

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 15 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 40 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijela, bikonveksna okrugla filmom obložena tableta, promjera oko 6 mm s oznakom "A5" utisnutom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Iclusig je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s:

- kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi bolesti koji su rezistentni na liječenje dasatinibom ili nilotinibom; koji ne podnose dasatinib ili nilotinib i za koje naknadno liječenje imatinibom nije klinički opravdano; ili koji imaju T315I mutaciju.
- akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ ALL) koji su rezistentni na dasatinib; koji ne podnose dasatinib i za koje naknadno liječenje imatinibom nije klinički opravdano; ili koji imaju T315I mutaciju.

Prije početka liječenja vidjeti dio 4.2 za ocjenu kardiovaskularnog stanja i 4.4 za situacije u kojima treba razmotriti alternativno liječenje.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba provesti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s leukemijom. Ukoliko je to klinički indicirano, mogu se primjenjivati suportivne mjere liječenja kao što su transfuzije trombocita i hematopoetskih čimbenika rasta.

Prije početka liječenja ponatinibom, mora se ocijeniti kardiovaskularno stanje bolesnika uključujući povijest bolesti i fizikalni pregled, a kardiovaskularni čimbenici rizika moraju se aktivno zbrinuti. Tijekom liječenja ponatinibom mora se nastaviti pratiti kardiovaskularno stanje i optimizirati medicinsko i suportivno liječenje za stanja koja doprinose kardiovaskularnom riziku .

Doziranje

Preporučena početna doza iznosi 45 mg ponatiniba, jednom dnevno. Za standardnu dozu od 45 mg jednom dnevno, dostupne su 45 mg filmom obložene tablete. Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik ne pokazuje znakove napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Mora se pratiti odgovor bolesnika u skladu sa standardnim kliničkim smjernicama.

Razmotrite prekid davanja ponatiniba ako se potpuni hematološki odgovor ne javi za 3 mjeseca (90 dana).

Rizik od događaja vaskularne okluzije je vjerojatno povezan s dozom. Nema dovoljno dostupnih podataka za formalnu preporuku smanjenja doze (u odsutstvu štetnih događaja) u bolesnika s kroničnom fazom KML koji su postigli veći citogenetički odgovor. Ako se razmatra smanjenje doze, u individualnoj procjeni koristi i rizika moraju se u obzir uzeti sljedeći čimbenici: kardiovaskularni rizik, nuspojave liječenja ponatinibom, vrijeme do citogenetičkog odgovora i razine BCR-ABL transkripta (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Ako se poduzme smanjenje doze, preporučuje se pomno praćenje odgovora.

Zbrinjavanje toksičnosti:

Za zbrinjavanje hematoloških i nehematoloških toksičnosti potrebno je razmotriti promjenu doze ili prekid doziranja. U slučaju teških nuspojava liječenje treba prekinuti.

Za bolesnike čije su se nuspojave povukle ili je njihova težina oslabila, Iclusig se može ponovno početi davati i može se razmotriti povećanje doze natrag na dnevnu dozu od prije nuspojava ako je to klinički opravdano.

Za dozu od 30 mg ili 15 mg jednom dnevno dostupne su filmom obložene tablete od 15 mg.

Mijelosupresija

Prilagođavanje doze zbog neutropenije ($ABN^* < 1,0 \times 10^9/l$) i trombocitopenije (trombociti $< 50 \times 10^9/l$) koje nisu povezane s leukemijom prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1 Prilagodbe doze za mijelosupresiju

ABN* $< 1,0 \times 10^9/l$ ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	Prva pojava: <ul style="list-style-type: none">• Prekinite primjenu lijeka Iclusig i nastavite s početnom dozom od 45 mg nakon oporavka ABN na $\geq 1,5 \times 10^9/l$ te trombocita na $\geq 75 \times 10^9/l$
	Druga pojava: <ul style="list-style-type: none">• Prekinite primjenu lijeka Iclusig i nastavite s dozom od 30 mg nakon oporavka ABN na $\geq 1,5 \times 10^9/l$ te trombocita na $\geq 75 \times 10^9/l$
	Treća pojava: <ul style="list-style-type: none">• Prekinite primjenu lijeka Iclusig i nastavite s dozom od 15 mg nakon oporavka ABN na $\geq 1,5 \times 10^9/l$ te trombocita na $\geq 75 \times 10^9/l$
*ABN = apsolutni broj neutrofila	

Vaskularna okluzija

U bolesnika kod kojih se sumnja na razvoj arterijskog ili venskog okluzijskog događaja, primjena Iclusiga se mora odmah prekinuti. Odluka za ponovno uvođenje terapije Iclusigom mora biti vođena razmatranjem omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.4 i 4.8) nakon povlačenja štetnog događaja.

Hipertenzija može doprinijeti riziku za arterijski trombotski događaj. Liječenje Iclusigom se mora privremeno prekinuti ako se hipertenzija ne kontrolira lijekovima.

Pankreatitis

Preporučene izmjene doze u slučaju nuspojava na gušterači sažete su Tablici 2.

Tablica 2 Prilagodba doze u slučaju pankreatitisa i povišenja serumske lipaze/amilaze

Pankreatitis 2. stupnja i/ili asimptomatsko povišenje lipaze/amilaze	Nastavite s lijekom Iclusig pri istoj dozi
Samo asimptomatsko povišenje lipaze/amilaze 3. ili 4. stupnja ($> 2,0 \times \text{IGGN}^*$)	Pojava uz 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Obustaviti terapiju lijekom Iclusig i nastaviti s dozom od 30 mg nakon oporavka na \leq stupanj 1 ($< 1,5 \times \text{IGGN}$) Ponovna pojava uz 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Obustaviti terapiju lijekom Iclusig i nastaviti s dozom od 15 mg nakon oporavka na \leq stupanj 1 ($< 1,5 \times \text{IGGN}$). Ponovna pojava uz 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Razmotrite prekid liječenja Iclusigom
Pankreatitis 3. stupnja	Pojava uz 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Obustavite terapiju lijekom Iclusig i nastavite s 30 mg nakon oporavka na $<$ stupanj 2 Ponovna pojava uz 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Obustavite terapiju lijekom Iclusig i nastavite s 15 mg nakon oporavka na $<$ stupanj 2 Ponovna pojava uz 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Razmotrite prekid liječenja Iclusigom
Pankreatitis 4. stupnja	Prekid liječenja lijekom Iclusig
*IGGN = gornja granica normalnih vrijednosti ustanove	

Stariji bolesnici

Od 449 bolesnika u kliničkom ispitivanju lijeka Iclusig, 155 (35%) bili su u dobi od 65 godina i stariji. U usporedbi s bolesnicima mlađim od 65 godina, veća je vjerojatnost da će stariji bolesnici imati nuspojave.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje putem bubrega nije glavni put eliminacije ponatiniba. Iclusig nije ispitan kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici s klirensom kreatinina ≥ 50 ml/min mogu primiti Iclusig bez prilagodbe doze. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig bolesnicima s klirensom kreatinina < 50 ml/min ili s terminalnom fazom bubrežnog zatajenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u bolesnika mlađih od 18 godina još nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete treba progutati cijele. Bolesnici ne smiju drobiti ili otapati tablete. Iclusig se može uzeti s hranom ili bez nje.

Bolesnike treba savjetovati da ne progutaju spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Važne nuspojave

Mijelosupresija

Liječenje lijekom Iclusig je povezano je s teškom (Opći kriteriji toksičnosti 3. ili 4. stupnja Nacionalnog instituta za karcinome - *National Cancer Institute*) trombocitopenijom, neutropenijom i anemijom. Učestalost tih događaja veća je u bolesnika s ubrzanom fazom KML (AP-KML) ili blastičnom fazom KML (BP-KML)/Ph+ ALL nego u kroničnoj fazi KML (CP-KML). Kompletnu krvnu sliku treba kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja te zatim jednom mjesečno ili kada je klinički indicirano. Mijelosupresija je obično reverzibilna i najčešće prolazi nakon privremenog prestanka primjene lijeka Iclusig ili nakon smanjenja doze (vidjeti dio 4.2).

Vaskularna okluzija

U bolesnika liječenih Iclusigom javile su se arterijske i venske tromboze i okluzije, uključujući i infarkt miokarda sa smrtnom posljedicom, moždani udar, stenozu velikih arterija u mozgu, tešku perifernu vaskularnu bolest, te potrebu za hitnim postupkom revaskularizacije. Ti su se štetni događaji javili u bolesnika sa i bez kardiovaskularnih čimbenika rizika, uključujući bolesnike u dobi od 50 godina ili mlade. Štetni događaji vaskularne okluzije bivali su češći s porastom godina i u bolesnika s prethodnom anamnezom ishemije, hipertenzije, dijabetesa, ili hiperlipidemije.

Rizik od događaja vaskularne okluzije je vjerojatno povezan s dozom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

U ispitivanju faze 2, nuspojave arterijske i venske okluzije javile su se u 23% bolesnika (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem). Neki su bolesnici imali više od 1 vrste događaja. Nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 9,6%, 7,3%, odnosno 6,9% bolesnika liječenih Iclusigom. Nuspojave venske okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 5,0 % bolesnika.

U ispitivanju faze 2, ozbiljne nuspojave arterijske i venske okluzije javile su se u 18% bolesnika (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem). Ozbiljne nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 6,7%, 5,6%, odnosno 5,1 % bolesnika liječenih Iclusigom. Ozbiljne nuspojave venske okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 4,5% bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Iclusig se ne smije koristiti u bolesnika s anamnezom infarkta miokarda, prethodne revaskularizacije ili moždanog udara, osim ako potencijalna korist ne nadjačava potencijalni rizik (vidjeti dio 4.2 i 4.8). Za takve bolesnike treba također razmotriti alternativne načine liječenja prije početka liječenja ponatinibom.

Prije početka liječenja ponatinibom, mora se ocijeniti kardiovaskularno stanje bolesnika, uključujući povijest bolesti i fizikalni pregled, a kardiovaskularni čimbenici rizika moraju se aktivno zbrinuti. Tijekom liječenja ponatinibom kardiovaskularno stanje se mora nastaviti pratiti i optimizirati medicinsko i suportivno liječenje za stanja koja doprinose kardiovaskularnom riziku.

Mora se provoditi praćenje na prisutnost tromboembolije i vaskularne okluzije, a u slučaju vaskularne okluzije liječenje Iclusigom se mora odmah prekinuti. Odluka za ponovno uvođenje terapije Iclusigom mora biti vođena razmatranjem omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Hipertenzija može doprinijeti riziku za arterijski trombotski događaj. Tijekom liječenja Iclusigom krvni tlak se mora pratiti i liječiti pri svakoj posjeti klinici, a hipertenzija se mora liječenjem dovesti do normale. Liječenje Iclusigom se mora privremeno prekinuti ako se hipertenzija ne kontrolira lijekovima (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika liječenih Iclusigom javila se hipertenzija izazvana liječenjem. Za hipertenziju povezanu sa zbunjenošću, glavoboljom, boli u prsima ili nedostatkom zraka bolesnicima može biti potrebna hitna klinička intervencija.

Kongestivno zatajenje srca

Smrtonosno i ozbiljno zatajenje srca ili disfunkcija lijeve klijetke javili su se u bolesnika liječenih Iclusigom, uključujući i događaje povezane s ranijim događajima vaskularne okluzije. Pratite bolesnike zbog otkrivanja znakova i simptoma koji ukazuju na zatajenje srca i liječite ih sukladno kliničkoj indikaciji, uključujući i prekid davanja Iclusiga. Razmotrite prekid davanja ponatiniba u bolesnika kod kojih se razvije ozbiljno zatajenje srca (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Pankreatitis i serumski lipaza

Liječenje lijekom Iclusig je povezano s pankreatitisom. Učestalost pankreatitisa je veća u prva 2 mjeseca liječenja. Serumsku lipazu treba kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca, a zatim periodično. Možda će biti potrebno prekinuti liječenje ili smanjiti dozu. Ako je povišenje lipaza praćeno s abdominalnim simptomima, liječenje lijekom Iclusig se mora obustaviti, a bolesnika dodatno dijagnostički obraditi zbog suspektnog pankreatitisa (vidjeti dio 4.2). Potreban je oprez kod bolesnika s anamnezom pankreatitisa ili zlouporabe alkohola. Bolesnike s teškom hipertrigliceridemijom treba odgovarajuće liječiti kako bi se smanjio rizik od pankreatitisa.

Abnormalna jetrena funkcija

Iclusig može uzrokovati porast vrijednosti ALT-a, AST-a, bilirubina i alkalne fosfataze. Potrebne su kontrole jetrene funkcije prije uvođenja liječenja i povremeno praćenje, kako je klinički indicirano.

Hemoragija

U bolesnika liječenih Iclusigom zabilježeni su ozbiljni događaji krvarenja i hemoragije, uključujući i smrtne slučajeve. Incidencija događaja ozbiljnog krvarenja bila je viša u bolesnika s AP-KML, BP-KML, i Ph+ ALL. Cerebralna hemoragija i gastrointestinalna hemoragija bile su najčešće prijavljeni događaji ozbiljnog krvarenja. Većina događaja hemoragije, ali ne svi, javila se u bolesnika s trombocitopenijom stupnja 3/4. Prekinite davanje Iclusiga kod ozbiljne ili teške hemoragije i načinite procjenu.

Interakcije lijekova

Potreban je oprez s istovremenom primjenom lijeka Iclusig i umjerenih i jakih inhibitora CYP3A te umjerenih i jakih induktora CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Istovremenoj primjeni ponatiniba sa lijekovima protiv zgrušavanja treba pristupiti oprezno u bolesnika kod kojih je moguć rizik od događaja krvarenja (vidjeti "Mijelosupresija" i "Hemoragija"). Formalna ispitivanja ponatiniba s lijekovima protiv zgrušavanja nisu provedena.

Produljenje QT intervala

Utjecaj lijeka Iclusig na produljenje QT intervala ispitano je u 39 bolesnika s leukemijom te nije uočeno značajno produljenje QT intervala (vidjeti dio 5.1). Nisu provedena dodatna ispitivanja utjecaja Iclusiga na QT interval; stoga se klinički značajan učinak na QT interval ne može isključiti.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig bolesnicima s klirensom kreatinina < 50 ml/min ili bolesnicima u terminalnoj fazi bubrežnog zatajenja (vidjeti dio 4.2).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze,

nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Tvari koje mogu povećati serumske koncentracije ponatiniba

Inhibitori CYP3A

Ponatinib se metabolizira putem CYP3A4.

Istovremena peroralna primjena 15 mg lijeka Iclusig s ketokonazolom (400 mg dnevno), snažnim CYP3A inhibitorom uzrokovala je skromni porast u sistemskoj izloženosti ponatinibu s vrijednostima $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} ponatiniba koje su bile za 78% odnosno 47% više od onih uočenih kad se ponatinib primjenjivao sam.

Treba biti oprezan i razmotriti smanjenje početne doze lijeka Iclusig na 30 mg kod istovremene primjene s jakim inhibitorima CYP3A kao što su klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol i sok grejpfruta.

Tvari koje mogu smanjiti serumske koncentracije ponatiniba

Induktori CYP3A

Istovremena primjena jednokratne doze lijeka Iclusig od 45 mg s rifampicinom (600 mg dnevno), snažnim CYP3A induktorom, u 19 zdravih dobrovoljaca, uzrokovala je sniženje $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} ponatiniba za 62% odnosno 42% u usporedbi s onima kad se ponatinib primjenjivao sam.

Istovremenu primjenu snažnih CYP3A4 induktora kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin, i gospina trava s ponatinibom treba izbjegavati, te potražiti alternative CYP3A4 induktoru, osim ako su koristi veće od mogućeg rizika smanjene izloženosti ponatinibu.

Tvari čija se koncentracija u serumu mijenja pod utjecajem ponatiniba

Supstrati transportera

U *in vitro* uvjetima ponatinib djeluje kao inhibitor P-gp i BCRP. Stoga ponatinib može smanjiti plazmatske koncentracije istovremeno primijenjenih supstrata P-gp (poput digoksina, dabigatrana, kolhicina, pravastatina) ili BCRP (poput metotreksata, rosuvastatina, sulfasalazina) i može povećati njihov terapijski učinak i nuspojave. Preporučuje se pomno praćenje bolesnika koji uz ponatinib primaju i navedene lijekove.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi koje se liječe lijekom Iclusig treba savjetovati da ne zatrudne, a muškarcima koji se liječe lijekom Iclusiga također treba savjetovati da ne začnu dijete tijekom liječenja. Za vrijeme liječenja potrebno je koristiti učinkovite metode kontracepcije. Nije poznato utječe li ponatinib na učinkovitost sistemskih hormonalnih kontraceptiva. Potrebno je koristiti alternativne ili dodatne metode kontracepcije.

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni Iclusiga u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Iclusig se ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće osim ako to nije neophodno. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnica mora biti obaviještena o potencijalnoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Iclusig u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamski i toksikološki podaci ne mogu isključiti mogućnost izlučivanja u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Iclusig.

Plodnost

Učinak lijeka Iclusig na plodnost muškaraca i žena nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iclusig ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave poput letargije, omaglice i zamagljenog vida povezane su s lijekom Iclusig. Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave navedene u ovom poglavlju opisane su u otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju na jednoj skupini u kojem je sudjelovalo 449 bolesnika s KML i Ph+ ALL rezistentnih ili intolerantnih na prethodno liječenje TKI uključujući i bolesnike s mutacijom BCR-ABL T3151. Svi bolesnici primali su 45 mg lijeka Iclusig jednom dnevno. Prilagodbe doze na 30 mg jednom dnevno ili 15 mg jednom dnevno bile su dozvoljene u slučaju toksičnosti. U vrijeme podnošenja izvješća svi uključeni bolesnici bili su praćeni tijekom najmanje 27 mjeseci. Medijan trajanja liječenja bio je 866 dana za bolesnike u kroničnoj fazi (CP-KML), 590 dana za bolesnike u ubrzanoj fazi (AP-KML) i 86 dana za bolesnike u blastičnoj fazi (BP-KML) /Ph+ ALL. Medijan intenziteta doze iznosio je 36 mg ili 80% od očekivane doze od 45 mg.

Najčešće ozbiljne nuspojave (>1%) (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) bile su pankreatitis (5,6%), pireksija (4,2%), bol u abdomenu (4,0%), infarkt miokarda (3,6%), fibrilacija atriya (3,3%), anemija (3,3%), smanjenje broja trombocita (3,1%), febrilna neutropenija (2,9%), zatajenje srca (2,0%), porast lipaze (1,8%), dispneja (1,6%), proljev (1,6%), smanjenje broja neutrofila (1,3%), pancitopenija (1,3%) i efuzija perikarda (1,3%).

Ozbiljne nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 6,7%, 5,6%, odnosno 5,1% bolesnika liječenih Iclusigom. Ozbiljne nuspojave venske okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 4,5% bolesnika.

Ukupno gledano najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bile su pad broja trombocita, osip, suha koža i bol u abdomenu.

Nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 9,6%, 7,3%, odnosno 6,9% bolesnika liječenih Iclusigom. Nuspojave venske okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 5,0% bolesnika. U ispitivanju faze 2, nuspojave arterijske i venske okluzije javile su se u ukupno 23% bolesnika liječenih Iclusigom, s ozbiljnim nuspojavama koje su se javile u 18% bolesnika. Neki su bolesnici imali više od jedne vrste događaja.

Stope nuspojava povezanih s liječenjem koje su rezultirale u prekidu liječenja iznosile su 14% u CP-KML, a 7% u AP-KML te 4% u BP-KML/Ph+ALL.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene kod svih KML i Ph+ ALL bolesnika prikazane su u Tablici 3. Kategorije učestalosti su vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3 Nuspojave uočene u KML i Ph+ ALL bolesnika – učestalost prijavljena prema incidenciji događaja izazvanih liječenjem

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo često	infekcije gornjeg dišnog sustava
	Često	pneumonija, sepsa, folikulitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	anemija, smanjenje broja trombocita, smanjenje broja neutrofila
	Često	pancitopenija, febrilna neutropenija, smanjen broj leukocita
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	smanjen apetit
	Često	dehidracija, retencija tekućine, hipokalcijemija, hiperglikemija, hiperuricemija, hipofosfatemija, hipertrigliceridemija, hipokalijemija, smanjenje tjelesne težine
	Manje često	sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja, omaglica
	Često	cerebrovaskularni incident, moždani infarkt, periferna neuropatija, letargija, migrena, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, tranzitorna ishemijska ataka
	Manje često	stenoz cerebralne arterije
Poremećaji oka	Često	zamagljen vid, suhe oči, periorbitalni edem, edem ocnog kapka
	Manje često	tromboza vene mrežnice, okluzija vene mrežnice, okluzija arterije mrežnice, smetnje vida
Srčani poremećaji	Često	zatajenje srca, infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, bolest koronarnih arterija, angina pectoris, efuzija perikarda, fibrilacija atrija, smanjena ejakcijska frakcija
	Manje često	ishemija miokarda, akutni koronarni sindrom, srčana nelagoda, ishemijska kardiomiopatija, spazam koronarne arterije, disfunkcija lijeve klijetke, undulacija atrija
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	hipertenzija
	Često	periferna okluzivna arterijska bolest, periferna ishemija, stenoz perifernih arterija, intermitentna klaudikacija, duboka venska tromboza, navale vrućine, naleti crvenila
	Manje često	slaba periferna cirkulacija, infarkt slezene, venska embolija, venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Vrlo često	dispneja, kašalj
	Često	plućna embolija, pleuralni izljev, epistaksa, disfonija, plućna hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	bol u abdomenu, proljev, povraćanje, konstipacija, mučnina, povišena lipaza
	Često	pankreatitis, povišena amilaza u krvi, gastroezofagealna refluksna bolest, stomatitis, dispepsija, distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, suha usta
	Manje često	krvarenje u želucu

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza
	Često	povišen bilirubin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamyl transferaza
	Manje često	hepatoksičnost, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	osip, suha koža
	Često	pruritički osip, ekfolijativni osip, eritem, alopecija, pruritus, ekfolijacija kože, noćno znojenje, hiperhidroza, petehije, ekhimoze, bolna koža, ekfolijativni dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Vrlo često	bol u kostima, artralgijske, mijalgije, bol u udovima, bol u leđima, spazmi mišića
	Često	muskuloskeletalna bol, bol u vratu, muskuloskeletalna bol u prsištu
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	umor, astenija, periferni edem, pireksija, bol
	Često	zimica, bolest nalik influenci, nekardijalna bol u prsištu, masa, edem lica

Opis odabranih nuspojava

Vaskularna okluzija (vidjeti dio 4.2 i 4.4)

U bolesnika liječenih Iclusigom javila se ozbiljna vaskularna okluzija, uključujući kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne događaje, te venske trombotske događaje. Ti su se štetni događaji javili u bolesnika s i bez kardiovaskularnih čimbenika rizika, uključujući bolesnike u dobi od 50 godina ili mlade. Štetni događaji vaskularne okluzije bivali su češći s porastom godina i u bolesnika s prethodnom anamnezom ishemije, hipertenzije, dijabetesa, ili hiperlipidemije.

Mijelosupresija

Mijelosupresija je često prijavljena u svim populacijama bolesnika. Učestalost stupnja 3 ili 4 trombocitopenije, neutropenije i anemije bila je viša u bolesnika s AP-KML i BP-KML/Ph+ ALL nego u bolesnika s CP-KML (vidjeti tablicu 4). Mijelosupresija je opisana i kod bolesnika koji su na početku liječenja imali uredne laboratorijske nalaze kao i kod bolesnika s već postojećim patološkim laboratorijskim nalazima.

Prekidi terapije zbog mijelosupresije nisu bili česti (trombocitopenija 4,5%, neutropenija i anemija <1% svaka).

Tablica 4 Incidencija klinički značajnih laboratorijskih abnormalnosti stupnja ¼* u ≥2% bolesnika u bilo kojoj skupini bolesti

Laboratorijski test	Svi bolesnici (N=449) (%)	CP-KML (N=270) (%)	AP-KML (N=85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Hematologija				
Trombocitopenija (snižen broj trombocita)	40	35	49	46
Neutropenija (smanjeni ABN)	34	23	52	52
Leukopenija (snižen broj Lkc)	25	12	37	53
Anemija (snižen Hgb)	20	8	31	46
Limfopenija	17	10	25	28
Biokemija				
Povišena lipaza	13	12	13	14
Snižen fosfor	9	9	12	9
Povišena glukoza	7	7	12	1
Povišena ALT	6	4	8	7
Snižen natrij	5	5	6	2
Povišena AST	4	3	6	3
Povišen kalij	2	2	1	3
Povišena alkalna fosfataza	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Snižen kalij	2	<1	5	2
Povišena amilaza	3	3	2	3
Snižen kalcij	1	<1	2	1
ALT=alanin aminotransferaza, ABN=apsolutni broj neutrofila, AST=aspartat aminotransferaza, Hgb=hemoglobin, Lkc= leukociti. *prema Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave Nacionalnog instituta za karcinome, verzija 4.0.				

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su izolirani slučajevi nenamjernog predoziranja lijekom Iclusig u kliničkim ispitivanjima. Pojedinačne doze od 165 mg i procijenjena doza od 540 mg u dva bolesnika nisu uzrokovale bilo kakve klinički značajne nuspojave. Višestruke doze od 90 mg dnevno tijekom 12 dana rezultirale su pneumonijom, sistemnim upalnim odgovorom organizma, fibrilacijom atrijske i asimptomatskom, umjerenom efuzijom perikarda. Nakon prekida liječenja došlo je do povlačenja opisanih štetnih događaja te je nastavljeno liječenje lijekom Iclusig 45 mg, jednom dnevno. U slučaju predoziranja lijekom Iclusig bolesnike treba nadzirati i primijeniti odgovarajuće potporne mjere liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastična tvar, inhibitor protein kinaze, ATK oznaka: L01XE24

Ponatinib je snažni opći BCR-ABL inhibitor. Zahvaljujući strukturi koja uključuje i trostruku vezu između atoma ugljika ponatinib ima visoki afinitet vezivanja za divlji tip BCR-ABL i mutirane ABL kinaze. Ponatinib inhibira aktivnost tirozin kinaze ABL I T315I mutanta ABL s vrijednostima IC₅₀ od

0,4 odnosno 2,0 nM. U kulturama stanica ponatinib je nadvladao rezistenciju na imatinib, dasatinib i nilotinib posredovanu mutacijama u domeni BCR-ABL kinaze. U pretkliničkim ispitivanjima mutagenosti, 40 nM je određeno kao koncentracija ponatiniba koja je dovoljna za inhibiciju više od 50% vijabilnosti stanica koje eksprimiraju sve testirane mutacije BCR-ABL (uključujući T315I) i potiskivanje nadiranja mutantskih klonova. U ubrzanom testu mutagenosti provedenom na stanicama nisu uočene BCR-ABL mutacije koje bi prouzrokovale rezistenciju na 40 nM ponatiniba.

Ponatinib je izazvao smanjenje tumora i produljeno preživljavanje miševa s T315I BCR-ABL mutacijom ili bez nje.

Pri dozama od 30 mg ili većim u stanju dinamičke ravnoteže koncentracija ponatiniba obično prelazi 21 ng/ml (40 nM). Pri dozama od 15 mg ili većim, 32 od 34 bolesnika (94%) pokazala su redukciju od $\geq 50\%$ fosforilacije CRKL, biomarkera za inhibiciju BCR-ABL u mononuklearnim stanicama periferne krvi.

Ponatinib inhibira aktivnost drugih klinički značajnih kinaza s vrijednostima IC_{50} ispod 20 nM i dokazano smanjuje aktivnost RET, FLT3 i KIT te članova obitelji kinaza FGFR, PDGFR i VEGFR.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Sigurnost i djelotvornost primjene ponatiniba u bolesnika s KML i Ph+ALL koji su bili rezistentni ili intolerantni na prethodna liječenja inhibitorima tirozin kinaze (TKI) procijenjeni su u otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom bolesnika. Svi bolesnici primili su 45 mg lijeka Iclusig jednom dnevno s mogućnosti smanjenja doze i prekida doze, a potom ponovni nastavak doziranja i povišenje doze. Bolesnici su dodijeljeni u jednu od 6 kohorti na temelju faze bolesti (KML-kronična faza; KML-ubrzan faza; ili KML-blastična kriza/Ph+ ALL), rezistencija ili intolerancija (R/I) na dasatinib ili nilotinib i na prisutnost mutacije T315I. Ispitivanje je u tijeku.

Rezistencija bolesnika u kroničnoj fazi KML definirana je izostankom postizanja potpunog hematološkog odgovora (do 3 mjeseca), manjeg citogenetičkog odgovora (do 6 mjeseci) ili većeg citogenetičkog odgovora (do 12 mjeseci) za vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom. Bolesnici u kroničnoj fazi KML koji nisu odgovorili na liječenje ili su razvili mutacije u domeni BCR-ABL kinaze u odsutnosti potpunog citogenetičkog odgovora ili progresije bolesti u ubranu ili blastičnu fazu u bilo koje vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom također se smatraju rezistentnim.

Rezistencija bolesnika u ubrzanom fazi KML i blastičnoj fazi KML/Ph+ALL definirana je kao neuspjeh u postizanju bilo glavnog hematološkog odgovora (bolesnici u ubrzanom fazi KML do 3 mjeseca, u blastičnoj fazi KML/Ph+ALL do 1 mjesec), ili kao gubitak glavnog hematološkog odgovora (bilo kada) ili razvoj mutacija u domeni BCR-ABL kinaze u odsutnosti glavnog hematološkog odgovora za vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom.

Intolerancija se definira kao prekid liječenja dasatinibom ili nilotinibom zbog toksičnosti unatoč optimalnom liječenju u odsutnosti potpunog citogenetičkog odgovora za bolesnike u kroničnoj fazi ili glavnog hematološkog odgovora za bolesnike u ubrzanom fazi, blastičnoj fazi ili s ALL.

Primarni ishod za bolesnike u kroničnoj fazi KML bio je značajni citogenetički odgovor (MCyR, engl. major cytogenetic response) koji je uključivao kompletni i parcijalni citogenetički odgovor (CCyR i PCyR, engl. complete and partial cytogenetic responses). Sekundarni ishodi za bolesnike u kroničnoj fazi KML bili su kompletni hematološki odgovor i veliki molekularni odgovor (MMR, engl. major molecular response).

Primarni ishod za bolesnike u ubrzanom fazi KML i blastičnoj fazi KML/Ph+ALL bio je značajan hematološki odgovor (MaHR) definiran bilo kao kompletni hematološki odgovor (CHR, engl. complete haematological response) ili nema dokaza leukemije. Sekundarni ishodi za bolesnike u ubrzanom fazi KML i blastičnoj fazi KML/Ph+ ALL bili su MCyR i MMR.

Za sve bolesnike dodatni sekundarni ishod djelotvornosti uključivao je: potvrđeni MCyR, vrijeme do odgovora, trajanje odgovora, preživljenje bez napredovanja i ukupno preživljavanje.

Ispitivanje je uključivalo 449 bolesnika od kojih su 444 bili podobni za analizu: 267 bolesnika u kroničnoj fazi KML (R/I kohorta: n=203, T315I kohorta: N=64) 83 bolesnika u ubrzanom fazi KML (R/I kohorta: n=65, T315I kohorta: n=18), 62 u blastičnoj fazi KML (R/I kohorta: n=38, T315I

kohorta: n=24), i 32 bolesnika s Ph+ ALL (R/I kohorta: n=10, T315I kohorta: n=22). Prethodni MCyR ili bolji (MCyR, MMR ili CMR) odgovor na dasatinib ili nilotinib postignut je samo u 26% bolesnika u kroničnoj fazi KML, a prethodni MaHR ili bolji (MaHR, MCyR, MMR ili CMR) postignut je samo u 21% odnosno u 24% bolesnika u ubrzanoj fazi KML odnosno blastičnoj fazi KML/Ph+ ALL. Početne demografske karakteristike opisane su u Tablici 5 u nastavku.

Tablica 5 Demografske karakteristike te karakteristike bolesti

Karakteristike bolesnika kod ulaska u ispitivanje	Ukupna populacija u ispitivanju sigurnosti N=449
Dob	
Medijan, godine (raspon)	59 (18 - 94)
Spol, n(%)	
Muškarci	238 (53%)
Rasa, n(%)	
Azijati	59 (13%)
Crnci/Afroamerikanci	25 (6%)
Bjelci	352 (78%)
Drugi	13 (3%)
ECOG funkcionalni status, n (%)	
ECOG=0 ili 1	414 (92%)
Povijest bolesti	
Medijan vremena od postavljanja dijagnoze do prve doze, godine (raspon)	6,09 (0,33 - 28,47)
Rezistentni na prethodnu TKI terapiju*, n(%)	374 (88%)
Prethodna TKI terapija- broj režima, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
BCR-ABL mutacija otkrivena pri ulasku u ispitivanje, n (%)	
Nema	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* od 427 bolesnika koji su prijavili prethodnu TKI terapiju dasatinibom ili nilotinibom	

Ukupno je 55% bolesnika imalo jednu ili više mutacija u domeni BCR-ABL kinaze pri uključivanju u ispitivanje. Najčešće mutacije su: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) i E359V (4%). U 67% bolesnika u kroničnoj fazi KML u kohorti R/I nisu uočene mutacije prilikom uključivanja.

Rezultati djelotvornosti sažeti su u Tablici 6, Tablici 7 i Tablici 8.

Tablica 6 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su rezistentni ili intolerantni

	Ukupno (N=267)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=203)	T315I kohorta (N=64)
Citogenetički odgovor			
Značajni (MCyR) ^a % (95% CI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Kompletni (CCyR) % (95% CI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
Značajni molekularni odgovor^b % (95% CI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
<p>^a Primarni ishod za kohorte u kroničnoj fazi KML bio je MCyR, koji kombinira i kompletne (stanice Ph+ ne mogu se uočiti) i parcijalne (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetičke odgovore.</p> <p>^b Mjereno u perifernoj krvi. Definiran kao omjer $\leq 0,1\%$ BCR-ABL na ABL prijepise na međunarodnoj ljestvici (IS) (primjerice, $\leq 0,1\%$ BCR-ABL^{IS}; bolesnici moraju imati prijepis b2a2/b3a2 (p210)), u perifernoj krvi mjereno kvantitativno pomoću reakcije lančane polimeraze (qRT PCR).</p>			

Bolesnici u kroničnoj fazi KML koji su prethodno primali manje TKI terapija postigli su bolji citogenetičke, hematološke i molekularne odgovore. Od bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su prethodno liječeni s jednim, dva ili tri TKI, 81% (13/16), 61% (65/105) odnosno s 46% (66/143) postigli su MCyR dok su se liječili lijekom Iclusig.

Od ukupnog broja bolesnika u kroničnoj fazi KML bez mutacija prilikom uključivanja, 46% (63/136) postiglo je MCyR.

Za svaku mutaciju BCR-ABL mutaciju uočenu na početku istraživanja u više od jednog bolesnika u kroničnoj fazi KML, MCyR je postignut nakon liječenja lijekom Iclusig.

Za bolesnike u kroničnoj fazi KML koji su postigli MCyR medijan vremena do postizanja MCyR iznosio je 84 dana (raspon: 49 do 334 dana), a u bolesnika koji su postigli MMR medijan vremena do postizanja MMR iznosio je 167 dana (raspon: 55 do 421 dana). U vrijeme podnošenja ažuriranog izvješća s praćenjem svih uključenih bolesnika tijekom najmanje 27 mjeseci, medijan trajanja MCyR i MMR još nije bio dosegnut. Temeljem Kaplan-Meierovih analiza predviđa se da će 87% (95% CI: [78%-92%]) bolesnika u kroničnoj fazi KML (medijan trajanja liječenja: 866 dana) koji su postigli MCyR i 66% (95% CI: [55%- 75%]) bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su postigli MMR održati postignuti odgovor nakon 24 mjeseca.

Tablica 7 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika u uznapređevaloj fazi KML koji su rezistentni ili ne podnose lijek

	Ubrzana faza KML			Blastična faza KML		
	Ukupno (N=83)	Rezistentan ili intolerantan		Ukupno (N=62)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=65)	T315I kohorta (N=18)		R/I kohorta (N=38)	T315I kohorta (N=24)
Stopa hematološkog odgovora						
Značajan ^a (MaHR) % (95% CI)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26 - 74)	31% (20 – 44)	32% (18 – 49)	29% (13 – 51)
Kompletni ^b (CHR) % (95% CI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Značajan citogenetički odgovor^c % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

^a Primarni ishod za kohorte u KML-akutna faza i KML-blastična faza/Ph+ ALL bio je MaHR što kombinira kompletni hematološki odgovori i bez dokaza leukemije.
^b CHR: Leukociti ≤ GGN ustanove, ABN ≥1000/mm³, trombociti ≥100,000/mm³, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasta u koštanoj srži ≤5%, <5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofila <5% u perifernoj krvi bez zahvaćenosti organa i tkiva van koštane srži (bez hepatomegalije ili splenomegalije).
^c MCyR kombinira i kompletne (bez uočenih Ph+ stanica) i parcijalne (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetičke odgovore.

Tablica 8 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika s bolesnika s Ph+ ALL koji su rezistentni ili ne podnose lijek

	Ukupno (N=32)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=10)	T315I kohorta (N=22)
Stopa hematološkog odgovora			
Značajan ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Kompletni ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Značajan citogenetski odgovor^c % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

^a Primarni ishod za kohorte s AP-KML i BP-KML/Ph+ ALL bio je MaHR što kombinira kompletni hematološki odgovori i bez dokaza leukemije.
^b CHR: Leukociti ≤ GGN ustanove, ABN ≥1000/mm³, trombociti ≥100 000/mm³, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasta u koštanoj srži ≤5%, <5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofila <5% u perifernoj krvi bez uključenosti organa i tkiva van koštane srži (bez hepatomegalije ili splenomegalije).
^c MCyR kombinira i potpune (bez uočenih Ph+ stanica) i djelomične (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetske odgovore.

Medijan vremena do MaHR za bolesnike u ubrzanom fazi, blastičnoj fazi i Ph+ ALL bio je 21 dan (raspon: 12 do 176 dana), 29 dana (raspon: 12 do 113 dana) i 20 dana (raspon: 11 do 168 dana). U vrijeme podnošenja ažuriranog izvješća s praćenjem svih uključenih bolesnika tijekom najmanje 27 mjeseci, medijan trajanja MaHR za bolesnike s AP-KML (medijan trajanja liječenja: 590 dana), BP-KML (medijan trajanja liječenja: 89 dana), i Ph+ ALL (medijan trajanja liječenja: 81 dan) procijenjen je na 13,1 mjesec (raspon: 1,2 do 35,8+ mjeseci), 6,1 mjesec (raspon: 1,8 do 31,8+ mjeseci) i 3,3 mjeseca (raspon: 1,8 do 13,0 mjeseci).

Za sve bolesnike u ispitivanju faze 2, odnos jačina doze-sigurnost ukazao je na značajna povećanja štetnih događaja stupnja ≥ 3 (zatajenje srca, arterijska tromboza, hipertenzija, trombocitopenija, pankreatitis, neutropenija, osip, povećanje ALT, povećanje AST, povećanje lipaze, mijelosupresija) u rasponu doze od 15 do 45 mg jednom dnevno.

Analizom odnosa jačina doze-sigurnost u ispitivanju faze 2 zaključeno je da je nakon prilagodbe za kovarijable, ukupna jačina doze značajno povezana s povećanim rizikom za vaskularnu okluziju, s omjerom šansi od približno 1,6 za svako povećanje od 15 mg. Dodatno, rezultati analize podataka logističkom regresijom u bolesnika u ispitivanju faze 1, ukazuju na povezanost sistemske izloženosti (AUC) i pojave arterijskih trombotičkih događaja. Očekuje se stoga da smanjenje doze smanji rizik za događaje vaskularne okluzije, međutim, analiza ukazuje da je moguć prijenos učinka većih doza takav da bi trebalo nekoliko mjeseci da se smanjenje doze manifestira smanjenjem rizika. Druge kovarijable koje pokazuju statistički značajnu povezanost s pojavom događaja vaskularne okluzije u ovoj analizi su ishemija u povijesti bolesti i dob.

Smanjivanje doze u bolesnika u kroničnoj fazi KML

U ispitivanju faze 2, smanjenja doze preporučena su nakon pojave štetnih događaja; osim toga u listopadu 2013. u ovom ispitivanju uvedene su nove preporuke za prospektivno smanjenje doze za sve bolesnike u kroničnoj fazi KML bez štetnih događaja s ciljem smanjenja rizika za događaje vaskularne okluzije.

Sigurnost

U ispitivanju faze 2, 87 bolesnika u kroničnoj fazi KML postiglo je MCyR pri dozi od 45 mg, 45 bolesnika s kroničnom fazom KML postiglo je MCyR nakon smanjenja doze na 30 mg, uglavnom zbog štetnih događaja.

Događaji vaskularne okluzije javili su se u 44 od tih 132 bolesnika. Većina tih događaja javila se pri dozi s kojom su bolesnici postigli MCyR; manje događaja se javilo nakon smanjenja doze.

Tablica 9 Prvi štetni događaji vaskularne okluzije u bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su postigli MCyR pri dozi od 45 mg ili 30 mg (podatci od 7. travnja 2014.)

	Zadnja doza pri pojavi prvog štetnog događaja vaskularne okluzije		
	45 mg	30 mg	15 mg
Postignut MCyR pri 45 mg (N=87)	19	6	0
Postignut MCyR pri 30 mg (N=45)	1	13	5

Djelotvornost

Dostupni su preliminarni podatci iz ispitivanja faze 2 o održavanju odgovora (MCyR i MMR) u svih bolesnika u kroničnoj fazi KML kojima je iz bilo kojeg razloga smanjena doza. Tablica 10 pokazuje te podatke za bolesnike koji su postigli MCyR i MMR pri 45 mg; slični su podatci dostupni za bolesnike koji su postigli MCyR i MMR pri 30 mg.

Većina bolesnika kojima je smanjena doza, zadržala je odgovor (MCyR i MMR) u trajanju trenutno dostupnog praćenja. Većina bolesnika kojima je na kraju doza smanjena na 15 mg, u početku je u nekom razdoblju primala dozu smanjenu na 30 mg. Jedan udio bolesnika nije podvrgnut nikakvom smanjenju doze, na osnovu individualne procjene koristi i rizika.

Za formalnu preporuku prilagodbe doze u odsustvu štetnih događaja kao strategije minimizacije rizika potrebni su daljnji podatci o održavanju odgovora (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tablica 10 Održavanje odgovora u bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su postigli MCyR ili MMR pri dozi od 45 mg (podatci od 7. travnja 2014.)

	Postignut MCyR pri 45 mg (N=87)		Postignut MMR pri 45 mg (N=63)	
	Broj bolesnika	Održani MCyR	Broj bolesnika	Održani MMR
Bez smanjenja doze	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Smanjenje doze samo na 30 mg	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 dana smanjenje na 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 dana smanjenje na 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 dana smanjenje na 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Bilo koje smanjenje doze na 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 dana smanjenje na 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 dana smanjenje na 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 dana smanjenje na 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Antileukemična aktivnost lijeka Iclusig također je procijenjena u ispitivanju faze 1 povišenja doze koja je uključivala 65 bolesnika s KML i Ph+ALL; ispitivanje je u tijeku. Od 43 bolesnika u kroničnoj fazi KML, 31 je postigao MCyR s medijanom praćenja od 25,3 mjeseca (raspon: 1,7 da 38,4 mjeseca). U vrijeme izvještavanja 25 bolesnika u kroničnoj fazi KML bili su u MCyR (medijan trajanja MCyR nije dosegnut).

Elektrofiziologija srca

Učinak lijeka Iclusig na produljenje QT intervala procijenjen je u 39 bolesnika s leukemijom koji su primali 30 mg, 45 mg ili 60 mg lijeka Iclusig jednom dnevno. Tri uzastopna EKG snimanja su učinjena na početku liječenja i u stanju dinamičke ravnoteže. Nisu uočene kliničke promjene u prosječnom intervalu QTc (primjerice > 20 ms) od početne vrijednosti. Pored toga, farmakokinetički-farmakodinamički modeli nisu pokazali odnos izloženosti-učinka s procijenjenom prosječnom promjenom QTcF od -6,4 ms (gornji interval pouzdanosti -0,9 ms) pri C_{max} za skupinu od 60 mg.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Iclusig u djece od rođenja do manje od godine dana s KML i Ph+ALL. Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Iclusig u pedijatrijskih bolesnika od godine dana do 18 godina s KML i Ph+ALL (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ponatinib doseže vršnu koncentraciju u plazmi približno četiri sata nakon peroralne primjene. Unutar raspona klinički relevantnih doza koje su ocijenjene u bolesnika (15 mg do 60 mg) ponatinib je iskazao proporcionalne poraste doze kod C_{max} i AUC. Geometrijska sredina (CV%) C_{max} i AUC_(0-τ) izloženosti postignute za ponatinib 45 mg dnevno u stanju dinamičke ravnoteže je 77 ng/ml (50%) odnosno 1296 ng•hr/ml (48%). Izloženosti ponatinibu u plazmi (C_{max} i AUC) nakon punomasnog i

niskomasnog obroka nisu bile različite u odnosu na uvjete natašte. Iclusig se može uzeti s hranom ili bez nje. Istovremena primjena lijeka Iclusig s jakim inhibitorima izlučivanja želučane kiseline rezultirala je manjim smanjenjem C_{\max} ponatiniba bez smanjenja $AUC_{0-\infty}$.

Distribucija

Ponatinib se izrazito veže na proteine plazme (>99%) u *in vitro* uvjetima. Omjer ponatiniba u krvi i plazmi iznosio je 0,96. Istovremena primjena ibuprofena, nifedipina, propranolola, salicilatne kiseline, ili varfarina ne istiskuje ponatinib iz veze s proteinima plazme. Pri dnevnim dozama od 45 mg geometrijska sredina (CV%) prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 1101 l (94%) što govori da se ponatinib široko raspođjeljuje u ekstravaskularni prostor. *In vitro* ispitivanja ukazala su da ponatinib nije supstrat ili da je slabi supstrat i za P-gp i za protein rezistencije karcinoma dojke BCRP. Ponatinib nije supstrat za polipeptide koji transportiraju humane organske anione OATP1B1, OATP1B3 i OCT-1 i transporter organskih kationa OCT-1.

Biotransformacija

Ponatinib se metabolizira u inaktivnu karboksilnu kiselinu putem esteraza i/ili amidaza i metabolizirati putem CYP3A4 u N-desmetil metabolit koji je 4 puta manje aktivan od ponatiniba. Karboksilna kiselina i N-desmetil metabolit čine 58% odnosno 2% cirkulirajuće razine ponatiniba.

Pri terapijskim koncentracijama u serumu ponatinib nije inhibirao OATP1B1 ili OATP1B3, OCT1 ili OCT2 transportere organskih aniona OATP1B1 ili OATP1B3, transportere organskih kationa OCT1 ili OCT2, organskih aniona OAT1 ili OAT3 ili crpku za izbacivanje žučne soli (BSEP) u *in vitro* uvjetima. Stoga nisu vjerojatne kliničke interakcije lijekova koje će se javljati kao rezultat inhibicije supstrata ovih transportera ponatinibom. *In vitro* ispitivanja ukazuju da kliničke interakcije lijekova nisu vjerojatne kao rezultat inhibicije metabolizma supstrata enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ili CYP2D6 koji je posredovan ponatinibom.

In vitro ispitivanja na humanim hepatocitima ukazuju da kliničke interakcije lijekova također nisu vjerojatne kao rezultat indukcije metabolizma supstrata za CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A posredovane ponatinibom.

Eliminacija

Nakon pojedinačne i višestruke doze Iclusiga od 45 mg, terminalni poluvijek eliminacije ponatiniba iznosio je 22 sata, a stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar tjedan dana neprekidnog doziranja. Pri doziranju jednom dnevno izloženost ponatinibu u plazmi povećava se za približno 1,5 puta između prve doze i stanja dinamičke ravnoteže. Iako se izloženost ponatinibu u plazmi s kontinuiranim doziranjem povećala do razina u stanju dinamičke ravnoteže, populacijska farmakokinetička analiza predviđa ograničeni porast za prividni peroralni klirens unutar prva dva tjedna kontinuiranog doziranja, što se ne smatra klinički relevantnim. Ponatinib se uglavnom uklanja fecesom. Nakon pojedinačne doze [^{14}C]-označenog ponatiniba, približno 87% radioaktivne doze odstranjuje se fecesom, a približno 5% mokraćom. Nepromijenjeni ponatinib predstavlja 24% i manje od 1% primijenjene doze u fecesu odnosno u mokraći s preostalom doza koju sačinjavaju metaboliti.

Oštećenje funkcije bubrega

Iclusig nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Iako izlučivanje putem bubrega nije glavni put eliminacije ponatiniba, moguć utjecaj umjerenog ili teškog oštećenja bubrega na eliminaciju putem jetre nije utvrđen (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Jednokratna doza ponatiniba od 30 mg primijenjena je u bolesnika s blagim, umjerenim, ili teškim oštećenjem jetre i u zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre. C_{\max} ponatiniba bio je sličan u bolesnika s blagim oštećenjem jetre i zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre. U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre, C_{\max} i $AUC_{0-\infty}$ ponatiniba bili su sniženi, a poluvijek eliminacije ponatiniba iz plazme u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetre bio je duži, ali ne klinički značajno različit od onog u zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre.

U usporedbi sa zdravim dobrovoljacima s normalnom funkcijom jetre, nisu uočene veće razlike u farmakokinetičkim parametrima ponatiniba u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja jetre. Smanjenje početne doze lijeka Iclusig u bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebno (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Intrinzični faktori koji djeluju na farmakokinetiku ponatiniba

Nisu provedena ispitivanja za ocjenu utjecaja spola, dobi, rase i tjelesne težine na farmakokinetiku ponatiniba. Integrirana populacijska farmakokinetička analiza provedena za ponatinib upućuje na to da dob može predskazivati varijabilnost za prividni peroralni klirens ponatiniba (CL/F). Spol, rasa i tjelesna masa nisu bile predskazujuće u farmakokinetičkoj varijabilnosti ponatiniba između ispitanika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Iclusig je ocijenjen u studijama sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i fototoksičnosti.

Ponatinib nije iskazao genotoksična svojstva prilikom procjenjivanja u standardnim *in vitro* i *in vivo* sustavima.

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama ekspozicije sličnim razinama ekspozicije u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su kako je niže opisano:

Razaranje limfoidnih organa uočeno je u studijama ponovljene toksičnosti u štakora i makaki majmuna. Učinci su se pokazali reverzibilnim nakon prestanka liječenja.

Hiper/hipoplastične promjene hondrocita u hrskavičnim pločama rasta kosti uočene su u studijama ponovljene toksičnosti u štakora.

U štakora su uočene upalne promjene popraćene porastom broja neutrofila, monocita, eozinofila i fibrinogena u žlijezdama prepucija i klitorisa nakon kroničnog doziranja.

Kožne promjene u obliku krasta, hiperkeratoze ili eritema uočene su u studijama toksičnosti u makaki majmuna. Suha, luskava koža uočena je u studijama toksičnosti u štakora.

U studijama na štakorima kod doza od 5 i 10 mg/kg ponatiniba uočeni su difuzni edem rožnice s infiltracijom neutrofilnih stanica i hiperplastične promjene u epitelu leće što ukazuje na blage fototoksične reakcije.

U makaki majmuna uočeni su sistolički šumovi srca bez makroskopskih ili mikroskopskih povezanosti s pojedinim životinjama liječenih s 5 i 45 mg/kg u studiji toksičnosti pojedinačne doze i u studiji toksičnosti ponovljene doze koja je trajala 4 tjedna i uključivala doze od 1, 2,5 i 5 mg/kg. Važnost ovog nalaza za kliničku praksu nije poznat.

U četverotjednoj studiji toksičnosti ponovljene doze u makaki majmuna, uočena je folikularna atrofija štitne žlijezde praćena sniženom razinom hormona T3 i povećanom sklonosti porasta TSH.

S ponatinibom povezani mikroskopski nalazi jajnika (povećana atrezija folikula) i testisa (minimalna degeneracija spolnih stanica) u životinja liječenih s 5 mg/kg ponatiniba uočeni su u studijama toksičnosti ponovljene doze u makaki majmuna.

Ponatinib u dozama 3, 10 i 30 mg/kg proizveo je porast u stvaranju mokraće i izlučivanju elektrolita te je uzrokovao smanjenje u pražnjenju želuca u studijama sigurnosne farmakologije u štakora.

U štakora je embriofetalna toksičnost u obliku propadanja zametka nakon implantacije, smanjenje tjelesne težine fetusa i višestruke izmjene na mekom tkivu i kosturu uočene su pri dozama koje su bile

toksične za majku. Višestruke izmjene mekog tkiva i kostura fetusa također su uočene pri dozama koje nisu bile toksične za majku.

U mladih štakora, smrtnost povezana s upalnim učincima zabilježena je u životinja liječenih s 3 mg/kg/dan, a smanjenje u dobivanju na tjelesnoj težini zabilježeno je pri dozama 0,75; 1,5 i 3 mg/kg/dan tijekom faza liječenja u razdoblju prije prestanka sisanja i ranom razdoblju poslije prestanka sisanja. U ispitivanjima toksičnosti u mladih štakora ponatinib nije štetno djelovao na važne parametre razvoja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

talk
makrogol 4000
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom spremniku, radi zaštite od svjetlosti.

Boca sadrži jedan zatvoreni spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje. Spremnik držite u boci.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim zatvaračima, sadrže 60 ili 180 filmom obloženih tableta i jedan plastični spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zbrinjavanje:

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Rukovanje:

Bolesnike treba savjetovati da ne progutaju spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. srpnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Iclusig 45 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 45 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 120 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijela, bikonveksna okrugla filmom obložena tableta, promjera oko 9 mm s oznakom "AP4" utisnutom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Iclusig je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s:

- kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi bolesti koji su rezistentni na liječenje dasatinibom ili nilotinibom; koji ne podnose dasatinib ili nilotinib i za koje naknadno liječenje imatinibom nije klinički opravdano; ili koji imaju T315I mutaciju.
- akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ ALL) koji su rezistentni na dasatinib; koji ne podnose dasatinib i za koje naknadno liječenje imatinibom nije klinički opravdano; ili koji imaju T315I mutaciju.

Prije početka liječenja vidjeti dio 4.2 za ocjenu kardiovaskularnog stanja i 4.4 za situacije u kojima treba razmotriti alternativno liječenje.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba provesti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s leukemijom. Ukoliko je to klinički indicirano, mogu se primjenjivati suportivne mjere liječenja kao što su transfuzije trombocita i hematopoetskih čimbenika rasta.

Prije početka liječenja ponatinibom, mora se ocijeniti kardiovaskularno stanje bolesnika uključujući povijest bolesti i fizikalni pregled, a kardiovaskularni čimbenici rizika moraju se aktivno zbrinuti. Tijekom liječenja ponatinibom mora se nastaviti pratiti kardiovaskularno stanje i optimizirati medicinsko i suportivno liječenje za stanja koja doprinose kardiovaskularnom riziku.

Doziranje

Preporučena početna doza iznosi 45 mg ponatiniba, jednom dnevno. Za standardnu dozu od 45 mg jednom dnevno, dostupne su 45 mg filmom obložene tablete. Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik ne pokazuje znakove napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Mora se pratiti odgovor bolesnika u skladu sa standardnim kliničkim smjernicama.

Razmotrite prekid davanja ponatiniba ako se potpuni hematološki odgovor ne javi za 3 mjeseca (90 dana).

Rizik od događaja vaskularne okluzije je vjerojatno povezan s dozom. Nema dovoljno dostupnih podataka za formalnu preporuku smanjenja doze (u odsutstvu štetnih događaja) u bolesnika s kroničnom fazom KML koji su postigli veći citogenetički odgovor. Ako se razmatra smanjenje doze, u individualnoj procjeni koristi i rizika moraju se u obzir uzeti sljedeći čimbenici: kardiovaskularni rizik, nuspojave liječenja ponatinibom, vrijeme do citogenetičkog odgovora i razine BCR-ABL transkripta (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Ako se poduzme smanjenje doze, preporučuje se pomno praćenje odgovora.

Zbrinjavanje toksičnosti:

Za zbrinjavanje hematoloških i nehematoloških toksičnosti potrebno je razmotriti promjenu doze ili prekid doziranja. U slučaju teških nuspojava liječenje treba prekinuti.

Za bolesnike čije su se nuspojave povukle ili je njihova težina oslabila, Iclusig se može ponovno početi davati i može se razmotriti povećanje doze natrag na dnevnu dozu od prije nuspojave ako je to klinički opravdano.

Za dozu od 30 mg ili 15 mg jednom dnevno dostupne su filmom obložene tablete od 15 mg.

Mijelosupresija

Prilagođavanje doze zbog neutropenije ($ABN^* < 1,0 \times 10^9/l$) i trombocitopenije (trombociti $< 50 \times 10^9/l$) koje nisu povezane s leukemijom prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1 Prilagodbe doze za mijelosupresiju

ABN* $< 1,0 \times 10^9/l$ ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	Prva pojava: <ul style="list-style-type: none">• Prekinite primjenu lijeka Iclusig i nastavite s početnom dozom od 45 mg nakon oporavka ABN na $\geq 1,5 \times 10^9/l$ te trombocita na $\geq 75 \times 10^9/l$
	Druga pojava: <ul style="list-style-type: none">• Prekinite primjenu lijeka Iclusig i nastavite s dozom od 30 mg nakon oporavka ABN na $\geq 1,5 \times 10^9/l$ te trombocita na $\geq 75 \times 10^9/l$
	Treća pojava: <ul style="list-style-type: none">• Prekinite primjenu lijeka Iclusig i nastavite s dozom od 15 mg nakon oporavka ABN na $\geq 1,5 \times 10^9/l$ te trombocita na $\geq 75 \times 10^9/l$
*ABN = apsolutni broj neutrofila	

Vaskularna okluzija

U bolesnika kod kojih se sumnja na razvoj arterijskog ili venskog okluzijskog događaja, primjena Iclusig se mora odmah prekinuti. Odluka za ponovno uvođenje terapije Iclusigom mora biti vođena razmatranjem omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.4 i 4.8) nakon povlačenja štetnog događaja.

Hipertenzija može doprinijeti riziku za arterijski trombotski događaje. Liječenje Iclusigom se mora privremeno prekinuti ako se hipertenzija ne kontrolira lijekovima.

Pankreatitis

Preporučene izmjene doze u slučaju nuspojava na gušterači sažete su Tablici 2.

Tablica 2 Prilagodba doze u slučaju pankreatitisa i povišenja serumske lipaze/amilaze

Pankreatitis 2. stupnja i/ili asimptomatsko povišenje lipaze/amilaze	Nastavite s lijekom Iclusig pri istoj dozi
Samo asimptomatsko povišenje lipaze/amilaze 3. ili 4. stupnja (> 2,0 x IGGN*)	Pojava uz 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Obustaviti terapiju lijekom Iclusig i nastaviti s dozom od 30 mg nakon oporavka na ≤ stupanj 1 (< 1,5 x IGGN) Ponovna pojava uz 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Obustaviti terapiju lijekom Iclusig i nastaviti s dozom od 15 mg nakon oporavka na ≤ stupanj 1 (< 1,5 x IGGN). Ponovna pojava uz 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Razmotrite prekid liječenja Iclusigom
Pankreatitis 3. stupnja	Pojava uz 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Obustavite terapiju lijekom Iclusig i nastavite s 30 mg nakon oporavka na < stupanj 2 Ponovna pojava uz 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Obustavite terapiju lijekom Iclusig i nastavite s 15 mg nakon oporavka na < stupanj 2 Ponovna pojava uz 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Razmotrite prekid liječenja Iclusigom
Pankreatitis 4. stupnja	Prekid liječenja lijekom Iclusig
*IGGN = gornja granica normalnih vrijednosti ustanove	

Stariji bolesnici

Od 449 bolesnika u kliničkom ispitivanju lijeka Iclusig, 155 (35%) bili su u dobi od 65 godina i stariji. U usporedbi s bolesnicima mlađim od 65 godina, veća je vjerojatnost da će stariji bolesnici imati nuspojave.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje putem bubrega nije glavni put eliminacije ponatiniba. Iclusig nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici s klirensom kreatinina ≥ 50 ml/min mogu primiti Iclusig bez prilagodbe doze. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig bolesnicima s klirensom kreatinina < 50 ml/min ili s terminalnom fazom bubrežnog zatajenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u bolesnika mlađih od 18 godina još nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete treba progutati cijele. Bolesnici ne smiju drobiti ili otapati tablete. Iclusig se može uzeti s hranom ili bez nje.

Bolesnike treba savjetovati da ne progutaju spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Važne nuspojave

Mijelosupresija

Liječenje lijekom Iclusig je povezano je s teškom (Opći kriteriji toksičnosti 3. ili 4. stupnja Nacionalnog instituta za karcinome - *National Cancer Institute*) trombocitopenijom, neutropenijom i anemijom. Učestalost tih događaja veća je u bolesnika s ubrzanom fazom KML (AP-KML) ili blastičnom fazom KML (BP-KML)/Ph+ ALL nego u kroničnoj fazi KML (CP-KML). Kompletnu krvnu sliku treba kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja te zatim jednom mjesečno ili kada je klinički indicirano. Mijelosupresija je obično reverzibilna i najčešće prolazi nakon privremenog prestanka primjene lijeka Iclusig ili nakon smanjenja doze (vidjeti dio 4.2).

Vaskularna okluzija

U bolesnika liječenih Iclusigom javile su se arterijske i venske tromboze i okluzije, uključujući i infarkt miokarda sa smrtnom posljedicom, moždani udar, stenozu velikih arterija u mozgu, tešku perifernu vaskularnu bolest, te potrebu za hitnim postupkom revaskularizacije. Ti su se štetni događaji javili u bolesnika sa i bez kardiovaskularnih čimbenika rizika, uključujući bolesnike u dobi od 50 godina ili mlađe. Štetni događaji vaskularne okluzije bivali su češći s porastom godina i u bolesnika s prethodnom anamnezom ishemijske, hipertenzije, dijabetesa, ili hiperlipidemije.

Rizik od događaja vaskularne okluzije je vjerojatno povezan s dozom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

U ispitivanju faze 2, nuspojave arterijske i venske okluzije javile su se u 23% bolesnika (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem). Neki su bolesnici imali više od 1 vrste događaja. Nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 9,6%, 7,3%, odnosno 6,9% bolesnika liječenih Iclusigom. Nuspojave venske okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 5,0 % bolesnika.

U ispitivanju faze 2, ozbiljne nuspojave arterijske i venske okluzije javile su se u 18% bolesnika (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem). Ozbiljne nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 6,7%, 5,6%, odnosno 5,1 % bolesnika liječenih Iclusigom. Ozbiljne nuspojave venske okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 4,5% bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Iclusig se ne smije koristiti u bolesnika s anamnezom infarkta miokarda, prethodne revaskularizacije ili moždanog udara osim ako potencijalna korist ne nadjačava potencijalni rizik (vidjeti dio 4.2 i 4.8). Za takve bolesnike treba također razmotriti alternativne načine liječenja prije početka liječenja ponatinibom.

Prije početka liječenja ponatinibom, mora se ocijeniti kardiovaskularno stanje bolesnika, uključujući povijest bolesti i fizikalni pregled, a kardiovaskularni čimbenici rizika moraju se aktivno zbrinuti. Tijekom liječenja ponatinibom kardiovaskularno stanje se mora nastaviti pratiti i optimizirati medicinsko i suportivno liječenje za stanja koja doprinose kardiovaskularnom riziku.

Mora se provoditi praćenje na prisutnost tromboembolije i vaskularne okluzije, a u slučaju vaskularne okluzije liječenje Iclusigom se mora odmah prekinuti. Odluka za ponovno uvođenje terapije Iclusigom mora biti vođena razmatranjem omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Hipertenzija može doprinijeti riziku za arterijski trombotski događaj. Tijekom liječenja Iclusigom krvni tlak se mora pratiti i liječiti pri svakoj posjeti klinici, a hipertenzija se mora liječenjem dovesti do normale. Liječenje Iclusigom se mora privremeno prekinuti ako se hipertenzija ne kontrolira lijekovima (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika liječenih Iclusigom javila se hipertenzija izazvana liječenjem. Za hipertenziju povezanu sa zbunjenošću, glavoboljom, boli u prsima ili nedostatkom zraka bolesnicima može biti potrebna hitna klinička intervencija.

Kongestivno zatajenje srca

Smrtonosno i ozbiljno zatajenje srca ili disfunkcija lijeve klijetke javili su se u bolesnika liječenih Iclusigom, uključujući i događaje povezane s ranijim događajima vaskularne okluzije. Pratite

bolesnike zbog otkrivanja znakova i simptoma koji ukazuju na zatajenje srca i liječite ih sukladno kliničkoj indikaciji, uključujući i prekid davanja Iclusiga. Razmotrite prekid davanja ponatiniba u bolesnika kod kojih se razvije ozbiljno zatajenje srca (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Pankreatitis i serumska lipaza

Liječenje lijekom Iclusig je povezano s pankreatitisom. Učestalost pankreatitisa je veća u prva 2 mjeseca liječenja. Serumsku lipazu treba kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca a zatim periodično. Možda će biti potrebno prekinuti liječenje ili smanjiti dozu. Ako je povišenje lipaza praćeno s abdominalnim simptomima, liječenje lijekom Iclusig se mora obustaviti a bolesnika dodatno dijagnostički obraditi zbog suspektnog pankreatitisa (vidjeti dio 4.2). Potreban je oprez kod bolesnika s anamnezom pankreatitisa ili zlouporabe alkohola. Bolesnike s teškom hipertrigliceridemijom treba odgovarajuće liječiti kako bi se smanjio rizik od pankreatitisa.

Abnormalna jetrena funkcija

Iclusig može uzrokovati porast vrijednosti ALT-a, AST-a, bilirubina i alkalne fosfataze. Potrebne su kontrole jetrene funkcije prije uvođenja liječenja i povremeno praćenje kako je klinički indicirano.

Hemoragija

U bolesnika liječenih Iclusigom zabilježeni su ozbiljni događaji krvarenja i hemoragije, uključujući i smrtne slučajeve. Incidencija događaja ozbiljnog krvarenja bila je viša u bolesnika s AP-KML, BP-KML, i Ph+ ALL. Cerebralna hemoragija i gastrointestinalna hemoragija bile su najčešće prijavljeni događaji ozbiljnog krvarenja. Većina događaja hemoragije, ali ne svi, javila se u bolesnika s trombocitopenijom stupnja 3/4. Prekinite davanje Iclusiga kod ozbiljne ili teške hemoragije i načinite procjenu.

Interakcije lijekova

Potreban je oprez s istovremenom primjenom lijeka Iclusig i umjerenih i jakih inhibitora CYP3A te umjerenih i jakih induktora CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Istovremenoj primjeni ponatiniba sa lijekovima protiv zgrušavanja treba pristupiti oprezno u bolesnika kod kojih je moguć rizik od događaja krvarenja (vidjeti “Mijelosupresija” i “Hemoragija”). Formalna ispitivanja ponatiniba s lijekovima protiv zgrušavanja nisu provedena.

Produljenje QT intervala

Utjecaj lijeka Iclusig na produljenje QT intervala ispitano je u 39 bolesnika s leukemijom te nije uočeno značajno produljenje QT intervala (vidjeti dio 5.1). Nisu provedena dodatna ispitivanja utjecaja Iclusiga na QT interval; stoga se klinički značajan učinak na QT interval ne može isključiti.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig bolesnicima s klirensom kreatinina < 50 ml/min ili bolesnicima u terminalnoj fazi bubrežnog zatajenja (vidjeti dio 4.2).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Tvari koje mogu povećati serumske koncentracije ponatiniba

Inhibitori CYP3A

Ponatinib se metabolizira putem CYP3A4.

Istovremena peroralna primjena 15 mg lijeka Iclusig s ketokonazolom (400 mg dnevno), snažnim CYP3A inhibitorom uzrokovala je skromni porast u sistemske izloženosti ponatinibu s vrijednostima $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} ponatiniba koje su bile za 78% odnosno 47% više od onih uočenih kad se ponatinib primjenjivao sam.

Treba biti oprezan i razmotriti smanjenje početne doze lijeka Iclusig na 30 mg kod istovremene primjene s jakim inhibitorima CYP3A kao što su klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol i sok grejpfruta.

Tvari koje mogu smanjiti serumske koncentracije ponatiniba

Induktori CYP3A

Istovremena primjena jednokratne doze lijeka Iclusig od 45 mg s rifampicinom (600 mg dnevno), snažnim CYP3A induktorom, u 19 zdravih dobrovoljaca, uzrokovala je sniženje $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} ponatiniba za 62% odnosno 42% u usporedbi s onima kad se ponatinib primjenjivao sam.

Istovremenu primjenu snažnih CYP3A4 induktora kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin, i gospina trava s ponatinibom treba izbjegavati, te potražiti alternative CYP3A4 induktoru, osim ako su koristi veće od mogućeg rizika smanjene izloženosti ponatinibu.

Tvari čija se koncentracija u serumu mijenja pod utjecajem ponatiniba

Supstrati transportera

U *in vitro* uvjetima ponatinib djeluje kao inhibitor P-gp i BCRP. Stoga ponatinib može smanjiti plazmatske koncentracije istovremeno primijenjenih supstrata P-gp (poput digoksina, dabigatrana, kolhicina, pravastatina) ili BCRP (poput metotreksata, rosuvastatina, sulfasalazina) i može povećati njihov terapijski učinak i nuspojave. Preporučuje se pomno praćenje bolesnika koji uz ponatinib primaju i navedene lijekove.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi koje se liječe lijekom Iclusig treba savjetovati da ne zatrudne, a muškarcima koji se liječe lijekom Iclusiga također treba savjetovati da ne začnu dijete tijekom liječenja. Za vrijeme liječenja potrebno je koristiti učinkovite metode kontracepcije. Nije poznato utječe li ponatinib na učinkovitost sistemskih hormonalnih kontraceptiva. Potrebno je koristiti alternativne ili dodatne metode kontracepcije.

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni Iclusiga u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Iclusig se ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće osim ako to nije neophodno. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnica mora biti obaviještena o potencijalnoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Iclusig u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamski i toksikološki podatci ne mogu isključiti mogućnost izlučivanja u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Iclusig.

Plodnost

Učinak lijeka Iclusig na plodnost muškaraca i žena nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iclusig ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave poput letargije, omaglice i zamagljenog vida povezane su s lijekom Iclusig. Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave navedene u ovom poglavlju opisane su u otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju na jednoj skupini u kojem je sudjelovalo 449 bolesnika s KML i Ph+ ALL rezistentnih ili intolerantnih na prethodno liječenje TKI uključujući i bolesnike s mutacijom BCR-ABL T3151. Svi bolesnici primali su 45 mg lijeka Iclusig jednom dnevno. Prilagodbe doze na 30 mg jednom dnevno ili 15 mg jednom dnevno bile su dozvoljene u slučaju toksičnosti. U vrijeme podnošenja izvješća svi uključeni bolesnici bili su praćeni tijekom najmanje 27 mjeseci. Medijan trajanja liječenja bio je 866 dana za bolesnike u kroničnoj fazi (CP-KML), 590 dana za bolesnike u ubrzanoj fazi (AP-KML) i 86 dana za bolesnike u blastičnoj fazi (BP-KML) /Ph+ ALL. Medijan intenziteta doze iznosio je 36 mg ili 80% od očekivane doze od 45 mg.

Najčešće ozbiljne nuspojave (>1%) (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) bile su pankreatitis (5,6%), pireksija (4,2%), bol u abdomenu (4,0%), infarkt miokarda (3,6%), fibrilacija atrijska (3,3%), anemija (3,3%), smanjenje broja trombocita (3,1%), febrilna neutropenija (2,9%), zatajenje srca (2,0%), porast lipaze (1,8%), dispneja (1,6%), proljev (1,6%), smanjenje broja neutrofila (1,3%), pancitopenija (1,3%) i efuzija perikarda (1,3%).

Ozbiljne nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 6,7%, 5,6%, odnosno 5,1% bolesnika liječenih Iclusigom. Ozbiljne nuspojave venske okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 4,5% bolesnika.

Ukupno gledano najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bile su pad broja trombocita, osip, suha koža i bol u abdomenu.

Nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 9,6%, 7,3%, odnosno 6,9% bolesnika liječenih Iclusigom. Nuspojave venske okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 5,0% bolesnika. U ispitivanju faze 2, nuspojave arterijske i venske okluzije javile su se u ukupno 23% bolesnika liječenih Iclusigom, s ozbiljnim nuspojavama koje su se javile u 18% bolesnika. Neki su bolesnici imali više od jedne vrste događaja.

Stope nuspojava povezanih s liječenjem koje su rezultirale u prekidu liječenja iznosile su 14% u CP-KML, a 7% u AP-KML te 4% u BP-KML/Ph+ALL.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene kod svih KML i Ph+ ALL bolesnika prikazane su u Tablici 3. Kategorije učestalosti su vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3 Nuspojave uočene u KML i Ph+ ALL bolesnika – učestalost prijavljena prema incidenciji događaja izazvanih liječenjem

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo često	infekcije gornjeg dišnog sustava,
	Često	pneumonija, sepsa, folikulitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	anemija, smanjenje broja trombocita, smanjenje broja neutrofila
	Često	pancitopenija, febrilna neutropenija, smanjen broj leukocita
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	smanjen apetit
	Često	dehidracija, retencija tekućine, hipokalcijemija, hiperglikemija, hiperuricemija, hipofosfatemija, hipertrigliceridemija, hipokalijemija, smanjenje tjelesne težine
	Manje često	sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja, omaglica
	Često	cerebrovaskularni incident, moždani infarkt, periferna neuropatija, letargija, migrena, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, tranzitorna ishemijska ataka
	Manje često	stenoz cerebralne arterije
Poremećaji oka	Često	zamagljeni vid, suhe oči, periorbitalni edem, edem očnog kapka
	Manje često	tromboza vene mrežnice, okluzija vene mrežnice, okluzija arterije mrežnice, smetnje vida
Srčani poremećaji	Često	zatajenje srca, infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, bolest koronarnih arterija, angina pectoris, efuzija perikarda, fibrilacija atriya, smanjena ejekcijska frakcija
	Manje često	ishemija miokarda, akutni koronarni sindrom, srčana nelagoda, ishemijska kardiomiopatija, spazam koronarne arterije, disfunkcija lijeve klijetke, undulacija atriya
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	hipertenzija
	Često	periferna okluzivna arterijska bolest, periferna ishemija, stenoz perifernih arterija, intermitentna klaudikacija, duboka venska tromboza, navale vrućine, naleti crvenila
	Manje često	slaba periferna cirkulacija, infarkt slezene, venska embolija, venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	dispneja, kašalj
	Često	plućna embolija, pleuralni izljev, epistaksa, disfonija, plućna hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	bol u abdomenu, proljev, povraćanje, konstipacija, mučnina, povišena lipaza
	Često	pankreatitis, povišena amilaza u krvi, gastroezofagealna refluksna bolest, stomatitis, dispepsija, distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, suha usta
	Manje često	krvarenje u želucu

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza
	Često	povišen bilirubin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamyl transferaza
	Manje često	hepatoksičnost, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	osip, suha koža
	Često	pruritički osip, ekfolijativni osip, eritem, alopecija, pruritus, ekfolijacija kože, noćno znojenje, hiperhidroza, petehije, ekhimoze, bolna koža, ekfolijativni dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Vrlo često	bol u kostima, artralgijske, mijalgije, bol u udovima, bol u leđima, spazmi mišića
	Često	muskuloskeletalna bol, bol u vratu, muskuloskeletalna bol u prsištu
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	umor, astenija, periferni edem, pireksija, bol
	Često	zimica, bolest nalik influenci, nekardijalna bol u prsištu, masa, edem lica

Opis odabranih nuspojava

Vaskularna okluzija (vidjeti dio 4.2 i 4.4)

U bolesnika liječenih Iclusigom javila se ozbiljna vaskularna okluzija, uključujući kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne događaje, te venske trombotske događaje. Ti su se štetni događaji javili u bolesnika s i bez kardiovaskularnih čimbenika rizika, uključujući i bolesnike u dobi od 50 godina ili mlađe. Štetni događaji vaskularne okluzije bivali su češći s porastom godina i u bolesnika s prethodnom anamnezom ishemijske, hipertenzivne, dijabetičke, ili hiperlipidemijske.

Mijelosupresija

Mijelosupresija je često prijavljena u svim populacijama bolesnika. Učestalost stupnja 3 ili 4 trombocitopenije, neutropenije i anemije bila je viša u bolesnika s AP-KML i BP-KML/Ph+ ALL nego u bolesnika s CP-KML (vidjeti tablicu 4). Mijelosupresija je opisana i kod bolesnika koji su na početku liječenja imali uredne laboratorijske nalaze kao i kod bolesnika s već postojećim patološkim laboratorijskim nalazima.

Prekid terapije zbog mijelosupresije nisu bili česti (trombocitopenija 4,5%, neutropenija i anemija <1% svaka).

Tablica 4 Incidencija klinički značajnih laboratorijskih abnormalnosti stupnja $\frac{3}{4}$ * u $\geq 2\%$ bolesnika u bilo kojoj skupini bolesti

Laboratorijski test	Svi bolesnici (N=449) (%)	CP-KML (N=270) (%)	AP-KML (N=85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Hematologija				
Trombocitopenija (snižen broj trombocita)	40	35	49	46
Neutropenija (smanjeni ABN)	34	23	52	52
Leukopenija (snižen broj Lkc)	25	12	37	53
Anemija (snižen Hgb)	20	8	31	46
Limfopenija	17	10	25	28
Biokemija				
Povišena lipaza	13	12	13	14
Snižen fosfor	9	9	12	9
Povišena glukoza	7	7	12	1
Povišena ALT	6	4	8	7
Snižen natrij	5	5	6	2
Povišena AST	4	3	6	3
Povišen kalij	2	2	1	3
Povišena alkalna fosfataza	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Snižen kalij	2	<1	5	2
Povišena amilaza	3	3	2	3
Snižen kalcij	1	<1	2	1
ALT=alanin aminotransferaza, ABN=apsolutni broj neutrofila, AST=aspartat aminotransferaza, Hgb=hemoglobin, Lkc= leukociti. *prema Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave Nacionalnog instituta za karcinome, verzija 4.0.				

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem [nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su izolirani slučajevi nenamjernog predoziranja lijekom Iclusig u kliničkim ispitivanjima. Pojedinačne doze od 165 mg i procijenjena doza od 540 mg u dva bolesnika nisu uzrokovale bilo kakve klinički značajne nuspojave. Višestruke doze od 90 mg dnevno tijekom 12 dana rezultirale su pneumonijom, sistemnim upalnim odgovorom organizma, fibrilacijom atrijske i asimptomatskom, umjerenom efuzijom perikarda. Nakon prekida liječenja došlo je do povlačenja opisanih štetnih događaja te je nastavljeno liječenje lijekom Iclusig 45 mg, jednom dnevno. U slučaju predoziranja lijekom Iclusig bolesnike treba nadzirati i primijeniti odgovarajuće potporne mjere liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastična tvar, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01XE24

Ponatinib je snažni opći BCR-ABL inhibitor. Zahvaljujući strukturi koja uključuje i trostruku vezu između atoma ugljika ponatinib ima visoki afinitet vezivanja za divlji tip BCR-ABL i mutirane ABL

kinaze. Ponatinib inhibira aktivnost tirozin kinaze ABL I T315I mutanta ABL s vrijednostima IC_{50} od 0,4 odnosno 2,0 nM. U kulturama stanica ponatinib je nadvladao rezistenciju na imatinib, dasatinib i nilotinib posredovanu mutacijama u domeni BCR-ABL kinaze. U pretkliničkim ispitivanjima mutagenosti, 40 nM je određeno kao koncentracija ponatiniba koja je dovoljna za inhibiciju više od 50% vijabilnosti stanica koje eksprimiraju sve testirane mutacije BCR-ABL (uključujući T315I) i potiskivanje nadiranja mutantskih klonova. U ubrzanom testu mutagenosti provedenom na stanicama nisu uočene BCR-ABL mutacije koje bi prouzrokovale rezistenciju na 40 nM ponatiniba.

Ponatinib je izazvao smanjenje tumora i produljeno preživljavanje miševa s T315I BCR-ABL mutacijom ili bez nje.

Pri dozama od 30 mg ili većim u stanju dinamičke ravnoteže koncentracija ponatiniba obično prelazi 21 ng/ml (40 nM). Pri dozama od 15 mg ili većim, 32 od 34 bolesnika (94%) pokazala su redukciju od $\geq 50\%$ fosforilacije CRKL, biomarkera za inhibiciju BCR-ABL u mononuklearnim stanicama periferne krvi.

Ponatinib inhibira aktivnost drugih klinički značajnih kinaza s vrijednostima IC_{50} ispod 20 nM i dokazano smanjuje aktivnost RET, FLT3 i KIT te članova obitelji kinaza FGFR, PDGFR i VEGFR.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Sigurnost i djelotvornost primjene ponatiniba u bolesnika s KML i Ph+ALL koji su bili rezistentni ili intolerantni na prethodna liječenja inhibitorima tirozin kinaze (TKI) procijenjeni su u otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom bolesnika. Svi bolesnici primili su 45 mg lijeka Iclusig jednom dnevno s mogućnosti smanjenja doze i prekida doze, a potom ponovni nastavak doziranja i povišenje doze. Bolesnici su dodijeljeni u jednu od 6 kohorti na temelju faze bolesti (KML-kronična faza; KML-ubrzan faza; ili KML-blastična kriza/Ph+ ALL), rezistencija ili intolerancija (R/I) na dasatinib ili nilotinib i na prisutnost mutacije T315I. Ispitivanje je u tijeku.

Rezistencija bolesnika u kroničnoj fazi KML definirana je izostankom postizanja potpunog hematološkog odgovora (do 3 mjeseca), manjeg citogenetičkog odgovora (do 6 mjeseci) ili većeg citogenetičkog odgovora (do 12 mjeseci) za vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom. Bolesnici u kroničnoj fazi KML koji nisu odgovorili na liječenje ili su razvili mutacije u domeni BCR-ABL kinaze u odsutnosti potpunog citogenetičkog odgovora ili progresije bolesti u ubranu ili blastičnu fazu u bilo koje vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom također se smatraju rezistentnim.

Rezistencija bolesnika u ubrzanom fazi KML i blastičnoj fazi KML/Ph+ALL definirana je kao neuspjeh u postizanju bilo glavnog hematološkog odgovora (bolesnici u ubrzanom fazi KML do 3 mjeseca, u blastičnoj fazi KML/Ph+ALL do 1 mjesec), ili kao gubitak glavnog hematološkog odgovora (bilo kada) ili razvoj mutacija u domeni BCR-ABL kinaze u odsutnosti glavnog hematološkog odgovora za vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom.

Intolerancija se definira kao prekid liječenja dasatinibom ili nilotinibom zbog toksičnosti unatoč optimalnom liječenju u odsutnosti potpunog citogenetičkog odgovora za bolesnike u kroničnoj fazi ili glavnog hematološkog odgovora za bolesnike u ubrzanom fazi, blastičnoj fazi ili s ALL.

Primarni ishod za bolesnike u kroničnoj fazi KML bio je značajni citogenetički odgovor (MCyR, engl. major cytogenetic response) koji je uključivao kompletni i parcijalni citogenetički odgovor (CCyR i PCyR, engl. complete and partial cytogenetic responses). Sekundarni ishodi za bolesnike u kroničnoj fazi KML bili su kompletni hematološki odgovor i veliki molekularni odgovor (MMR, engl. major molecular response).

Primarni ishod za bolesnike u ubrzanom fazi KML i blastičnoj fazi KML/Ph+ALL bio je značajan hematološki odgovor (MaHR) definiran bilo kao kompletni hematološki odgovor (CHR, engl. complete haematological response) ili nema dokaza leukemije. Sekundarni ishodi za bolesnike u ubrzanom fazi KML i blastičnoj fazi KML/Ph+ ALL bili su MCyR i MMR.

Za sve bolesnike dodatni sekundarni ishod djelotvornosti uključivao je: potvrđeni MCyR, vrijeme do odgovora, trajanje odgovora, preživljenje bez napredovanja i ukupno preživljavanje.

Ispitivanje je uključivalo 449 bolesnika od kojih su 444 bili podobni za analizu: 267 bolesnika u kroničnoj fazi KML (R/I kohorta: n=203, T315I kohorta: N=64) 83 bolesnika u ubrzanom fazi KML

(R/I kohorta: n=65, T315I kohorta: n=18), 62 u blastičnoj fazi KML (R/I kohorta: n=38, T315I kohorta: n=24), i 32 bolesnika s Ph+ ALL (R/I kohorta: n=10, T315I kohorta: n=22). Prethodni MCyR ili bolji (MCyR, MMR ili CMR) odgovor na dasatinib ili nilotinib postignut je samo u 26% bolesnika u kroničnoj fazi KML, a prethodni MaHR ili bolji (MaHR, MCyR, MMR ili CMR) postignut je samo u 21% odnosno u 24% bolesnika u ubrzanoj fazi KML odnosno blastičnoj fazi KML/Ph+ ALL. Početne demografske karakteristike opisane su u Tablici 5 u nastavku.

Tablica 5 Demografske karakteristike te karakteristike bolesti

Karakteristike bolesnika kod ulaska u ispitivanje	Ukupna populacija u ispitivanju sigurnosti N=449
Dob	
Medijan, godine (raspon)	59 (18 - 94)
Spol, n(%)	
Muškarci	238 (53%)
Rasa, n(%)	
Azijati	59 (13%)
Crnci/Afroamerikanci	25 (6%)
Bjelci	352 (78%)
Drugi	13 (3%)
ECOG funkcionalni status, n (%)	
ECOG=0 ili 1	414 (92%)
Povijest bolesti	
Medijan vremena od postavljanja dijagnoze do prve doze, godine (raspon)	6,09 (0,33 – 28,47)
Rezistentni na prethodnu TKI terapiju*, n(%)	374 (88%)
Prethodna TKI terapija– broj režima, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
BCR-ABL mutacija otkrivena pri ulasku u ispitivanje, n (%)	
Nema	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* od 427 bolesnika koji su prijavili prethodnu TKI terapiju dasatinibom ili nilotinibom	

Ukupno je 55% bolesnika imalo jednu ili više mutacija u domeni BCR-ABL kinaze pri uključivanju u ispitivanje. Najčešće mutacije su: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) i E359V (4%). U 67% bolesnika u kroničnoj fazi KML u kohorti R/I nisu uočene mutacije prilikom uključivanja..

Rezultati djelotvornosti sažeti su u Tablici 6, Tablici 7 i Tablici 8.

Tablica 6 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su rezistentni ili intolerantni

	Ukupno (N=267)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=203)	T315I kohorta (N=64)
Citogenetički odgovor			
Značajni(MCyR) ^a % (95% CI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Kompletni (CCyR) % (95% CI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
Značajni molekularni odgovor^b % (95% CI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
<p>^a Primarni ishod za kohorte u kroničnoj fazi KML bio je MCyR, koji kombinira i kompletne (stanice Ph+ ne mogu se uočiti) i parcijalne (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetičke odgovore.</p> <p>^b Mjereno u perifernoj krvi. Definiran kao omjer $\leq 0,1\%$ BCR-ABL na ABL prijepise na međunarodnoj ljestvici (IS) (primjerice, $\leq 0,1\%$ BCR-ABL^{IS}; bolesnici moraju imati prijepis b2a2/b3a2 (p210)), u perifernoj krvi mjereno kvantitativno pomoću reakcije lančane polimeraze (qRT PCR).</p>			

Bolesnici u kroničnoj fazi KML koji su prethodno primali manje TKI terapija postigli su bolji citogenetičke, hematološke i molekularne odgovore. Od bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su prethodno liječeni s jednim, dva ili tri TKI, 81% (13/16), 61% (65/105) odnosno s 46% (66/143) postigli su MCyR dok su se liječili lijekom Iclusig.

Od ukupnog broja bolesnika u kroničnoj fazi KML bez mutacija prilikom uključivanja, 46% (63/136) postiglo je MCyR.

Za svaku mutaciju BCR-ABL mutaciju uočenu na početku istraživanja u više od jednog bolesnika u kroničnoj fazi KML, MCyR je postignut nakon liječenja lijekom Iclusig.

Za bolesnike u kroničnoj fazi KML koji su postigli MCyR medijan vremena do postizanja MCyR iznosio je 84 dana (raspon: 49 do 334 dana), a u bolesnika koji su postigli MMR medijan vremena do postizanja MMR iznosio je 167 dana (raspon: 55 do 421 dana). U vrijeme podnošenja ažuriranog izvješća s praćenjem svih uključenih bolesnika tijekom najmanje 27 mjeseci, medijan trajanja MCyR i MMR još nije bio dosegnut. Temeljem Kaplan-Meierovih analiza predviđa se da će 87% (95% CI: [78%-92%]) bolesnika u kroničnoj fazi KML (medijan trajanja liječenja: 866 dana) koji su postigli MCyR i 66% (95% CI: [55%- 75%]) bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su postigli MMR održati postignuti odgovor nakon 24 mjeseca.

Tablica 7 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML koji su rezistentni ili ne podnose lijek

	Ubrzana faza KML			Blastična faza KML		
	Ukupno (N=83)	Rezistentan ili intolerantan		Ukupno (N=62)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=65)	T315I kohorta (N=18)		R/I kohorta (N=38)	T315I kohorta (N=24)
Stopa hematološkog odgovora						
Značajan ^a (MaHR) % (95% CI)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26 - 74)	31% (20 – 44)	32% (18 – 49)	29% (13 – 51)
Kompletni ^b (CHR) % (95% CI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Značajan citogenetički odgovor^c % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a Primarni ishod za kohorte s u KML-akutna faza i KML-blastična faza/Ph+ ALL bio je MaHR što kombinira kompletni hematološki odgovori i bez dokaza leukemije. ^b CHR: Leukociti ≤ GGN ustanove, ABN ≥1000/mm ³ , trombociti ≥100,000/mm ³ , bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasta u koštanoj srži ≤5%, <5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofila <5% u perifernoj krvi bez zahvaćenosti organa i tkiva van koštane srži (bez hepatomegalije ili splenomegalije). ^c MCyR kombinira i kompletne (bez uočenih Ph+ stanica) i parcijalne (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetičke odgovore.						

Tablica 8 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika s bolesnika s Ph+ ALL koji su rezistentni ili ne podnose lijek

	Ukupno (N=32)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=10)	T315I kohorta (N=22)
Stopa hematološkog odgovora			
Značajan ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Kompletni ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Značajan citogenetski odgovor^c % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a Primarni ishod za kohorte s AP-KML i BP-KML/Ph+ ALL bio je MaHR što kombinira kompletni hematološki odgovori i bez dokaza leukemije. ^b CHR: Leukociti ≤ GGN ustanove, ABN ≥1000/mm ³ , trombociti ≥100,000/mm ³ , bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasta u koštanoj srži ≤5%, <5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofila <5% u perifernoj krvi bez uključenosti organa i tkiva van koštane srži (bez hepatomegalije ili splenomegalije). ^c MCyR kombinira i potpune (bez uočenih Ph+ stanica) i djelomične (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetske odgovore.			

Medijan vremena do MaHR za bolesnike u ubrzanom fazi, blastičnoj fazi, i Ph+ ALL bio je 21 dan (raspon: 12 do 176 dana), 29 dana (raspon: 12 do 113 dana) i 20 dana (raspon: 11 do 168 dana). U vrijeme podnošenja ažuriranog izvješća s praćenjem svih uključenih bolesnika tijekom najmanje 27

mjeseci, medijan trajanja MaHR za bolesnike s AP-KML (medijan trajanja liječenja: 590 dana), BP-KML (medijan trajanja liječenja: 89 dana), i Ph+ ALL (medijan trajanja liječenja: 81 dan) procijenjen je na 13,1 mjesec (raspon: 1,2 do 35,8+ mjeseci), 6,1 mjesec (raspon: 1,8 do 31,8+ mjeseci) i 3,3 mjeseca (raspon: 1,8 do 13,0 mjeseci).

Za sve bolesnike u ispitivanju faze 2, odnos jačina doze-sigurnost ukazao je na značajna povećanja štetnih događaja stupnja ≥ 3 (zatajenje srca, arterijska tromboza, hipertenzija, trombocitopenija, pankreatitis, neutropenija, osip, povećanje ALT, povećanje AST, povećanje lipaze, mijelosupresija) u rasponu doze od 15 do 45 mg jednom dnevno.

Analizom odnosa jačina doze-sigurnost u ispitivanju faze 2 zaključeno je da je nakon prilagodbe za kovarijable, ukupna jačina doze značajno povezana s povećanim rizikom za vaskularnu okluziju, s omjerom šansi od približno 1,6 za svako povećanje od 15 mg. Dodatno, rezultati analize podataka logističkom regresijom u bolesnika u ispitivanju faze 1, ukazuju na povezanost sistemske izloženosti (AUC) i pojave arterijskih trombotičkih događaja. Očekuje se stoga da smanjenje doze smanji rizik za događaje vaskularne okluzije, međutim, analiza ukazuje da je moguć prijenos učinka većih doza takav da bi trebalo nekoliko mjeseci da se smanjenje doze manifestira smanjenjem rizika. Druge kovarijable koje pokazuju statistički značajnu povezanost s pojavom događaja vaskularne okluzije u ovoj analizi su ishemija u povijesti bolesti i dob.

Smanjivanje doze u bolesnika u kroničnoj fazi KML

U ispitivanju faze 2, smanjenja doze preporučena su nakon pojave štetnih događaja; osim toga u listopadu 2013. u ovom ispitivanju uvedene su nove preporuke za prospektivno smanjenje doze za sve bolesnike u kroničnoj fazi KML bez štetnih događaja s ciljem smanjenja rizika za događaje vaskularne okluzije.

Sigurnost

U ispitivanju faze 2, 87 bolesnika u kroničnoj fazi KML postiglo je MCyR pri dozi od 45 mg, 45 bolesnika s kroničnom fazom KML postiglo je MCyR nakon smanjenja doze na 30 mg, uglavnom zbog štetnih događaja.

Događaji vaskularne okluzije javili su se u 44 od tih 132 bolesnika. Većina tih događaja javila se pri dozi s kojom su bolesnici postigli MCyR; manje događaja se javilo nakon smanjenja doze.

Tablica 9 Prvi štetni događaji vaskularne okluzije u bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su postigli MCyR pri dozi od 45 mg ili 30 mg (podatci od 7. travnja 2014.)

	Zadnja doza pri pojavi prvog štetnog događaja vaskularne okluzije		
	45 mg	30 mg	15 mg
Postignut MCyR pri 45 mg (N=87)	19	6	0
Postignut MCyR pri 30 mg (N=45)	1	13	5

Djelotvornost

Dostupni su preliminarni podatci iz ispitivanja faze 2 o održavanju odgovora (MCyR i MMR) u svih bolesnika u kroničnoj fazi KML kojima je iz bilo kojeg razloga smanjena doza. Tablica 10 pokazuje te podatke za bolesnike koji su postigli MCyR i MMR pri 45 mg; slični su podatci dostupni za bolesnike koji su postigli MCyR i MMR pri 30 mg.

Većina bolesnika kojima je smanjena doza, zadržala je odgovor (MCyR i MMR) u trajanju trenutno dostupnog praćenja. Većina bolesnika kojima je na kraju doza smanjena na 15 mg, u početku je u nekom razdoblju primala dozu smanjenu na 30 mg. Jedan udio bolesnika nije podvrgnut nikakvom smanjenju doze, na osnovu individualne procjene koristi i rizika.

Za formalnu preporuku prilagodbe doze u odsustvu štetnih događaja kao strategije minimizacije rizika potrebni su daljnji podatci o održavanju odgovora (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tablica 10 Održavanje odgovora u bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su postigli MCyR ili MMR pri dozi od 45 mg (podatci od 7. travnja 2014.)

	Postignut MCyR pri 45 mg (N=87)		Postignut MMR pri 45 mg (N=63)	
	Broj bolesnika	Održani MCyR	Broj bolesnika	Održani MMR
Bez smanjenja doze	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Smanjenje doze samo na 30 mg	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 dana smanjenje na 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 dana smanjenje na 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 dana smanjenje na 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Bilo koje smanjenje doze na 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 dana smanjenje na 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 dana smanjenje na 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 dana smanjenje na 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Antileukemična aktivnost lijeka Iclusig također je procijenjena u ispitivanju faze 1 povišenja doze koja je uključivala 65 bolesnika s KML i Ph+ALL; ispitivanje je u tijeku. Od 43 bolesnika u kroničnoj fazi KML, 31 je postigao MCyR s medijanom praćenja od 25,3 mjeseca (raspon: 1,7 da 38,4 mjeseca). U vrijeme izvještavanja 25 bolesnika u kroničnoj fazi KML bili su u MCyR (medijan trajanja MCyR nije dosegnut).

Elektrofiziologija srca

Učinak lijeka Iclusig na produljenje QT intervala procijenjen je u 39 bolesnika s leukemijom koji su primali 30 mg, 45 mg ili 60 mg lijeka Iclusig jednom dnevno. Tri uzastopna EKG snimanja su učinjena na početku liječenja i u stanju dinamičke ravnoteže. Nisu uočene kliničke promjene u prosječnom intervalu QTc (primjerice > 20 ms) od početne vrijednosti. Pored toga, farmakokinetički-farmakodinamički modeli nisu pokazali odnos izloženosti-učinka s procijenjenom prosječnom promjenom QTcF od -6,4 ms (gornji interval pouzdanosti-0,9 ms) pri C_{max} za skupinu od 60 mg.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Iclusig u djece od rođenja do manje od godine dana s KML i Ph+ALL. Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Iclusig u pedijatrijskih bolesnika od godine dana do 18 godina s KML i Ph+ALL (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ponatinib doseže vršnu koncentraciju u plazmi približno četiri sata nakon peroralne primjene. Unutar raspona klinički relevantnih doza koje su ocijenjene u bolesnika (15 mg do 60 mg) ponatinib je iskazao proporcionalne poraste doze kod C_{max} i AUC. Geometrijska sredina (CV%) C_{max} i $AUC_{(0-\tau)}$ izloženosti postignute za ponatinib 45 mg dnevno u stanju dinamičke ravnoteže je 77 ng/ml (50%) odnosno 1296 ng·hr/ml (48%). Izloženosti ponatinibu u plazmi (C_{max} i AUC) nakon punomasnog i niskomasnog obroka nisu bile različite u odnosu na uvjete natašte. Iclusig se može uzeti s hranom ili bez nje. Istovremena primjena lijeka Iclusig s jakim inhibitorima izlučivanja želučane kiseline rezultirala je manjim smanjenjem C_{max} ponatiniba bez smanjenja $AUC_{0-\infty}$.

Distribucija

Ponatinib se izrazito veže na proteine plazme (>99%) u *in vitro* uvjetima. Omjer ponatiniba u krvi i plazmi iznosio je 0,96. Istovremena primjena ibuprofena, nifedipina, propranolola, salicilatne kiseline, ili varfarina ne istiskuje ponatinib iz veze s proteinima plazme. Pri dnevnim dozama od 45 mg geometrijska sredina (CV%) prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 1101 l (94%) što govori da se ponatinib široko raspodjeljuje u ekstravaskularni prostor. *In vitro* ispitivanja ukazala su da ponatinib nije supstrat ili da je slabi supstrat i za P-gp i za protein rezistencije karcinoma dojke BCRP. Ponatinib nije supstrat za polipeptide koji transportiraju humane organske anione OATP1B1, OATP1B3 i OCT-1 i transporter organskih kationa OCT-1.

Biotransformacija

Ponatinib se metabolizira u inaktivnu karboksilnu kiselinu putem esteraza i/ili amidaza i metabolizirati putem CYP3A4 u N-desmetil metabolit koji je 4 puta manje aktivan od ponatiniba. Karboksilna kiselina i N-desmetil metabolit čine 58% odnosno 2% cirkulirajuće razine ponatiniba.

Pri terapijskim koncentracijama u serumu ponatinib nije inhibirao OATP1B1 ili OATP1B3, OCT1 ili OCT2 transportere organskih aniona OATP1B1 ili OATP1B3, transportere organskih kationa OCT1 ili OCT2, organskih aniona OAT1 ili OAT3 ili crpku za izbacivanje žučne soli (BSEP) u *in vitro* uvjetima. Stoga nisu vjerojatne kliničke interakcije lijekova koje će se javljati kao rezultat inhibicije supstrata ovih transportera ponatinibom. *In vitro* ispitivanja ukazuju da kliničke interakcije lijekova nisu vjerojatne kao rezultat inhibicije metabolizma supstrata enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ili CYP2D6 koji je posredovan ponatinibom.

In vitro ispitivanja na humanim hepatocitima ukazuju da kliničke interakcije lijekova također nisu vjerojatne kao rezultat indukcije metabolizma supstrata za CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A posredovane ponatinibom.

Eliminacija

Nakon pojedinačne i višestruke doze Iclusiga od 45 mg, terminalni poluvijek eliminacije ponatiniba iznosio je 22 sata, a stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar tjedan dana neprekidnog doziranja. Pri doziranju jednom dnevno izloženost ponatinibu u plazmi povećava se za približno 1,5 puta između prve doze i stanja dinamičke ravnoteže. Iako se izloženost ponatinibu u plazmi s kontinuiranim doziranjem povećala do razina u stanju dinamičke ravnoteže, populacijska farmakokinetička analiza predviđa ograničeni porast za prividni peroralni klirens unutar prva dva tjedna kontinuiranog doziranja, što se ne smatra klinički relevantnim. Ponatinib se uglavnom uklanja fecesom. Nakon pojedinačne doze [¹⁴C]-označenog ponatiniba, približno 87% radioaktivne doze odstranjuje se fecesom, a približno 5% mokraćom. Nepromijenjeni ponatinib predstavlja 24% i manje od 1% primijenjene doze u fecesu odnosno u mokraći s preostalom doza koju sačinjavaju metaboliti.

Oštećenje funkcije bubrega

Iclusig nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Iako izlučivanje putem bubrega nije glavni put eliminacije ponatiniba, moguć utjecaj umjerenog ili teškog oštećenja bubrega na eliminaciju putem jetre nije utvrđen (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Jednokratna doza ponatiniba od 30 mg primijenjena je u bolesnika s blagim, umjerenim, ili teškim oštećenjem jetre i u zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre. C_{max} ponatiniba bio je sličan u bolesnika s blagim oštećenjem jetre i zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre. U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre, C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ ponatiniba bili su sniženi a poluvijek eliminacije ponatiniba iz plazme u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetre bio je dulji ali ne klinički značajno različit od onog u zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre.

U usporedbi sa zdravim dobrovoljacima s normalnom funkcijom jetre, nisu uočene veće razlike u farmakokinetičkim parametrima ponatiniba u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja jetre. Smanjenje početne doze lijeka Iclusig u bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebno (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Intrinzični faktori koji djeluju na farmakokinetiku ponatiniba

Nisu provedena ispitivanja za ocjenu utjecaja spola, dobi, rase i tjelesne težine na farmakokinetiku ponatiniba. Integrirana populacijska farmakokinetička analiza provedena za ponatinib upućuje na to da dob može predskazivati varijabilnost za prividni peroralni klirens ponatiniba (CL/F). Spol, rasa i tjelesna masa nisu bile predskazujuće u farmakokinetičkoj varijabilnosti ponatiniba između ispitanika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Iclusig je ocijenjen u studijama sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i fototoksičnosti.

Ponatinib nije iskazao genotoksična svojstva prilikom procjenjivanja u standardnim *in vitro* i *in vivo* sustavima.

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama ekspozicije sličnim razinama ekspozicije u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su kako je niže opisano:

Razaranje limfoidnih organa uočeno je u studijama ponovljene toksičnosti u štakora i makaki majmuna. Učinci su se pokazali reverzibilnim nakon prestanka liječenja.

Hiper/hipoplastične promjene hondrocita u hrskavičnim pločama rasta kosti uočene su u studijama ponovljene toksičnosti u štakora.

U štakora su uočene upalne promjene popraćene porastom broja neutrofila, monocita, eozinofila i fibrinogena u žlijezdama prepucija i klitorisa nakon kroničnog doziranja.

Kožne promjene u obliku krasta, hiperkeratoze ili eritema uočene su u studijama toksičnosti u makaki majmuna. Suha, ljuskava koža uočena je u studijama toksičnosti u štakora.

U studijama na štakorima kod doza od 5 i 10 mg/kg ponatiniba uočeni su difuzni edem rožnice s infiltracijom neutrofilnih stanica i hiperplastične promjene u epitelu leće što ukazuje na blage fototoksične reakcije.

U makaki majmuna uočeni su sistolički šumovi srca bez makroskopskih ili mikroskopskih povezanosti s pojedinim životinjama liječenih s 5 i 45 mg/kg u studiji toksičnosti pojedinačne doze i u studiji toksičnosti ponovljene doze koja je trajala 4 tjedna i uključivala doze od 1, 2,5 i 5 mg/kg. Važnost ovog nalaza za kliničku praksu nije poznat.

U četverotjednoj studiji toksičnosti ponovljene doze u makaki majmuna, uočena je folikularna atrofija štitne žlijezde praćena sniženom razinom hormona T3 i povećanom sklonošću porasta TSH.

S ponatinibom povezani mikroskopski nalazi jajnika (povećana atrezija folikula) i testisa (minimalna degeneracija spolnih stanica) u životinja liječenih s 5 mg/kg ponatiniba uočeni su u studijama toksičnosti ponovljene doze u makaki majmuna.

Ponatinib u dozama 3, 10 i 30 mg/kg proizveo je porast u stvaranju mokraće i izlučivanju elektrolita te je uzrokovao smanjenje u pražnjenju želuca u studijama sigurnosne farmakologije u štakora.

U štakora je embriofetalna toksičnost u obliku propadanja zametka nakon implantacije, smanjenje tjelesne težine fetusa i višestruke izmjene na mekom tkivu i kosturu uočene su pri dozama koje su bile toksične za majku. Višestruke izmjene mekog tkiva i kostura fetusa također su uočene pri dozama koje nisu bile toksične za majku.

U mladim štakora, smrtnost povezana s upalnim učincima zabilježena je u životinja liječenih s 3 mg/kg/dan, a smanjenje u dobivanju na tjelesnoj težini zabilježeno je pri dozama 0,75; 1,5 i 3 mg/kg/dan tijekom faza liječenja u razdoblju prije prestanka sisanja i ranom razdoblju poslije prestanka sisanja. U ispitivanjima toksičnosti u mladim štakora ponatinib nije štetno djelovao na važne parametre razvoja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

talk
makrogol 4000
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom spremniku, radi zaštite od svjetlosti.

Boca sadrži jedan zatvoreni spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje. Spremnik držite u boci.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim zatvaračima, sadrže 30 ili 90 filmom obloženih tableta i jedan plastični spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zbrinjavanje:

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Rukovanje:

Bolesnike treba savjetovati da ne progutaju spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. srpnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNU I DJELOTVORNU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Dopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se podnošenje periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudara s nadopunama Plana (RMP), oba dokumenta mogu biti podnesena istodobno.

Dopunjeni Plan upravljanja rizikom treba biti podnesen do 24. studenog 2014..

• Dodatne mjere minimizacije rizika

U svakoj državi članici nositelj odobrenja će se o obliku i sadržaju edukacijskog programa, uključujući medije komunikacije, načine distribucije, te o svakom drugom vidu programa dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom.

Edukacijski program ima za cilj pružanje informacija koje pomažu identificirati bolesnike podobne za liječenje, razumjeti kako sigurno primjenjivati ponatinitib, rizike za bolesnike i važne nuspojave za koje se preporučuje praćenje i prilagodba doze.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se ICLUSIG stavlja u promet, svi

lijeknici za koje se predviđa da će propisivati ICLUSIG dobiju brošuru za zdravstvene radnike.

Ključni elementi Brošure za zdravstvene radnike:

- Važnost procjene rizika prije početka liječenja ponatinibom.
 - Dostupni podatci o povezanosti doze i rizika za događaje vaskularne okluzije. Čimbenici koje treba uzeti u obzir ako se razmatra smanjenje doze u bolesnika s kroničnom fazom KML koji su postigli MCyR u odsustvu štetnog događaja. Preporuka za pomno praćenje odgovora ako se poduzme smanjenje doze.
 - Preporuka za razmatranje prekida davanja ponatiniba ako se potpuni hematološki odgovor ne javi za 3 mjeseca (90 dana).
 - Informacije o važnim nuspojavama za koje se preporučuje praćenje i/ili prilagodba doze kako je navedeno u Sažetku opisa svojstava lijeka: pankreatitis, povišene razine amilaze i lipaze, mijelosupresija, poremećene vrijednosti testova jetrene funkcije, hemoragija, zatajenje srca/disfunkcija lijeve klijetke, događaji vaskularne okluzije i hipertenzija.
 - Upute za zbrinjavanje štetnih događaja na osnovu praćenja i prilagodba doze ili prestanak liječenja.
- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se odredila optimalna početna doza Iclusiga i okarakterizirala sigurnost i djelotvornost Iclusiga nakon smanjenja doze u bolesnika s kroničnom fazom KML koji su postigli MCyR, nositelj odobrenja će provesti ispitivanje raspona doze lijeka i podnijeti rezultate.	lipanj 2019.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete
ponatinib

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 15 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tableta
180 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Kutija:

Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/839/001	60 filmom obloženih tableta
EU/1/13/839/002	180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
Iclusig 15 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Iclusig 45 mg filmom obložene tablete
ponatinib

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 45 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta
90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Kutija:

Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/839/003	30 filmom obloženih tableta
EU/1/13/839/004	90 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
Iclusig 45 mg

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete Iclusig 45 mg filmom obložene tablete ponatinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Iclusig i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Iclusig
3. Kako uzimati Iclusig
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Iclusig
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Iclusig i za što se koristi

Iclusig se **koristi za liječenje** odraslih bolesnika sa sljedećim tipovima **leukemije** koji više nemaju koristi od liječenja drugim lijekovima ili imaju određenu genetsku razliku poznatu kao mutacija T315I:

- kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML): rakom krvi s previše nenormalnih bijelih krvnih stanica u krvi i koštanoj srži (u kojoj se stvaraju krvne stanice).
- akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ALL): tipa leukemije s previše nezrelih bijelih krvnih stanica u krvi i koštanoj srži, tkivu u kojem nastaju krvne stanice. Kod ove vrste leukemije dolazi do preslagivanja dijela DNK (genetski materijal) i stvaranja nenormalnog kromosoma, Philadelphia kromosoma.

Iclusig pripada skupini lijekova zvanih inhibitori tirozin kinaze. U bolesnika s KML i Ph+ALL, opisana promjena u DNK djeluje kao okidač koji navodi tijelo da stvara nenormalne bijele krvne stanice. Iclusig blokira taj signal i tako zaustavlja stvaranje tih stanica.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Iclusig

Nemojte uzimati Iclusig

- ako ste **alergični** na ponatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (popis u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Iclusig ako imate:

- poremećaj jetre ili gušterače ili smanjenu funkciju bubrega Vaš liječnik možda će željeti poduzeti dodatne mjere opreza.
- anamnezu zlouporabe alkohola

- preboljeli srčani ili moždani udar
- anamnezu krvnih ugrušaka u krvnim žilama
- probleme sa srcem, uključujući zatajenje srca, nepravilan ritam srca, i produljenje QT
- povišeni krvni tlak
- anamnezu problema s krvarenjem

Vaš liječnik će obaviti:

- procjenu rada Vašeg srca i stanje Vaših arterija i vena
- provjeru kompletne krvne slike
To će se ponavljati svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca nakon početka liječenja. Nakon toga provodit će se mjesečno ili prema preporukama liječnika.
- provjera razine proteina zvanog serumska lipaza
Serumska lipaza provjeravat će se svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca i potom povremeno. U slučaju povišenih vrijednosti serumske lipaze, možda će biti potrebno napraviti stanku u liječenju ili smanjiti dozu.
- jetrene testove.
Kontrole jetrene funkcije treba obavljati povremeno u skladu s uputama liječnika.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 18 godina jer nema raspoloživih podataka za djecu.

Drugi lijekovi i Iclusig

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Sljedeći lijekovi mogu utjecati na Iclusig ili Iclusig može utjecati na njih:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija.
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir:** lijekovi za liječenje HIV infekcija.
- **klaritromicin, telitromicin, troleandomicin:** lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija.
- **nefazodon:** lijek za liječenje depresije.
- **Gospina trava:** biljni lijek za liječenje depresije.
- **karbamazepin:** lijek za liječenje epilepsije, euforičnih/depresivnih stanja i određenih bolnih stanja.
- **fenobarbital, fenitoin:** lijekovi za liječenje epilepsije.
- **rifabutin, rifampicin:** lijekovi za liječenje tuberkuloze ili određenih drugih infekcija.
- **digoksin:** lijek za liječenje slabosti srca.
- **dabigatran:** lijek za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka.
- **kolhicin:** lijek za liječenje napadaja gihta.
- **pravastatin, rosuvastatin:** lijekovi za snižavanje povišenih razina kolesterola.
- **metotreksat:** lijek za liječenje teške upale zglobova (reumatoidni artritis), karcinoma i kožne bolesti psorijaze.
- **sulfasalazin:** lijek za liječenje teške upale crijeva i reumatske upale zglobova.

Iclusig s hranom i pićem

Izbjegavajte proizvode s grejpfrutom kao što je sok od grejpfruta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovog lijeka.

- **Kontracepcijski savjeti za muškarce i žene**
Ženama reproduktivne dobi koje se liječe lijekom Iclusig se ne preporučuje trudnoća.
Muškarcima koji primaju Iclusig savjetuje se da ne začinju dijete tijekom liječenja. Tijekom liječenja potrebno je koristiti djelotvornu kontracepciju.

Koristite Iclusig tijekom trudnoće **samo ako Vam liječnik savjetuje da je to prijeko potrebno** jer postoje rizici za nerođeno dijete.

- **Dojenje**
Prestanite dojiti tijekom liječenja lijekom Iclusig. Nije poznato prelazi li Iclusig u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Budite posebice oprezni prilikom upravljanja vozilima i strojevima jer bolesnici koji uzimaju Iclusig mogu iskusiti smetnje vida, omaglicu, pospanost i umor.

Iclusig sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite mliječni šećer (laktozu) obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Iclusig

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Terapiju lijekom Iclusig treba propisati liječnik iskusan u liječenju leukemije.

Iclusig je dostupan kao:

- filmom obložene tablete od 45 mg za preporučenu dozu.
- filmom obložene tablete od 15 mg za prilagođavanje doze.

Preporučena početna doza je jedna filmom obložena tableta od 45 mg jednom dnevno.

Vaš liječnik može smanjiti Vašu dozu ili Vam reći da privremeno prekinete uzimati Iclusig:

- ako je smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukocita) zvanih neutrofili.
- ako je smanjen broj krvnih pločica (trombocita).
- ako dođe do teških nuspojava koje ne zahvaćaju krv
 - upala gušterače.
 - povišene razine proteina lipaza ili amilaza u serumu.
- ako se jave problemi sa srcem ili krvnim žilama.

Uporaba lijeka Iclusig može se nastaviti pri istoj ili smanjenoj dozi nakon što se štetni događaj povuče ili stavi pod kontrolu. Vaš liječnik će možda trebati procijeniti Vaš odgovor na liječenje u redovitim razmacima.

Način upotrebe

Tablete gutajte cijele, s čašom vode. Tablete možete uzeti s ili bez hrane. Bolesnici ne smiju drobiti ili otapati tablete.

Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

Trajanje primjene

Pobrinite se da uzimate Iclusig svakodnevno sve dok Vam je propisan. Liječenje lijekom Iclusig je dugotrajno.

Ako uzmete više Iclusiga nego što ste trebali

Odmah obavijestite svog liječnika ako se to dogodi.

Ako ste zaboravili uzeti Iclusig

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Svoju sljedeću dozu uzmite u redovno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Iclusig

Nemojte prestati uzimati Iclusig bez dopuštenja svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vjerojatnije je da će bolesnici od 65 godina i stariji biti zahvaćeni nuspojavama.

Odmah zatražite liječničku pomoć ako iskusite bilo koju od **sljedećih ozbiljnih** nuspojava.

Ako rezultati krvnih pretraga odstupaju od normalnih vrijednosti, odmah se treba obratiti liječniku.

Ozbiljne nuspojave (često: javljaju se u 1 do 10 korisnika na 100)

- upala gušterače. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi upala gušterače. Simptomi su jaka bol u želucu i leđima.
- vrućica, često s drugim znacima infekcije, povezano s padom broja bijelih krvnih stanica
- srčani udar
- promjene koncentracija u krvi:
 - smanjeni broj crvenih krvnih stanica (simptomi uključuju: slabost, omaglicu, umor)
 - smanjeni broj trombocita (simptomi uključuju: povećanu sklonost krvarenju i nastajanju modrica)
 - smanjeni broj bijelih krvnih stanica zvanih neutrofili (simptomi uključuju: povećanu sklonost infekcijama)
 - povišena razina serumskog proteina zvanog lipaza
- poremećaj srčanog ritma, abnormalan puls
- zatajenje srca (simptomi uključuju: slabost, umor, oticanje nogu)
- otežano disanje
- proljev
- krvni ugrušak u dubokim venama, iznenadno začepljenje vena, krvni ugrušak u krvnim žilama pluća (simptomi uključuju: navale vrućine, nalete crvenila, crvenilo lica, otežano disanje)
- moždani udar (simptomi uključuju: otežan govor i pokrete, pospanost, migrenu, abnormalne osjete)
- problemi s cirkulacijom krvi (simptomi uključuju: bolove u nogama ili rukama, hladnoću na krajevima udova)
- povećana sklonost krvarenju ili nastajanju modrica

Druge moguće nuspojave koje se mogu pojaviti sa sljedećom učestalosti su:

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 korisnika):

- infekcija gornjih dišnih putova
- smanjen apetit
- nesаница
- glavobolja, omaglica
- visoki krvni tlak

- kašalj
- proljev, povraćanje, zatvor, mučnina
- povišene razine nekoliko jetrenih enzima u krvi:
 - alanin aminotransferaze
 - aspartat aminotransferaze
- osip, suha koža
- bolovi u kostima, zglobovima, leđima, rukama ili nogama, grčevi mišića
- umor, nakupljanje tekućine u rukama i/ili nogama, vrućica, bol

Česte nuspojave (javljaju se u 1 do 10 korisnika na 100)

- upala pluća, infekcija krvi, upala folikula kose
- zadržavanje tekućine
- dehidracija
- niske razine kalcija, fosfata ili kalija u krvi
- povišene razine šećera ili mokraćne kiseline u krvi, visoke razine triglicerida u krvi
- gubitak tjelesne težine
- mali moždani udar, moždani infarkt
- poremećaj živaca u rukama i/ili nogama (često uzrokuje utrnulost i bol u šakama i stopalima)
- letargija, migrena
- povećani ili smanjeni osjeti ili samo osjet dodira, neuobičajeni osjeti poput bockanja, trnaca i svrbeža
- zamagljen vid, suhe oči
- oticanje tkiva očnih kapaka ili područja oko očiju, uzrokovano prekomjernim nakupljanjem tekućine
- neugodan pritisak, osjećaj punoće, stezanje ili bol u sredini prsišta (angina pectoris)
- osjećaj lupanja srca
- bol u jednoj ili obje noge pri hodu ili vježbanju, koja nakon nekoliko minuta odmora nestaje
- navale vrućine, naleti crvenila
- tekućina u prsištu (može uzrokovati otežano disanje), krvarenje iz nosa, poteškoće u nastanku glasa, plućna hipertenzija
- povišene razine enzima jetre i gušterače u krvi:
 - amilaze
 - alkalne fosfataze
 - gama-glutamiltransferaze
- žgaravica uzrokovana povratom sokova iz želuca, upala u ustima, nadutost trbuha ili nelagoda ili probavne tegobe, suha usta
- povišena razina bilirubina u krvi - žuti razgradni produkt krvnog pigmenta
- bol u mišićima, kostima, vratu ili prsištu
- kožni osip, svrbež, ljuštenje kože, crvenilo, nastanak modrica, bol po koži, gubitak kose
- oticanje tkiva lica uzrokovano prekomjernim nakupljanjem tekućine
- noćno znojenje, pojačano znojenje
- bol u prsištu koja nije povezana sa srcem
- nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije
- zimica, bolest nalik gripi

Manje česte nuspojave (javljaju se u 1 do 10 korisnika na 1000)

- poremećaji metabolizma uzrokovani razgradnim produktima odumirućih stanica raka
- suženje arterija u mozgu
- začepljenje krvnih žila u oku, poremećaj vida
- problemi sa srcem, problemi s krvnim žilama u srčanom mišiću, bol na lijevoj strani prsišta, poremećaj rada lijeve srčane komore
- suženje krvnih žila, slaba cirkulacija krvi
- problemi s cirkulacijom u slezeni
- krvarenje iz želuca (simptomi uključuju: bol u želucu, povraćanje krvi)
- oštećenje jetre, žutica (simptomi uključuju: žutilo kože i bjeloočnica)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Iclusig

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

Boca sadrži jedan plastični zatvoreni spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje. Spremnik držite u boci. Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Iclusig sadrži

- Djelatna tvar je ponatinib.
Svaka filmom obložena tableta od 15 mg sadrži 15 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).
Svaka filmom obložena tableta od 45 mg sadrži 45 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, silicijev dioksid (koloidni bezvodni), magnezijev stearat, talk, makrogol 4000, poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171).

Kako Iclusig izgleda i sadržaj pakiranja

Iclusig filmom obložene tablete su bijele, okrugle i zaobljene s gornje i donje strane.

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete su promjera oko 6 mm s oznakom "A5" na jednoj strani.

Iclusig 45 mg filmom obložene tablete su promjera oko 9 mm s oznakom "AP4" na jednoj strani.

Iclusig je dostupan u plastičnim bocama, od kojih svaka sadrži jedan spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje. Boce su pakirane u kartonsku kutiju.

Boca Iclusiga 15 mg sadrži 60 ili 180 filmom obloženih tableta.

Boca Iclusiga 45 mg sadrži 30 ili 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.