιλία ή την κίνηση, υπνηλία, ημικρανία, μη φυσιολογικές αισθήσεις)
- προβλήματα κυκλοφορίας του αίματος (τα συμπτώματα είναι: πόνος στα πόδια ή τους βραχίονες, αίσθημα κρύου στα άκρα)
- αυξημένη τάση για αιμορραγία ή μώλωπες

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιαστούν με τις παρακάτω συχνότητες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- μειωμένη όρεξη
- αϋπνία
- κεφαλαλγία, ζάλη
- υψηλή πίεση αίματος
- βήχας
- διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, ναυτία
- αυξημένα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων στο αίμα:
 - αλανινική αμινοτρανσφεράση
 - ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
- εξάνθημα, ξηροδερμία
- πόνος στα οστά, τις αρθρώσεις, την πλάτη, τους βραχίονες ή τα πόδια, μυϊκοί σπασμοί
- κόπωση, συσσώρευση υγρού στους βραχίονες και/ή τα πόδια, πυρετός, πόνος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν 1 έως 10 άτομα στα 100):

- λοίμωξη στους πνεύμονες, λοίμωξη του αίματος, φλεγμονή των θυλάκων της τρίχας
- κατακράτηση υγρών
- αφυδάτωση
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου ή καλίου στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα σακχάρου ή ουρικού οξέος στο αίμα, υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων στο αίμα
- απώλεια βάρους
- μίνι-εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλικό έμφρακτο
- νευρική διαταραχή στους βραχίονες και/ή τα πόδια (συχνά προκαλεί αιμοδία και πόνο στα χέρια και τα κάτω πόδια)
- λήθαργος, ημικρανία
- αυξημένη ή μειωμένη αίσθηση αφής ή μη φυσιολογική αίσθηση μούδιασματος, τσιμπήματος και κνησμού
- θαμπή όραση, ξηροφθαλμία
- οίδημα ιστών στα βλέφαρα ή γύρω από τα μάτια, που οφείλεται σε περίσσεια υγρών
- πίεση με δυσφορία, πληρότητα, σφίξιμο ή πόνος στο κέντρο του θώρακα (στηθάγχη)
- αίσθημα παλμών
- πόνος στο ένα ή και στα δύο πόδια κατά τη βόλτα ή την άσκηση, ο οποίος εξαφανίζεται ύστερα από μερικά λεπτά ανάπαυσης
- έξαψη, ερυθρότητα

- υγρό στο θώρακα (μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή), ρινική αιμορραγία, δυσκολία παραγωγής ήχων φωνής, πνευμονική υπέρταση
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών και παγκρεατικών ενζύμων στο αίμα:
 - αμυλάση
 - αλκαλική φωσφατάση
 - γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση
- αίσθημα καύσου που οφείλεται σε παλινδρόμηση των υγρών του στομάχου, φλεγμονή στο στόμα, κοιλιακό οίδημα ή δυσφορία ή δυσπεψία, ξηροστομία
- αυξημένο επίπεδο χολερυθρίνης στο αίμα, δηλαδή της κίτρινης ουσίας αποδόμησης της χρωστικής του αίματος
- πόνος στους μύς, στο σκελετικό σύστημα, τον αυχένα ή το θώρακα.
- δερματικό εξάνθημα, κνησμός, αποφολίδωση δέρματος, ερυθρότητα, μώλωπες, πόνος στο δέρμα, τριχόπτωση
- οίδημα ιστών στο πρόσωπο που οφείλεται σε περίσσεια υγρών
- νυχτερινή εφίδρωση, υπερίδρωση
- θωρακικός πόνος που δεν σχετίζεται με την καρδιά
- αδυναμία ανάπτυξης ή διατήρησης στύσης
- ρίγη, γριπώδης συνδρομή

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν 1 έως 10 άτομα στα 1.000):

- μεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται από προϊόντα διάσπασης κατεστραμμένων καρκινικών κυττάρων
- στένωση αρτηριών του εγκεφάλου
- απόφραξη αιμοφόρων αγγείων του ματιού, διαταραχή της όρασης
- καρδιακά προβλήματα, προβλήματα των αιμοφόρων αγγείων στον καρδιακό μυ, πόνος στο αριστερό μέρος του θώρακα, δυσλειτουργία του αριστερού θαλάμου της καρδιάς
- στένωση των αιμοφόρων αγγείων, κακή κυκλοφορία του αίματος
- κυκλοφορικά προβλήματα στον σπλήνα
- αιμορραγία στο στομάχι (τα συμπτώματα είναι: πόνος στο στομάχι, έμετος με αίμα)
- βλάβη ήπατος, ίκτερος (τα συμπτώματα είναι: κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Iclusig

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της φιάλης και στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάξτε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

Η φιάλη περιέχει ένα σφραγισμένο πλαστικό δοχείο ξηραντήρα με μοριακό κόσκινο. Διατηρείτε το δοχείο εντός της φιάλης. Μην καταπίνετε το δοχείο ξηραντήρα

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Iclusig

- Η δραστική ουσία είναι το ponatinib.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 15 mg περιέχει 15 mg ponatinib (ως ponatinib υδροχλωρικό).
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 45 mg περιέχει 45 mg ponatinib (ως ponatinib υδροχλωρικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχο γλυκολικό άμυλο, πυρίτιο (κολλοειδές άνυδρο), στεατικό μαγνήσιο, τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 4000, πολυβινυλική αλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου (E171).

Εμφάνιση του Iclusig και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Iclusig είναι λευκά, στρογγυλά και στρογγυλεμένα στην επάνω και την κάτω πλευρά.

Τα Iclusig 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία έχουν διάμετρο 6 mm περίπου και φέρουν την ένδειξη "A5" στη μία πλευρά.

Τα Iclusig 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία έχουν διάμετρο 9 mm περίπου και φέρουν την ένδειξη "AP4" στη μία πλευρά.

Το Iclusig διατίθεται σε πλαστικές φιάλες, κάθε μία εκ των οποίων περιέχει ένα δοχείο ξηραντήρα με μοριακό κόσκινο. Οι φιάλες διατίθενται μέσα σε χαρτονένιο κουτί.

Οι φιάλες Iclusig 15 mg περιέχουν 60 ή 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Οι φιάλες Iclusig 45 mg περιέχουν 30 ή 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>