

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iclusig 15 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

40 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér, biconvex, kerek filmtabletta, amely körülbelül 6 mm átmérőjű, az egyik oldalán „A5” mélynyomással ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Iclusig olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik

- a krónikus myeloid leukaemia (CML) krónikus, akcelerált vagy blasztos krízis fázisában szenvednek, és rezisztensek dasatinibre vagy nilotinibre; akik nem tolerálják a dasatinibet vagy nilotinibet, és akiknél az ezt követő imatinib-kezelés alkalmazása klinikailag nem helyes, vagy akiknek T315I mutációjuk van.
- Philadelphia-kromoszóma-pozitív, akut lymphoblastos leukaemiában (Ph+ ALL) szenvednek, és rezisztensek dasatinibre; akik nem tolerálják a dasatinibet, és akiknél az ezt követő imatinibkezelés alkalmazása klinikailag nem helyes, vagy akiknek T315I mutációjuk van.

Lásd 4.2 pont: a szív-érrendszeri állapot felmérése a kezelés megkezdése előtt és 4.4 pont: helyzetek, amelyekben megfontolható az alternatív kezelés.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát egy, a leukaemiás betegek diagnózisában és kezelésében tapasztalt orvosnak kell elkezdenie. Amennyiben klinikailag indokolt, a kezelés alatt haematologiai szupportív kezelés alkalmazható, például thrombocyta-transzfúzió és haemopoeticus növekedési faktorok.

A ponatinib-kezelés megkezdése előtt értékelni kell a beteg cardiovascularis állapotát – ideértve a kórtörténet felvételét és a fizikális vizsgálat elvégzését is, a cardiovascularis kockázati tényezők ellen pedig aktív kezelést kell alkalmazni. Továbbra is meg kell figyelni a cardiovascularis állapotot, a szív-érrendszeri kockázathoz hozzájáruló állapotok gyógyszeres és támogató terápiáját pedig ponatinib-kezelés során optimalizálni kell.

Adagolás

Az ajánlott kezdő dózis 45 mg ponatinib naponta. A napi egyszeri 45 mg-os standard dózishoz 45 mg-os filmtabletták állnak rendelkezésre. A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a betegség progressziójának bizonyítéka vagy elfogadhatatlan toxicitás nem tapasztalható.

A betegeken a szabványos klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni a terápiás választ.

Ha 3 hónap elteltével (90. nap) sem alakul ki teljes haematológiai válasz, megfontolandó a ponatinib kezelés leállítás.

Az érelzáródásos szövődmények kockázata valószínűleg dóziszfüggő. Az idült (CP) fázisban lévő, jelentős citogenetikai választ elért CML betegek számára (nemkívánatos esemény hiányában) a dóziscsökkentésre vonatkozó, határozott ajánlásokhoz nincs elegendő adat. Ha a dóziscsökkentés megfontolandó, akkor a következő tényezőket kell figyelembe venni az egyéni előny/kockázat értékelés során: szív-érrendszeri kockázat, a ponatinib terápia mellékhatásai, a citogenetikai válaszig eltelt idő, és a BCR-ABL transzkriptumok szintje (lásd 4.4 és 5.1 pont). A dózis csökkentése esetén gondosan ellenőrizni kell a terápiás választ.

Toxicitások kezelése:

A haematológiai és nem-haematológiai toxicitás kezelése során megfontolandó a dózis módosítása, vagy az adagolás megszakítása. Súlyos mellékhatások esetén mellőzni kell a kezelést.

Azoknál a betegeknél, akiknél a mellékhatások megszűntek, vagy csökkent a súlyosságuk, újraindítható az Iclusig kezelés. Megfontolható a gyógyszeradag növelése a mellékhatások jelentkezése előtt alkalmazott dóziséig, ha ez klinikailag indokolt.

A napi egyszeri 30 mg-os vagy 15 mg-os dózis adagoláshoz 15 mg-os filmtabletták állnak rendelkezésre.

Myelosuppressio

A leukaemiával összefüggésbe nem hozható neutropenia ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocyta $< 50 \times 10^9/l$) jelentkezése esetén alkalmazható dózismódosításokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat Dózismódosítások myelosuppressio esetén

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ vagy thrombocyta $< 50 \times 10^9/l$	Első megjelenés: <ul style="list-style-type: none">Felfüggeszteni az Iclusig adagolását, és amennyiben az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ és a thrombocyta $\geq 75 \times 10^9/l$ érték visszaáll, a kezdő 45 mg-os dózis folytatható.
	Második megjelenés: <ul style="list-style-type: none">Felfüggeszteni az Iclusig adagolását, és amennyiben az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ és a thrombocyta $\geq 75 \times 10^9/l$ érték visszaáll, 30 mg-os dózissal folytatható a kezelés.
	Harmadik megjelenés: <ul style="list-style-type: none">Felfüggeszteni az Iclusig adagolását, és amennyiben az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ és a thrombocyta $\geq 75 \times 10^9/l$ érték visszaáll, 15 mg-os dózissal folytatható a kezelés.
*ANC = abszolút neutrophilszám	

Vascularis occlusio

Amennyiben a betegnél artériás vagy vénás occlusió esemény kialakulása feltételezhető, azonnal meg kell szakítani az Iclusig-gal végzett kezelést. Az esemény megszűnése után a haszon-kockázat arány mérlegelése kell az Iclusig-kezelés újraindítását irányítsa (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A magas vérnyomás hozzájárulhat az artériás trombotikus események kockázatához. Az Iclusig-kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni, ha a magas vérnyomás nincs gyógyszeresen beállítva.

Pancreatitis

A pancreast érintő mellékhatások jelentkezésekor ajánlott dózismódosításokat a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat Dózismódosítások pancreatitis és emelkedett lipáz-/amilázszint esetén

2. fokú pancreatitis és/vagy a lipáz-/amilázszint tünetekkel nem járó emelkedése	Azonos dózissal folytatható az Iclusig-kezelés.
Csak a lipáz-/amilázszint 3. vagy 4. fokú tünetmentes emelkedése (> 2,0 x IULN*)	<p>Megjelenés 45 mg-os dózisznál:</p> <ul style="list-style-type: none"> Felfüggeszteni az Iclusig adagolását, és miután visszaáll \leq 1. fokúra ($< 1,5 \times$ IULN), 30 mg-os dózissal folytatható a kezelés. <p>Kiújulás 30 mg-os dózisznál:</p> <ul style="list-style-type: none"> Felfüggeszteni az Iclusig adagolását és miután visszaáll \leq 1. fokúra ($< 1,5 \times$ IULN), 15 mg-os dózissal folytatható a kezelés. <p>Kiújulás 15 mg-os dózisznál:</p> <ul style="list-style-type: none"> Megfontolandó az Iclusig-kezelés abbahagyása.
3. fokú pancreatitis	<p>Megjelenés 45 mg-os dózisznál:</p> <ul style="list-style-type: none"> Felfüggeszteni az Iclusig adagolását és miután visszaáll $< 2.$ fokúra, 30 mg-os dózissal folytatható a kezelés. <p>Kiújulás 30 mg-os dózisznál:</p> <ul style="list-style-type: none"> Felfüggeszteni az Iclusig adagolását és miután visszaáll $< 2.$ fokúra, 15 mg-os dózissal folytatható a kezelés. <p>Kiújulás 15 mg-os dózisznál:</p> <ul style="list-style-type: none"> Megfontolandó az Iclusig-kezelés abbahagyása.
4. fokú pancreatitis	Az Iclusig-kezelést abba kell hagyni.
*IULN = az intézményben használt normálérték felső határa	

Idős betegek

Az Iclusig-gal végzett klinikai vizsgálat 449 betege közül 155 (35%) volt legalább 65 éves. Az idős betegek nagyobb valószínűséggel tapasztaltak mellékhatásokat, mint a 65 év alatti betegek.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek az ajánlott kezdő adagot kaphatják. Óvatosság ajánlott, amikor súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek adják az Iclusig-ot (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A ponatinib fő eliminációs útvonala nem a vesén keresztüli kiválasztás. Vesekárosodásban szenvedő betegeken még nem vizsgálták az Iclusig-ot. Dózismódosítás nélkül is biztonságosan kezelhetők Iclusig-gal azok a betegek, akik becsült kreatinin-clearance értéke ≥ 50 ml/min. Óvatosság ajánlott, amennyiben olyan betegeket kezelnek Iclusig-gal, akik becsült kreatinin-clearance értéke < 50 ml/min, vagy végstádiumú vesebetegségben szenvednek.

Gyermekek

Az Iclusig biztonságosságát és hatásosságát a 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A tablettát egészben kell lenyelni. A tablettát a beteg ne törje össze, vagy ne oldja fel. Az Iclusig bevehető étellel vagy a nélkül.

A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy a tartályban található, szárítószert tartalmazó hengert ne nyelje le.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fontos mellékhatások

Myelosuppressio

Az Iclusig-kezelés súlyos (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events szerinti 3–4. fokú) thrombocytopenia, neutropenia és anaemia kialakulásával jár. Ezen események gyakorisága nagyobb azoknál a betegeknél, akik a CML akcelerált (AP-CML) vagy blasztos krízis (BP-CML)/Ph+ ALL fázisában szenvednek, mint a krónikus fázisú CML-ben (CP-CML) szenvedő betegeknél. Az első 3 hónapban minden 2. héten, majd azt követően havonta vagy a klinikai igénynek megfelelő gyakorisággal teljes vérképvizsgálatot kell végezni. A myelosuppressio általában reverzibilis, és rendszerint kezelhető volt az Iclusig alkalmazásának időleges felfüggesztésével vagy dóziscsökkenéssel (lásd 4.2 pont).

Vascularis occlusio

Az Iclusig-gal kezelt betegeknél artériás és vénás trombózis és érelzáródás fordult elő, beleértve a myocardialis infarctust, a stroke-ot, a nagy agyi artériák stenosisát, a súlyos perifériás érbetegséget és a sürgősen szükségessé váló revascularisatiós beavatkozásokat. Ilyen eseményeket egyaránt észleltek cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező, illetve azokkal nem rendelkező betegeknél, beleértve az 50 éves vagy fiatalabb betegeket is. Az érrendszeri elzáródással járó nemkívánatos események gyakorisága az életkorral emelkedett, illetve gyakrabban jelentkeztek olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében ischaemia, hypertonia, diabetes vagy hyperlipidaemia szerepelt.

Az érelzáródásos szövődmények kockázata valószínűleg dóziszfüggő (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A fázis 2 vizsgálatban a betegek 23%-ánál léptek fel verő- és visszér-elzáródásos szövődmények (a kezelés során észlelt gyakoriság). Egyes betegek esetében több mint egyféle szövődményt tapasztaltak. Az Iclusig-gal kezelt betegek 9,6%-ánál artériás cardiovascularis, 7,3%-ánál cerebrovasculáris, 6,9%-ánál perifériás érelzáródásos mellékhatások jelentkeztek (kezelés során észlelt gyakoriságok). Vénás elzáródásos reakciók a betegek 5,0%-ánál (kezelés során észlelt gyakoriság) léptek fel.

A fázis 2 vizsgálat során, súlyos artériás és vénás okkluzív mellékhatások a betegek 18%-ánál fordultak elő (kezelés során észlelt gyakoriság). Az Iclusig-gal kezelt betegek 6,7%-ánál súlyos artériás cardiovascularis, 5,6%-ánál súlyos cerebrovasculáris, 5,1%-ánál súlyos perifériás érelzáródásos mellékhatások jelentkeztek (kezelés során észlelt gyakoriságok). Súlyos vénás elzáródásos reakciók a betegek 4,5%-ánál (kezelés során észlelt gyakoriság) léptek fel (lásd 4.8 pont).

Az Iclusig nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében myocardialis infarctus, korábbi revascularisatio, vagy stroke szerepel, kivéve akkor, ha a kezeléstől várható előny meghaladja a lehetséges kockázatokat (lásd 4.2 és 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél alternatív terápiás lehetőségeket is meg kell fontolni a ponatinib kezelés megkezdése előtt.

A ponatinib-kezelés megkezdése előtt értékelni kell a beteg cardiovascularis állapotát – ideértve a kórtörténet felvételét és a fizikális vizsgálat elvégzését is -a cardiovascularis kockázati tényezőket pedig aktívan kezelni kell. A cardiovascularis állapotot folyamatosan monitorozni, a szív-érrendszeri kockázathoz hozzájáruló állapotok gyógyszeres és támogató terápiáját pedig a ponatinib-kezelés alatt optimalizálni kell.

A thromboembolisatióra és az érrendszeri elzáródásra utaló jeleket monitorozni kell, és érrendszeri elzáródás esetén azonnal meg kell szakítani az Iclusig-gal végzett kezelést. Az esemény megszűnése után a haszon-kockázat arány mérlegelése kell az Iclusig-kezelés újraindítását irányítsa (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A magas vérnyomás hozzájárulhat az artériás trombotikus események kockázatához. Iclusig-kezelés során minden egyes klinikai vizit alkalmával monitorozni és kezelni kell a vérnyomást, a magasvérnyomás-betegség beállítását pedig a normál érték eléréséig kell folytatni. Az Iclusig-kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni, ha a magas vérnyomás nincs gyógyszeresen beállítva (lásd 4.2 pont).

Iclusig-gal kezelt betegeknél a kezelés ideje alatt hypertonia alakult ki. Zavartsággal, fejfájással, mellkasi fájdalommal, vagy légszomjjal járó hypertonia esetén a betegek sürgős klinikai beavatkozásra szorulhatnak.

Pangásos szívelégtelenség

Súlyos és végzetes szívelégtelenség, vagy bal kamrai működészavar alakult ki Iclusig-gal kezelt betegeknél – többek között korábbi, érelzáródásos reakciókkal összefüggésben. A betegeken monitorozni kell a szívelégtelenségnek megfelelő panaszokat és tüneteket, azokat a klinikailag javallt módon kezelni kell, akár az Iclusig kezelés megszakításával. Megfontolandó a ponatinib kezelés leállítását azoknál a betegeknél, akiknél súlyos szívelégtelenség alakul ki (4.2 és 4.8 pont).

Pancreatitis és szérumlipázszint

Az Iclusig-kezelés pancreatitis kialakulásával társul. A pancreatitis kialakulásának gyakorisága a kezelés első 2 hónapjában magasabb. Az első 2 hónapban minden 2. héten, majd azt követően időszakosan ellenőrizni kell a szérum lipázszintjét. Szükség lehet az adagolás félbeszakítására vagy dóziscsökkentésre. Amennyiben a lipázszint emelkedése hasi tünetekkel jár, az Iclusig adagolását fel kell függeszteni, és a betegeket pancreatitis gyanújával ki kell vizsgálni (lásd 4.2 pont). Óvatosság ajánlott olyan betegek esetében, akiknél a kórtörténetben pancreatitis vagy alkohol abusus szerepel. A pancreatitis kockázatának csökkentése érdekében a súlyos vagy nagyon súlyos hypertriglyceridaemiában szenvedő betegeket megfelelő módon kezelni kell.

Májfunkció-eltérések

Az Iclusig-kezelés hatására megemelkedhet az ALT, AST, bilirubin és alkalikus foszfatáz szintje. A kezelés megkezdése előtt májfunkciós vizsgálatokat kell végezni és azok eredményét a kezelés során időszakosan, a klinikai igényeknek megfelelően monitorozni kell.

Vérzés

Iclusig-gal kezelt betegeknél súlyos vérzéses szövődmények és (akár végzetes) vérzés léptek fel. A súlyos vérzéses szövődmények előfordulási gyakorisága AP-CML, BP-CML, és Ph+ ALL betegeknél nagyobb volt. Leggyakoribb súlyos vérzéses szövődményként agyvérzéses és tápcsatornai vérzéses szövődményekről számoltak be. A legtöbb – azonban nem minden – vérzéses szövődmény a 3-/4-es fokozatú thrombocytopeniás betegeknél fordult elő. Az Iclusig adását jelentős, vagy súlyos vérzés esetén meg kell szakítani és ki kell vizsgálni a szövődményt.

Kölcsönhatás gyógyszerekkel

Óvatosság szükséges az Iclusig és a közepesen erős és erős CYP3A-gátlók, illetve a közepesen erős és erős CYP3A-induktorok együttes alkalmazása során (lásd 4.5 pont).

A ponatinib és véralvadásgátlók egyidejű alkalmazása körültekintést igényel a vérzéses szövődmények kockázatának feltehetően kitett betegek esetében (lásd „Myelosuppressio”, „Vérzés”). A ponatinib és véralvadásgátló gyógyszerek együttes alkalmazásával nem végeztek hivatalos vizsgálatokat.

QT-megnyúlás

Az Iclusig QT-intervallum-megnyúlást előidéző hatását 39, leukaemiás betegen vizsgálták, és klinikailag jelentős QT-megnyúlást nem tapasztaltak (lásd 5.1 pont). Ugyanakkor átfogó vizsgálatot nem végeztek a QT-megnyúlással kapcsolatban, így a QT-időre kifejtett klinikailag jelentős hatás nem zárható ki.

Speciális betegcsoportok

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek az ajánlott kezdő adagot kaphatják. Óvatosság ajánlott, amikor súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek adják az Iclusig-ot (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Óvatosság ajánlott, amennyiben olyan betegeket kezelnek Iclusig-gal, akik becsült kreatininclearance-e < 50 ml/min vagy végstádiumú vesebetegségben szenvednek (lásd 4.2 pont).

Laktóz

A gyógyszer laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, Lapp-laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a ponatinib plazmakoncentrációját

CYP3A gátlók

A ponatinib metabolizmusát a CYP3A4 végzi.

Egyszeri 15 mg Iclusig *per os* dózis alkalmazása ketokonazol (naponta 400 mg), egy erős CYP3A gátló jelenlétében kismértékben megnövelte a szisztémás ponatinibexpozíciót, amely során a ponatinib $AUC_{0-\infty}$ és C_{max} értékei rendre 78%-kal és 47%-kal magasabbak voltak, mint a ponatinib egyedüli alkalmazásakor kapott értékek.

Az Iclusig és erős CYP3A gátlók, mint az atazanavir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol és grapefruitlé együttes alkalmazása során elővigyázatosság szükséges, és megfontolandó az Iclusig kezdő adagjának 30 mg-ra történő csökkentése.

Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a ponatinib plazmakoncentrációját

CYP3A induktorok

Az Iclusig egyszeri, 45 mg-os dózisának az erős CYP3A induktor rifampin (napi 600 mg) jelenlétében történő együttes alkalmazása 19 egészséges önkéntesen a ponatinib $AUC_{0-\infty}$ értékét 62%-kal, a C_{max} értékét 42%-kal csökkentette a ponatinib monoterápiához viszonyítva.

Erős CYP3A4 induktorok, mint a karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutín, rifampicin és az orbáncfű együttes alkalmazása a ponatinibbel kerülendő, és a CYP3A4 induktor helyett alternatív szereket kell keresni – kivéve, ha a kezelés előnye messze meghaladja a csökkent ponatinib-expozíció lehetséges kockázatát.

Hatóanyagok, amelyek plazmakoncentrációját a ponatinib megváltoztathatja

Transzporterfehérje-szubsztrátok

A ponatinib a P-gp és a BCRP gátlója *in vitro*. Ezért együttes alkalmazás során a ponatinib megnövelheti a P-gp (pl. digoxin, dabigatran, kolhicin, pravasztatin) vagy a BCRP (pl. metotrexát, rozuvasztatin, szulfaszalazin) szubsztrátjainak plazmakoncentrációját és terápiás hatását, valamint a mellékhatásaik megjelenését. Amennyiben a ponatinibet együtt alkalmazzák ezekkel a gyógyszerekkel, szoros klinikai felügyelet ajánlott

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Az Iclusig-kezelés alatt álló, fogamzóképes korú nők tartózkodjanak a teherbeeséstől, és az Iclusig-kezelés alatt álló férfiak is tartózkodjanak a gyermeknemzéstől a kezelés ideje alatt. A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt. Nem ismert, hogy a ponatinib befolyásolja-e a szisztémás, hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátló eljárást kell alkalmazni.

Terhesség

Az Iclusig terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberen a potenciális veszély nem ismert. Az Iclusig alkalmazása a terhesség alatt csak egyértelmű szükség esetén javasolt. Amennyiben terhesség alatt alkalmazzák, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Iclusig kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló farmakodinámiai és toxikológiai adatok nem zárják ki az anyatejbe történő kiválasztódás lehetőségét. A szoptatást ajánlott felfüggeszteni az Iclusig-kezelés ideje alatt.

Termékenység

Az Iclusig férfi és női termékenységre gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Iclusig kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Iclusig-kezelés olyan mellékhatásokkal járhat, mint az érdektelenség, szédülés és a homályos látás. Ezért gépjárművezetés és gépek üzemeltetése esetén óvatosság ajánlott.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ebben a fejezetben leírt mellékhatásokat egy egykarú, nyílt, nemzetközi, multicentrikus vizsgálat során figyelték meg 449, olyan CML-ben és Ph+ ALL-ban szenvedő betegen, akik a korábbi TKI-kezelésre rezisztensek vagy intoleránsak voltak, beleértve a BCR-ABL T315I mutációval rendelkezőket is. Minden beteget naponta egyszer 45 mg Iclusig-gal kezelték. A terápia következtében kialakult toxikus hatások kezelésére engedélyezték a dózis átállítását naponta egyszeri 30 mg-ra vagy 15 mg-ra. A jelentés elkészítésének idejében a vizsgálatot folytató betegek mindegyikének követési ideje legalább 27 hónap volt. Az Iclusig-kezelés időtartamának mediánja 866 nap volt a CP-CML-ben szenvedő betegek esetében, 590 nap volt az AP-CML-ben szenvedő betegeknél, és 86 nap volt a BP-CML/Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél. A dóziserősség mediánja 36 mg, azaz a várt 45 mg-os dózis 80%-a volt.

A leggyakrabban észlelt, > 1%-ban előforduló súlyos mellékhatások (zárójelben a kezelésből eredő gyakoriság értékek): pancreatitis (5,6%), láz (4,2%), hasi fájdalom (4,0%), szívizom infarctus (3,6%), pitvarfibrilláció (3,3%), anaemia (3,3%), thrombocytaszám-csökkenés (3,1%), lázas neutropenia (2,9%), szívelégtelenség (2,0%), emelkedett lipázszint (1,8%), dyspnoe (1,6%), hasmenés (1,6%), neutrophilszám-csökkenés (1,3%), pancytopenia (1,3%) és pericardiális folyadékgyülem (1,3%) voltak.

Súlyos artériás cardiovascularis, cerebrovascularis, és perifériás érrendszeri elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegeknél sorrendben 6,7%-os, 5,6%-os, és 5,1%-os arányban fordultak elő (kezelés során észlelt gyakoriságok). Súlyos vénás elzáródásos reakciók a betegek 4,5%-ánál jelentkeztek (kezelés során észlelt gyakoriság).

Összességében a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 20\%$) a thrombocytaszám csökkenése, a kiütések, a száraz bőr és az hasi fájdalom voltak.

Artériás cardiovascularis, cerebrovasculáris, és perifériás érrendszeri elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegeknél sorrendben 9,6%-os, 7,3%-os, és 6,9%-os arányban fordultak elő (kezelés során észlelt gyakoriságok). Vénás elzáródásos reakciók a betegek 5,0%-ánál jelentkeztek (kezelés során észlelt gyakoriság). Összességében, a fázis 2 vizsgálat betegeinek 23%-ánál léptek fel verő- és visszeres, elzáródásos mellékhatások, köztük súlyos mellékhatások a betegek 18%-ánál jelentkeztek. Egyes betegek esetében többféle típusú szövődményt is tapasztaltak.

A kezeléssel összefüggő és a kezelés megszakítását eredményező mellékhatások aránya 14% volt a CP-CML-ben szenvedő betegeknél, 7% az AP-CML-ben szenvedő betegeknél és 4% a BP-CML/Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 3. táblázat tartalmazza az összes, CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő beteg esetében jelentett mellékhatást. A gyakoriság definíciói: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat A CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél megfigyelt mellékhatások – gyakoriságuk a kezelésből eredő események incidenciája alapján feltüntetve

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	felső légúti fertőzés
	Gyakori	pneumonia, sepsis, folliculitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	anaemia, thrombocytaszám-csökkenés, neutrophilszám-csökkenés
	Gyakori	pancytopenia, lázas neutropenia, fehérvérsejtszám csökkenése
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	étvágy-csökkenés
	Gyakori	kiszáradás, folyadék-visszatartás, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hyperuricaemia, hypophosphataemia, hypertriglyceridaemia, hypokalaemia, testsúlycsökkenés
	Nem gyakori	tumor lízis szindróma
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	fejfájás, szédülés
	Gyakori	cerebrovascularis törtézés, agyi infarctus, perifériás neuropathia, érdektelenség, migrén, hyperaesthesia, hypaesthesia, paraesthesia, tranziens ischaemiás attack
	Nem gyakori	agyi artériás stenosis
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	homályos látás, szemszárazság, periorbitalis oedema, szemhéjoedema
	Nem gyakori	retinalis véna thrombosisa, retinalis véna elzáródása, retinalis artéria elzáródása, látásromlás

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatások
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	szívelégtelenség, myocardialis infarctus, pangásos szívelégtelenség, koszorúér-betegség, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem, pitvarfibrilláció, ejekciós frakció csökkenése
	Nem gyakori	myocardialis ischaemia, akut coronaria szindróma, cardialis diszkomfort, ischaemiás cardiomyopathia, koszorúverőér görcs, bal kamrai dysfunctio, pitvari flutter
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hypertensio
	Gyakori	perifériás arterialis elzáródásos betegség, perifériás ischaemia, perifériás verőérszűkület, claudicatio intermittens, mélyvénás thrombosis, hőhullám, kipirulás
	Nem gyakori	perifériás ischaemia, lépinfarctus, vénás embolisatio, vénás thrombosis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	dyspnoe, köhögés
	Gyakori	pulmonalis embolisatio, pleuralis folyadékgyülem, epistaxis, dysphonia, pulmonális hipertenzió
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hasi fájdalom, hasmenés, hányás, székrekedés, hányinger, lipázszint növekedése
	Gyakori	pancreatitis, a vér amilázszintjének emelkedése, gastrooesophagealis reflux betegség, stomatitis, dyspepsia, hasi distensio, hasi diszkomfort, szájszárazság
	Nem gyakori	gyomorvérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint
	Gyakori	a vér bilirubinszintjének emelkedése, a vér alkalikus-foszfátáz-szintjének emelkedése, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint
	Nem gyakori	hepatotoxicitás, sárgaság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	bőrkiütés, száraz bőr
	Gyakori	viszkető kiütés, hámló kiütés, erythema, alopecia, viszketés, hámló bőr, éjjeli izzadás, hyperhydrosis, petechia, ecchymosis, bőrfájdalom, exfoliativ dermatitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	csontfájdalom, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, hátfájdalom, izomgörcs
	Gyakori	musculoskeletalis fájdalom, nyaki fájdalom, musculoskeletalis mellkasi fájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	fáradtság, asthenia, perifériás oedema, láz, fájdalom
	Gyakori	hidegrázás, influenzaszerű tünetek, nem szíveredetű mellkasi fájdalom, tapintható csomó, arcoedema

Kiválasztott mellékhatások leírása

Érrendszeri elzáródás (lásd 4.2 és 4.4 pont)

Az Iclusig-gal kezelt betegeknel előfordult komoly érelzáródás, beleértve a cardiovascularis, cerebrovascularis és perifériális értörténéseket és a vénás thrombotikus történéseket. Ilyen tüneteket egyaránt észleltek cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező, illetve azokkal nem rendelkező betegeknel, beleértve az 50 éves vagy fiatalabb betegeket is. Az érrendszeri elzáródásos nemkívánatos események gyakorisága az életkorral emelkedett, illetve gyakrabban jelentkeztek olyan betegeknel, akiknek a körelőzményében ischaemia, hypertonia, diabetes vagy hyperlipidaemia szerepelt.

Myelosuppressio

Myelosuppressiót minden betegpopuláció esetében jelentettek. A 3-as vagy 4-es fokú thrombocytopenia, neutropenia és anaemia gyakorisága nagyobbak bizonyult az AP-CML-ben és BP-CML/Ph+ ALL-ben szenvedő, mint a CP-CML-ben szenvedő betegeknel (lásd 4. táblázat). Myelosuppressiót mind a vizsgálat kezdetekor normál, mind a már korábban rendellenes laboratóriumi értékekkel rendelkező betegek esetében jelentettek.

A myelosuppressio ritkán (thrombocytopenia 4,5%, neutropenia és anaemia < 1%) eredményezte a kezelés megszakítását.

4. táblázat A klinikailag releváns, 3/4* fokú laboratóriumi eltérések incidenciája bármely betegségcsoport betegeknek $\geq 2\%$ -ban

Laboratóriumi vizsgálat	Minden beteg (N = 449) (%)	CP-CML (N = 270) (%)	AP-CML (N = 85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
Haematologia				
Thrombocytopenia (thrombocytaszám csökkenése)	40	35	49	46
Neutropenia (ANC csökkenése)	34	23	52	52
Leukopenia (WBC csökkenése)	25	12	37	53
Anaemia (Hgb csökkenése)	20	8	31	46
Lymphopenia	17	10	25	28
Biokémiai paraméterek				
Emelkedett lipázszint	13	12	13	14
Csökkent foszforszint	9	9	12	9
Emelkedett glükózszint	7	7	12	1
Emelkedett ALT-szint	6	4	8	7
Csökkent nátriumszint	5	5	6	2
Emelkedett AST-szint	4	3	6	3
Emelkedett káliumszint	2	2	1	3
Emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint	2	1	4	2
Bilirubin	1	< 1	2	1
Csökkent káliumszint	2	< 1	5	2
Emelkedett amilázszint	3	3	2	3
Csökkent kalciumszint	1	< 1	2	1

ALT = alanin-aminotranszferáz, ANC = abszolút neutrophilszám, AST = aszpartát-aminotranszferáz, Hgb = hemoglobin, WBC = fehérvérsejtszám.
*A National Cancer Institute Általános terminológiai kritériumok a mellékhatások esetében 4.0 verzió alapján készült.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során az Iclusig véletlen túladagolásának izolált eseteit jelentették. Egyszeri 165 mg-os dózis és egy becsült 540 mg-os dózis bevétele két betegnél nem eredményezett semmiféle, klinikailag jelentős mellékhatást. Naponta 90 mg-os dózis többszöri bevétele 12 napon keresztül egy betegnél pneumoniát, szisztémás gyulladáshoz vezető választ, pitvarfibrillációt és tünetmentes, közepesen súlyos pericardialis folyadékgyülemet okozott. A kezelést megszakították, a mellékhatások megszűntek, és az Iclusig-kezelést naponta egyszer 45 mg-os dózissal újrakezdték. Iclusig túladagolása esetén a beteget ajánlott megfigyelni, és a megfelelő szupportív kezelést biztosítani számára.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes hatóanyag, protein-kináz-inhibitor, ATC kód: L01XE24

A ponatinib egy potens, általános BCR-ABL inhibitor, melynek egyes szerkezeti elemei, mint a szén-szén hármasszálkötés, lehetővé teszik a molekula nagy affinitású kapcsolódását a natív BCR-ABL kinázhoz és az ABL kináz mutáns formáihoz. A ponatinib az ABL és az ABL T315I mutánsának tirozin-kináz aktivitását gátolja rendre 0,4 és 2,0 nM IC_{50} értékkel. Sejteken végzett vizsgálatok során a ponatinib hatékonynak bizonyult a BCR-ABL kináz domén mutációk által mediált imatinib-, dasatinib- és nilotinibrezisztencia esetén. A preklinikai mutagenézisvizsgálatok során 40 nM-ban állapították meg a ponatinib azon koncentrációját, amely elégséges az összes vizsgált BCR-ABL mutáns (beleértve a T315I) expresszázó sejt viabilitásának legalább 50%-os gátlására, és gátolja a mutáns klónok kialakulását. Sejtalapú, gyorsított mutagenézisvizsgálatok során nem találtak olyan BCR-ABL mutációt, amely rezisztenciát hozna létre 40 nM ponatinibbal szemben. A ponatinib a daganatok zsugorodását és megnövekedett túlélést váltott ki natív vagy T315I mutáns BCR-ABL fehérjét expresszázó daganattal rendelkező egerekben. 30 mg vagy nagyobb dózisok alkalmazása esetén a ponatinib egyensúlyi plazmakoncentrációjának alsó értéke általában meghaladta a 21 ng/ml-t (40 nM-t). 15 mg vagy nagyobb dózisok alkalmazása esetén 34 betegből 32 (94%) beteg perifériás vérenek mononukleáris sejtjeiben mutatták ki a CRKL foszforiláció $\geq 50\%$ -os csökkenését, amely a BCR-ABL gátlás biokémiai markere. A ponatinib egyéb, klinikailag releváns kinázok aktivitását is 20 nM alatti IC_{50} értékben képes gátolni, és cellularis aktivitást mutatott a RET, FLT3 és KIT, valamint az FGFR, PDGFR és VEGFR kináz-családok esetén is.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A korábbi tirozin-kináz inhibitor (TKI) kezelésre rezisztens vagy intoleráns, CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő betegek esetében az Iclusig biztonságosságát és hatásosságát egy egykarú, nyílt, nemzetközi, multicentrikus klinikai vizsgálat során tanulmányozták. Minden beteget naponta egyszer 45 mg Iclusig-gal kezeltek, fenntartva az adagolás csökkentésének és megszakításának lehetőségét, amelyet az adagolás újrakezdése és újbóli megemelése követett. A betegeket a betegségük fázisa (CP-CML; AP-CML; vagy BP-CML/Ph+ ALL), a dasatinib- vagy nilotinibrezisztencia vagy intolerancia (R/I) jelenléte és a T315I mutáció jelenléte alapján a hat különböző kohorsz egyikébe sorolták. A klinikai vizsgálat folyamatban van.

A CP-CML rezisztenciát a dasatinib- vagy nilotinibkezelés hatástalanságaként definiálták, amennyiben az előbbi kezelésekkal sem teljes haematológiai válasz (3 hónapon belül), sem minor citogenetikai válasz (6 hónapon belül) vagy sem major citogenetikai válasz (12 hónapon belül) nem volt megfigyelhető. Azt a CP-CML-ben szenvedő beteget is rezisztensnek nyilvánították, akinél a válasz csökkenését vagy a teljes citogenetikai válasz hiányában a kináz domén mutáció kialakulását vagy a dasatinib- vagy nilotinibkezelés időtartama alatt bármikor betegsége progresszióját (AP-CML vagy BP-CML kialakulását) tapasztalták. Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL rezisztenciát a dasatinib- vagy nilotinibkezelés hatástalanságaként definiálták, amennyiben major haematológiai válasz (AP-CML esetében 3 hónapon belül, BP-CML/Ph+ ALL esetében 1 hónapon belül) nem

jelentkezett vagy a major haematologiai válasz megszűnt (a kezelés alatt bármikor), valamint amennyiben a major haematologiai válasz hiányában kináz domén mutáció kialakulását tapasztalták.

Az intoleranciát a dazatinib- vagy nilotinibkezelés megszakításaként definiálták, amelyet az optimális kezelés ellenére kialakuló toxikus hatások eredményeztek a CP-CML-ben szenvedő betegek teljes citogenetikai válaszában vagy az AP-CML-ben, BP-CML-ben vagy Ph+ ALL-ben szenvedő betegek major haematologiai válaszában.

A CP-CML elsődleges hatásossági végpontja a major citogenetikai válasz (MCyR) volt, amely a teljes és részleges citogenetikai válaszokból (CCyR és PCyR) tevődik össze. A CP-CML másodlagos hatásossági végpontjai a teljes haematologiai válasz (CHR) és a major molekuláris válasz (MMR) voltak.

Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL elsődleges hatásossági végpontja a major haematologiai válasz (MaHR) volt, amely vagy a teljes haematologiai választ (CHR) vagy a leukaemiára utaló bizonyíték hiányát (NEL) jelentette. Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL másodlagos hatásossági végpontjai a MCyR és MMR voltak.

Minden beteg esetében további másodlagos hatásossági végpontok voltak: bizonyított MCyR, klinikai válaszig eltelt idő, klinikai válasz időtartama, progresszió nélküli túlélés és teljes túlélés.

A klinikai vizsgálatba beválasztott 449 beteg közül 444 bizonyult elemzésre alkalmasnak: 267 CP-CML-ben szenvedő beteg (R/I kohorsz: n = 203, T315I kohorsz: N = 64), 83 AP-CML-ben szenvedő beteg (R/I kohorsz: n = 65, T315I kohorsz: n = 18) és 62 BP-CML-ben (R/I kohorsz: n = 38, T315I kohorsz: n = 24) és 32 Ph+ ALL-ben szenvedő beteg (R/I kohorsz: n = 10, T315I kohorsz: n = 22). Dazatinib- vagy nilotinibkezelés során a CP-CML-ben szenvedő betegek csupán 26%-ánál fejlődött ki korábban MCyR vagy kedvezőbb válasz (MCyR, MMR vagy CMR) és az AP-CML-ben, valamint a BP-CML/Ph+ ALL-ben szenvedő betegek csupán rendre 21% és 24%-ánál fejlődött ki korábban MaHR vagy kedvezőbb válasz (MaHR, MCyR, MMR vagy CMR). A vizsgálat kezdetekor megállapított demográfiai jellemzőket az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat Demográfiai adatok és a kórkép jellemzői

A betegek paraméterei a vizsgálatba történő bevonáskor	Teljes populáció a biztonságossági vizsgálatban N = 449
Életkor	
Medián, évek (tartomány)	59 (18–94)
Nemek, n (%)	
Férfi	238 (53%)
Rassz, n (%)	
ázsiai	59 (13%)
feketé bőrű/afroamerikai	25 (6%)
fehér	352 (78%)
egyéb	13 (3%)
ECOG skála szerinti teljesítményszűrés, n (%)	
ECOG=0 vagy 1	414 (92%)
Kórtörténet	
A diagnózis felállítása és az első dózis alkalmazása között eltelt idő mediánja, évek (tartomány)	6,09 (0,33–28,47)
Rezisztencia korábbi TKI-kezelésre*, n (%)	374 (88%)
Korábbi TKI-kezelés – kezelések száma, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
A vizsgálatba történő bevonáskor kimutatott BCR-ABL mutáció, n (%)	
Nincsen	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
* 427 beteg jelzett dasatinibbel vagy nilotinibbel végzett korábbi TKI-kezelést	

A vizsgálatba történő bevonáskor a teljes beteglétszám 55%-a rendelkezett egy vagy több BCR-ABL kináz domén mutációval, amelyek közül a leggyakoribbak a T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) és E359V (4%) voltak. A vizsgálatba történő bevonáskor az R/I kohorszba sorolt, CP-CML-ben szenvedő betegek 67%-ában nem mutattak ki semmilyen mutációt.

A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 6., 7. és 8. táblázat tartalmazza.

6. táblázat Az Iclusig hatásossága a krónikus fázisú CML-ben szenvedő, rezisztens vagy intoleráns betegeknél

	Teljes (N = 267)	Rezisztens vagy intoleráns	
		R/I kohorsz (N = 203)	T315I kohorsz (N = 64)
Citogenetikai válasz			
Major (MCyR) ^a % (95% CI)	54% (48–60)	49% (42–56)	70% (58–81)
Teljes (CCyR) % (95% CI)	44% (38–50)	37% (31–44)	66% (53–77)
Major molekuláris válasz ^b % (95% CI)	30% (24–36)	23% (18–30)	50% (37–63)
^a A CP-CML kohorsz elsődleges végpontja a MCyR volt, amely magában foglalta mind a teljes (nincsenek detektálható Ph+ sejtek), mind a részleges (1–35% Ph+ sejt) citogenetikai választ. ^b Perifériás vérben mérve. Jelentése: a BCR-ABL és ABL transzkriptumok aránya a Nemzetközi Skála (IS) alapján, a perifériás vérben ≤ 0,1% (azaz ≤ 0,1% BCR-ABL ^{IS} ; a betegeknél kimutatták a b2a2/b3a2 (p210) transzkriptumokat), kvantitatív reverz-transzkripció polimeráz lánreakcióval (qRT PCR) mérve.			

A korábban kevesebb TKI-kezelésben részesült, CP-CML-ben szenvedő betegek jobb citogenetikai, haematológiai és molekuláris választ értek el. A korábban egy, kettő vagy három TKI kezelést kapott, CP-CML-ben szenvedő betegek rendre 81%-a (13/16), 61%-a (65/105) és 46%-a (66/143) mutatott MCyR-t az Iclusig-kezelés alatt.

A vizsgálatba történő bevonáskor mutációval nem rendelkező, CP-CML-ben szenvedő betegek 46%-a (63/136) mutatott MCyR-t.

Minden BCR-ABL mutáció esetében, amelyet a vizsgálatba történő bevonáskor több mint egy CP-CML-ben szenvedő betegben mutattak ki, az Iclusig-kezelést követően MCyR-t tapasztaltak.

A MCyR kialakulási idejének mediánja 84 nap (tartomány: 49–334 nap) volt a MCyR-t elérő, CP-CML-ben szenvedő betegek esetében és a MMR-t elérő betegek esetében a MMR kialakulási idejének mediánja 167 nap volt (tartomány: 55–421 nap). Az összes, a vizsgálatot folytató, legalább 27 hónap követési idejű betegek adataival frissített jelentés elkészítésének idejében a MCyR és MMR időtartamának mediánját még nem érték el. A Kaplan-Meier-féle becslés alapján a MCyR-t elérő, CP-CML-ben szenvedő betegek (a kezelés időtartamának mediánja: 866 nap) 87%-ában (95% CI: [78%-92%]) és a MMR-t elérő, CP-CML-ben szenvedő betegek 66%-ában (95% CI: [55%-75%]) előreláthatóan 24 hónapig fennmarad a válasz.

7. táblázat Az Iclusig hatásossága előrehaladott CML-ben szenvedő, rezisztens vagy intoleráns betegeknél

	Akcelerált fázisú CML			Blasztos krízis CML		
	Teljes (N = 83)	Rezisztens vagy intoleráns		Teljes (N = 62)	Rezisztens vagy intoleráns	
		R/I kohorsz (N = 65)	T315I kohorsz (N = 18)		R/I kohorsz (N = 38)	T315I kohorsz (N = 24)
Haematologiai válasz aránya						
Major ^a (MaHR) % (95% CI)	58% (47–69)	60% (47–72)	50% (26–74)	31% (20–44)	32% (18–49)	29% (13–51)
Teljes ^b (CHR) % (95% CI)	47% (36–58)	46% (34–49)	50% (26–74)	21% (12–33)	24% (11–40)	17% (5–37)
Major citogenetikai válasz^c % (95% CI)	39% (28–50)	34% (23–47)	56% (31–79)	23% (13–35)	18% (8–34)	29% (13–51)
^a Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL kohorsz elsődleges végpontja a MaHR volt, amely magában foglalta a teljes haematologiai választ és a leukaemia jelenlétének hiányát. ^b CHR: WBC ≤ az intézményben használt normálérték felső határa, ANC ≥ 1000/mm ³ , thrombocytá ≥ 100 000/mm ³ , nincs blast vagy promyelocytá a perifériás vérben, csontvelő blast ≤ 5%, < 5% myelocytá és metamyelocytá a perifériás vérben, basophil sejt < 5% a perifériás vérben, nincs extramedullaris érintettség (beleértve a hepatomegalia vagy splenomegalia hiányát). ^c A MCyR magában foglalja mind a teljes (nincsenek detektálható Ph+ sejtek), mind a részleges (1-35% Ph+ sejt) citogenetikai választ.						

8. táblázat Az Iclusig hatásossága Ph+ ALL-ben szenvedő, rezisztens vagy intoleráns betegeknél

	Teljes (N = 32)	Rezisztens vagy intoleráns	
		R/I kohorsz (N = 10)	T315I kohorsz (N = 22)
Haematologiai válasz aránya			
Major ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24–59)	50% (19–81)	36% (17–59)
Teljes ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19–53)	40% (12–73)	32% (14–55)
Major citogenetikai válasz^c % (95% CI)	47% (29–65)	60% (26–88)	41% (21–64)
^a Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL kohorsz elsődleges végpontja a MaHR volt, amely magában foglalta a teljes haematologiai választ és a leukaemia jelenlétének hiányát. ^b CHR: WBC ≤ az intézményben használt normálérték felső határa, ANC ≥ 1000/mm ³ , thrombocytá ≥ 100 000/mm ³ , nincs blast vagy promyelocytá a perifériás vérben, csontvelő blast ≤ 5%, < 5% myelocytá és metamyelocytá a perifériás vérben, basophil sejt < 5% a perifériás vérben, nincs extramedullaris érintettség (beleértve a hepatomegalia vagy splenomegalia hiányát). ^c A MCyR magában foglalja mind a teljes (nincsenek detektálható Ph+ sejtek), mind a részleges (1-35% Ph+ sejt) citogenetikai választ.			

A MaHR kialakulási idejének mediánja rendre 21 nap (tartomány: 12-176 nap), 29 nap (tartomány: 12-113 nap) és 20 nap (tartomány: 11-168 nap) volt az AP-CML-ben, a BP-CML-ben és a Ph+ ALL-ben szenvedő betegek esetében. Az összes, a vizsgálatot folytató, legalább 27 hónap

követési idejű betegek adataival frissített jelentés elkészítésekor, MaHR időtartamának mediánját az AP-CML-ben (a kezelés időtartamának mediánja: 590 nap), BP-CML-ben (a kezelés időtartamának mediánja: 89 nap) és Ph+ ALL-ben (a kezelés időtartamának mediánja: 81 nap) szenvedő betegek esetében rendre 13,1 hónapra (tartomány: 1,2-35,8+ hónap), 6,1 hónapra (tartomány: 1,8-31,8+ hónap) és 3,3 hónapra (tartomány: 1,8-13,0+ hónap) becsülték.

A fázis 2 vizsgálat összes betegére vonatkozóan, a dózisintenzitás-biztonságosság összefüggés azt jelezte, hogy a napi egyszeri 15-45 mg dózistartomány felett szignifikánsan nő a ≥ 3 fokozatú nemkívánatos események (szívelégtelenség, artériás thrombosis, hypertonia, thrombocytopenia, pancreatitis, neutropenia, ALT szintemelkedés, AST szintemelkedés, lipáz szintemelkedés, myelosuppressio) gyakorisága.

A fázis 2 vizsgálat során feltárt dózisintenzitás-biztonságosság összefüggés – a kovariánsok hatásainak korrekciója után elvégzett – elemzése megállapította, hogy az összesített dózisintenzitás szignifikáns összefüggésben áll az érelzáródás fokozott kockázatával. Nevezetesen, az esélyarány kb. 1,6 minden egyes, 15 mg-os dózisznövelés esetén. Ezen felül, a fázis 1 vizsgálat betegadatain elvégzett logisztikus regressziós elemzés eredményei összefüggést sejtetnek a szisztémás expozíció (AUC) és az artériás thrombotikus szövődmények előfordulása között. Ennélfogva várható, hogy a dóziscsökkentés mérsékli az érelzáródásos szövődmények kockázatát. Azonban az elemzés amellett szól, hogy a nagyobb dózisoknak „áthúzódó” hatása lehet és ily módon akár több hónap is eltelhet, amíg a dóziscsökkentés hatása megmutatkozik a kockázat csökkenésében. További, az érelzáródásos érszövődmények előfordulásával statisztikailag szignifikáns összefüggésben álló kovariánsok: az anamnézisben szereplő ischaemia és az életkor.

Dóziscsökkentés CP-CML betegeknél

A fázis 2 vizsgálat során mellékhatások jelentkezését követően dóziscsökkentést javasoltak. Ezen túlmenően 2013 októberében minden CP-CML beteg gyógyszeradagjának prospektív csökkentésére vonatkozó új ajánlásokat tettek közzé ebben a vizsgálatban, az érelzáródásos szövődmények kockázatának visszaszorítása céljából.

Biztonságosság

A fázis 2 vizsgálatban 87 CP-CML beteg ért el MCyR-t 45 mg-os dózissal, ill. 45 CP-CML beteg ért el MCyR-t a dózis 30 mg-ra csökkentése után, melyre zömmel mellékhatások miatt került sor. Érelzáródásos szövődmények e 132 beteg közül 44-nél fordultak elő. Ezeknek a szövődményeknek a zöme a MyCR elérését a beteg számára biztosító dózisonál jelentkezett; a dóziscsökkentés után kevesebb számú szövődmény lépett fel.

9. táblázat: Érelzáródásos első mellékhatások a 45 mg, vagy 30 mg mellett MyCR-t elért betegeknél (2014. április 7-én leválogatott adatok)

	A legújabban rendelt dózis az első elzáródásos érszövődmény jelentkezésekor		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR-t ért el 45 mg mellett (N=87)	19	6	0
MCyR-t ért el 30 mg (N=45)	1	13	5

Hatásosság

A fázis 2 vizsgálatból előzetes adatok állnak rendelkezésre a (MCyR és MMR) válasz tartósságáról az összes CP-CML betegre vonatkozóan, akik gyógyszeradagját bármely okból csökkentették. A 10. táblázat e betegek közül azoknak az adatait mutatja be, akik 45 mg mellett érték el MCyR-t és MMR-t (hasonló adatok rendelkezésre állnak azokról a betegekről is, akik 30 mg mellett érték el ugyanezt az eredményt).

Azon betegek többségénél, akik dózisát csökkentették, az ezidáig rendelkezésre álló követési időtartamára fennmaradt az MCyR és az MMR válasz. Azoknak a betegeknél a zöme, akik dózisát végül

15 mg-ra csökkentették, egy ideig 30 mg-ra csökkentett dózist kaptak. A betegek egy részénél – az előny/kockázat egyedi mérlegelése alapján – egyáltalán nem történt dóziscsökkentés. A válasz fennmaradásáról további adatok szükségesek ahhoz, hogy hivatalos ajánlást lehessen megfogalmazni a kockázatminimalizáló stratégia részeként végzett dózismódosításokra vonatkozóan arra az esetre ha mellékhatások nem jelentkeznek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

10. táblázat: A válasz fennmaradása MCyR-t, vagy MMR-t elért 45 mg dózissal kezelt CP-CML betegeknél (2014. április 7-én leválogatott adatok)

	MCyR-t ért el 45 mg mellett(N=87)		MMR-t ért el 45 mg mellett (N=63)	
	Betegek száma	MCyR fennmaradt	Betegek száma	MMR fennmaradt
Nem volt dóziscsökkentés	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Dóziscsökkentés 30 mg-ra és nem tovább	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 napon át 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 napon át 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 napon át 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Bármilyen dóziscsökkentés 15 mg-ra	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 napon át 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 napon át 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 napon át 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Az Iclusig anti-leukaemia aktivitását is értékelték egy 65, CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő beteget felölelő, I. fázisú dózisznövelő vizsgálatban. A vizsgálat még folyamatban van. 43, CP-CML-ben szenvedő beteg közül a MCyR-t elérő 31 beteg követési időtartamának mediánja 25,3 hónap (tartomány: 1,7–38,4 hónap) volt. A jelentés elkészítésének idejében 25 CP-CML-ben szenvedő beteg mutatott MCyR-t (a MCyR időtartam mediánját még nem érték el).

Kardiális elektrofiziológia

Az Iclusig QT-intervallum megnyúlást előidéző hatását 39 leukaemiás betegen vizsgálták, akik naponta egyszer 30 mg, 45 mg vagy 60 mg Iclusig-ot kaptak. A ponatinib QT-intervallumra kifejtett hatásának kiértékelése a vizsgálat kezdetekor és a dinamikus egyensúlyi állapotban elvégzett, három párhuzamos EKG-mérés alapján történt. A vizsgálatban nem találtak az átlagos QTc-intervallumban a vizsgálat kezdetekor mért értékhez viszonyított, klinikailag jelentős (azaz > 20 ms) eltérést. Továbbá a farmakokinetikai-farmakodinámiás modell nem mutat expozíció-hatás összefüggést a 60 mg-os dózissal kezelt csoport esetében, ahol a becsült QTcF átlagos változás -6,4 ms (konfidencia intervallum felső értéke -0,9 ms) a C_{max} érték esetén.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció 1 évnél fiatalabb alcsoportjánál eltekint az Iclusig vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a CML és Ph+ ALL indikációkban. Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció 1-18 éves alcsoportjánál halasztást engedélyez az Iclusig vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a CML és Ph+ ALL indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ponatinib csúskoncentrációját a szájon át történő bevitt követően körülbelül 4 óra múlva éri el. A betegeknél a klinikailag releváns dózistartományon belül (15 mg - 60 mg) alkalmazva a ponatinib mind a C_{max} , mind az AUC érték dózissal arányos emelkedését eredményezte. A naponta 45 mg-os ponatinib dózis dinamikus egyensúlyi állapotában a mértani átlag (CV%) C_{max} és $AUC_{(0-t)}$ expozíciók rendre elérték 77 ng/ml (50%) és 1296 ng•hr/ml (48%) értéket. A plazma ponatinib-expozíciója (C_{max} és AUC) nem különbözött az étkezés előtti értéktől sem magas, sem alacsony zsírtartalmú étel

elfogyasztása után. Az Iclusig alkalmazható étellel vagy a nélkül. Az Iclusig és a gyomorsavszekréció egy potens inhibitorának együttes alkalmazása a ponatinib C_{max} értékének kismértékű csökkenését eredményezte, az $AUC_{0-\infty}$ csökkenése nélkül.

Eloszlás

A ponatinib erősen (> 99%) kötődik a plazmafehérjékhez *in vitro*. A ponatinib vér/plazma hányadosa 0,96. Az ibuprofen, nifedipin, propranolol, szalicilsav vagy warfarin egyidejű alkalmazása nem szorítja ki a ponatinibet fehérjekötéséből. Naponta 45 mg-os dózis alkalmazása esetén a mértani átlag (CV%) látszólagos dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogata 1101 l (94%), amely a ponatinib extravasculáris térben történő nagyarányú eloszlását jelzi. *In vitro* vizsgálatok szerint a ponatinib nem vagy gyenge szubsztátja a P-gp és az emlőtumor rezisztencia fehérjének (breast cancer resistance protein – BCRP). A ponatinib nem szubsztátja az OATP1B1, OATP1B3 humán szervesanion-transzporter polipeptideknek és az OCT-1 szerveskation-transzporternek.

Biotranszformáció

A ponatinibet észterázok és/vagy amidázok inaktív karbonsavvá alakítják, a CYP3A4 egy, a ponatinibnél 4-szer gyengébb aktivitású, N-dezmetil metabolittá metabolizálja. A keringő ponatinib szintjének 58%-át a karbonsav metabolit és 2%-át az N-dezmetil metabolit teszi ki.

A ponatinib terápiás plazmakoncentrációban *in vitro* nem gátolja az OATP1B1 vagy OATP1B3 polipeptideket, az OCT1 vagy OCT2 fehérjéket, a szervesanion-transzporter fehérjéket (OAT1 vagy OAT3) vagy az epesavas sók export pumpáját (BSEP). Ezért nem valószínű, hogy ezen transzporterfehérjék szubsztátjainak ponatinib-mediálta gátlásának eredményeként gyógyszerkölcsonhatás alakul ki. *In vitro* vizsgálatok alapján nem valószínű, hogy a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A vagy CYP2D6 szubsztátok metabolizmusára kifejtett, ponatinib-mediálta gátlás eredményeként gyógyszerkölcsonhatás alakul ki.

Egy humán hepatocytákon végzett *in vitro* vizsgálat alapján az sem valószínű, hogy a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A szubsztátok metabolizmusára kifejtett, ponatinib-mediálta indukció eredményeként gyógyszerkölcsonhatás alakul ki.

Elimináció

Az Iclusig 45 mg-os dózisának egyszeri és ismételt adagolása után a ponatinib terminális eliminációs felezési ideje 22 óra volt, valamint a dinamikus egyensúlyi állapot folyamatos adagolás esetén általánosan 1 héten belül alakult ki. Naponta egyszeri adagolás mellett a ponatinib plazma-expozíciója körülbelül 1,5-szörösére emelkedett az első dózis alkalmazása és a dinamikus egyensúlyi állapot elérése között. Bár a ponatinib-expozíció a plazmában folyamatos adagolás mellett egyensúlyi szintig emelkedett, egy populációs farmakokinetikai elemzés előrejelzése szerint a látszólagos per os clearance csupán korlátozottan nő a folyamatos adagolás első két hetében, ami nem tekinthető klinikai szempontból lényegesnek. A ponatinib főleg széklettel ürül. [¹⁴C]-jelölt ponatinib egyszeri, szájon át történő bevitele után a radioaktív dózis körülbelül 87%-a a székletben és körülbelül 5%-a a vizeletben jelent meg. A ponatinib változatlan formája rendre az alkalmazott dózis 24%-a és < 1%-a a székletben és a vizeletben, a dózis maradék hányadát a metabolitok teszik ki.

Veseelégtelenség

Az Iclusig-et nem vizsgálták veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Bár a vesén keresztüli ürülés nem jelentős útja a ponatinib eliminációjának, nem határozták meg, hogy a májon keresztül történő eliminációt mennyire befolyásolhatja a közepesen súlyos-súlyos veseelégtelenség (lásd 4.2 pont).

Májelégtelenség

A ponatinib egyszeri, 30 mg-os adagját enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, továbbá ép májműködésű, egészséges önkénteseknek adták. A ponatinib C_{max} értéke enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél és ép májműködésű egészségeseknél hasonló volt. A közepes mértékben vagy súlyosan károsodott májműködésű betegeknél a ponatinib C_{max} és $AUC_{0-\infty}$ értékei alacsonyabbak voltak. Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a ponatinib eliminációs felezési ideje a plazmában hosszabb volt, azonban nem

különbözött klinikailag számottevő mértékben az ép májműködésű egészséges önkénteseknél észlelttől.

Az ép májműködésű, egészséges önkéntesekhez viszonyítva, különböző mértékben károsodott májműködésű betegeknek nem észleltek jelentős különbségeket a ponatinib farmakokinetikájában. Az Iclusig kezdő adagját károsodott májműködésű betegek esetében nem szükséges csökkenteni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A ponatinib farmakokinetikáját befolyásoló intrinzik tényezők

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat azzal kapcsolatban, hogy a nem, életkor, rassz és testsúly miképp befolyásolja a ponatinib farmakokinetikáját. A ponatinibre elvégzett integrált populációsintű farmakokinetikai elemzés eredményei azt mutatják, hogy az életkor prediktív tényezője lehet a ponatinib látszólagos *per os* clearance-e (CL/F) változékonyságának. A nem, a rassz és a testsúly nem bizonyult prediktívnek a ponatinib farmakokinetikájának egyének közti változékonyságának megmagyarázásához.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az Iclusig biztonságosságát biztonsági farmakológiai, ismételt dózisu toxicitási, genotoxicitási, reprodukciós toxicitási és fototoxicitási vizsgálatok során értékelték.

A ponatinib a standard *in vitro* és *in vivo* rendszerekben nem mutatott genotoxikus jellemzőket.

A következőkben kerülnek felsorolásra azok a mellékhatások, amelyeket bár klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak.

Patkányoknál és makákó májokban a lymphoid szervek deplecióját figyelték meg az ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok során. A hatások visszafordíthatónak bizonyultak a kezelés megszüntetése után.

Patkányoknál a növekedési porc chondrocytáinak hyper-/hypoplasticus változását figyelték meg az ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok során.

Krónikus adagolás után a neutrophil-, monocyta-, eosinophilszám és a fibrinogenszint növekedésével járó gyulladási változásokat észleltek patkányok preputium és clitoris mirigyében.

A toxicitási vizsgálatok során olyan bőrelváltozásokat figyeltek meg makákó májokban, mint a varasodás, hyperkeratosis vagy erythema. Toxicitási vizsgálatok során száraz, hámló bőrt figyeltek meg patkányokon.

Egy patkányokon végzett vizsgálat során neutrophil infiltrációval társult, diffúz cornealis ödémát és enyhe phototoxicus reakcióra utaló hyperplasticus elváltozást tapasztaltak a lenticularis epithéliumban az 5 és 10 mg/kg ponatinib dózissal kezelt állatokban.

Makákó májokban esetében makroszkopikus és mikroszkopikus összefüggést nem mutató systolés szívzörejekeket figyeltek meg az egyes állatokban, amelyeket az egyszeri dózisu toxicitási vizsgálatban 5 és 45 mg/kg dózissal és a 4 hetes ismételt dózisu toxicitási vizsgálatban 1, 2,5 és 5 mg/kg dózissal kezeltek. Ezen eredmény klinikai relevanciája nem ismert.

Makákó májokban a pajzsmirigy follicularis atrophiját figyelték meg a 4 hetes ismételt dózisu toxicitási vizsgálat során, amely legtöbbször a T3-szint csökkenésével társult és a TSH-szint növekedésének tendenciáját mutatta.

Az ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok során ponatinibkezeléssel összefüggő mikroszkopikus leleteket találtak az 5 mg/kg dózisu ponatinibbel kezelt makákó májokban ovariumában (magnövekedett follicularis atresia) és testisében (minimális ivarsejt degeneratio).

Biztonsági farmakológiai vizsgálatok során a ponatinib 3, 10 és 30 mg/kg dózisa növelte az ürített vizelet mennyiségét és az elektrolit kiválasztást, valamint csökkentette a gyomorürülést patkányokban.

Embryofoetalis toxicitást, például implantatio utáni veszteséget, csökkent foetalis testtömeget és többszörös lágyrész és vázrendszeri elváltozásokat figyeltek meg patkányokban olyan dózisoknál, amelyek maternalis toxicitást váltottak ki. Többszörös lágyrész és vázrendszeri elváltozásokat figyeltek meg maternalis toxicitást nem okozó dózisoknál is.

Fiatal patkányokon gyulladáshatásokkal összefüggő elhullást figyeltek meg a 3 mg/kg/nap adaggal kezelt állatoknál, továbbá a testsúly-gyarapodás csökkenését észlelték 0,75, 1,5 és 3 mg/kg/nap dózisszinteken a kezelés elválasztást megelőző és azt közvetlenül követő szakaszaiban. A fiatal állatokon végzett toxicitási vizsgálatban a ponatinib nem hatott kedvezőtlenül a fontos fejlődési paraméterekre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Nátrium-keményítő-glikolát

Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Tablettabevonat

Talkum

Makrogol 4000

Poli(vinil-alkohol)

Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tartályban egy lezárt, szárítószerként molekulaszűrőt tartalmazó henger is található. A hengert tartsa a tartályban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

60 db vagy 180 db filmtabletta, valamint egy, szárítószerként molekulaszűrőt tartalmazó műanyag henger, csavarmentes fedéllel lezárt, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre és egyéb, a kezelésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Megsemmisítés:

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Kezelés:

A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy a tartályban található, szárítószert tartalmazó hengert ne nyelje le.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. július 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iclusig 45 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

45 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

120 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér, biconvex, kerek filmtabletta, amely körülbelül 9 mm átmérőjű, az egyik oldalán „AP4” mélynyomással ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Iclusig olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik

- a krónikus myeloid leukaemia (CML) krónikus, akcelerált vagy blasztos krízis fázisában szenvednek és rezisztensek dazatinibre vagy nilotinibre; akik nem tolerálják a dazatinibet vagy nilotinibet, és akiknél az ezt követő imatinib-kezelés alkalmazása klinikailag nem helyes, vagy akiknek T315I mutációjuk van;
- Philadelphia-kromoszóma-pozitív, akut lymphoblastos leukaemiában (Ph+ ALL) szenvednek, és rezisztensek dazatinibre; akik nem tolerálják a dazatinibet, és akiknél az ezt követő imatinibkezelés alkalmazása klinikailag nem helyes, vagy akiknek T315I mutációjuk van.

Lásd 4.2 pont: a szív-érrendszeri állapot felmérése a kezelés megkezdése előtt és 4.4 pont: helyzetek, amelyekben megfontolható az alternatív kezelés.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát egy, a leukaemiás betegek diagnózisában és kezelésében tapasztalt orvosnak kell elkezdenie. Amennyiben klinikailag indokolt, a kezelés alatt haematologiai szupportív kezelés alkalmazható, például thrombocyta-transzfúzió és haemopoeticus növekedési faktorok.

A ponatinib-kezelés megkezdése előtt értékelni kell a beteg cardiovascularis állapotát – ideértve a kórtörténet felvételét és a fizikális vizsgálat elvégzését is, a cardiovascularis kockázati tényezők ellen pedig aktív kezelést kell alkalmazni. Továbbra is meg kell figyelni a cardiovascularis állapotot, a szív-érrendszeri kockázathoz hozzájáruló állapotok gyógyszeres és támogató terápiáját pedig ponatinib-kezelés során optimalizálni kell.

Adagolás

Az ajánlott kezdő dózis 45 mg ponatinib naponta. A napi egyszeri 45 mg-os standard dózishoz 45 mg-os filmtabletták állnak rendelkezésre. A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a betegség progressziójának bizonyítéka vagy elfogadhatatlan toxicitás nem tapasztalható.

A betegeken a szabványos klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni a terápiás választ.

Ha 3 hónap elteltével (90. nap) sem alakul ki teljes haematológiai válasz, megfontolandó a ponatinib kezelés leállítás.

Az érelzáródásos szövődmények kockázata valószínűleg dóziszfüggő. Az idült (CP) fázisban lévő, jelentős citogenetikai választ elért CML betegek számára (nemkivánatos esemény hiányában) a dóziscsökkentésre vonatkozó, határozott ajánlásokhoz nincs elegendő adat. Ha a dóziscsökkentés megfontolandó, akkor a következő tényezőket kell figyelembe venni az egyéni előny/kockázat értékelés során: szív-érrendszeri kockázat, a ponatinib terápia mellékhatásai, a citogenetikai válaszig eltelt idő, és a BCR-ABL transzkriptumok szintje (lásd 4.4 és 5.1 pont). A dózis csökkentése esetén gondosan ellenőrizni kell a terápiás választ.

Toxicitások kezelése:

A haematológiai és nem-haematológiai toxicitás kezelése során megfontolandó a dózis módosítása, vagy az adagolás megszakítása. Súlyos mellékhatások esetén mellőzni kell a kezelést.

Azoknál a betegeknél, akiknél a mellékhatások megszűntek, vagy csökkent a súlyosságuk, újraindítható az Iclusig kezelés. Megfontolható a gyógyszeradag növelése a mellékhatások jelentkezése előtt alkalmazott dóziséig, ha ez klinikailag indokolt.

A napi egyszeri 30 mg-os vagy 15 mg-os dózis adagoláshoz 15 mg-os filmtabletták állnak rendelkezésre.

Myelosuppressio

A leukaemiával összefüggésbe nem hozható neutropenia ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocyta $< 50 \times 10^9/l$) jelentkezése esetén alkalmazható dózismódosításokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat Dózismódosítások myelosuppressio esetén

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ vagy thrombocyta $< 50 \times 10^9/l$	Első megjelenés: <ul style="list-style-type: none">Felfüggeszteni az Iclusig adagolását és amennyiben az $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ és a thrombocyta $\geq 75 \times 10^9/l$ érték visszaáll, a kezdő 45 mg-os dózis folytatható.
	Második megjelenés: <ul style="list-style-type: none">Felfüggeszteni az Iclusig adagolását és amennyiben az $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ és a thrombocyta $\geq 75 \times 10^9/l$ érték visszaáll, 30 mg-os dózissal folytatható a kezelés.
	Harmadik megjelenés: <ul style="list-style-type: none">Felfüggeszteni az Iclusig adagolását és amennyiben az $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ és a thrombocyta $\geq 75 \times 10^9/l$ érték visszaáll, 15 mg-os dózissal folytatható a kezelés.
*ANC = abszolút neutrophilszám	

Vascularis occlusio

Amennyiben a betegnél artériás vagy vénás occlusió esemény kialakulása feltételezhető, azonnal meg kell szakítani az Iclusig-gal végzett kezelést. Az esemény megszűnése után a haszon-kockázat arány mérlegelése kell az Iclusig-kezelés újraindítását irányítsa (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A magas vérnyomás hozzájárulhat az artériás trombotikus események kockázatához. Az Iclusig-kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni, ha a magas vérnyomás nincs gyógyszeresen beállítva.

Pancreatitis

A pancreast érintő mellékhatások jelentkezésekor ajánlott dózismódosításokat a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat Dózismódosítások pancreatitis és emelkedett lipáz-/amilázszint esetén

2. fokú pancreatitis és/vagy a lipáz-/amilázszint tünetekkel nem járó emelkedése	Azonos dózissal folytatható az Iclusig-kezelés.
Csak a lipáz-/amilázszint 3. vagy 4. fokú tünetmentes emelkedése (> 2,0 x IULN*)	<p>Megjelenés 45 mg-os dózisznál:</p> <ul style="list-style-type: none"> Felfüggeszteni az Iclusig adagolását és miután visszaáll \leq 1. fokúra (< 1,5 x IULN), 30 mg-os dózissal folytatható a kezelés. <p>Kiújulás 30 mg-os dózisznál:</p> <ul style="list-style-type: none"> Felfüggeszteni az Iclusig adagolását és miután visszaáll \leq 1. fokúra (< 1,5 x IULN), 15 mg-os dózissal folytatható a kezelés. <p>Kiújulás 15 mg-os dózisznál:</p> <ul style="list-style-type: none"> Megfontolandó az Iclusig-kezelés abbahagyása.
3. fokú pancreatitis	<p>Megjelenés 45 mg-os dózisznál:</p> <ul style="list-style-type: none"> Felfüggeszteni az Iclusig adagolását és miután visszaáll < 2. fokúra, 30 mg-os dózissal folytatható a kezelés. <p>Kiújulás 30 mg-os dózisznál:</p> <ul style="list-style-type: none"> Felfüggeszteni az Iclusig adagolását és miután visszaáll < 2. fokúra, 15 mg-os dózissal folytatható a kezelés. <p>Kiújulás 15 mg-os dózisznál:</p> <ul style="list-style-type: none"> Megfontolandó az Iclusig-kezelés abbahagyása.
4. fokú pancreatitis	Az Iclusig-kezelést abba kell hagyni.
*IULN = az intézményben használt normálérték felső határa	

Idős betegek

Az Iclusig-gal végzett klinikai vizsgálat 449 betege közül 155 (35%) volt legalább 65 éves. Az idős betegek nagyobb valószínűséggel tapasztaltak mellékhatásokat, mint a 65 év alatti betegek.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek az ajánlott kezdő adagot kaphatják. Óvatosság ajánlott, amikor súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek adják az Iclusig-ot (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A ponatinib fő eliminációs útvonala nem a vesén keresztüli kiválasztás. Vesekárosodásban szenvedő betegeken még nem vizsgálták az Iclusig-ot. Dózismódosítás nélkül is biztonságosan kezelhetők Iclusig-gal azok a betegek, akik becsült kreatinin-clearance értéke \geq 50 ml/min. Óvatosság ajánlott, amennyiben olyan betegeket kezelnek Iclusig-gal, akik becsült kreatininclearance értéke < 50 ml/min vagy végstádiumú vesebetegségben szenvednek.

Gyermekek

Az Iclusig biztonságosságát és hatásosságát a 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A tablettát egészben kell lenyelni. A tablettát a beteg ne törje össze, vagy ne oldja fel. Az Iclusig bevehető étellel vagy a nélkül.

A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy a tartályban található, szárítószert tartalmazó hengert ne nyelje le.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fontos mellékhatások

Myelosuppressio

Az Iclusig-kezelés súlyos (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events szerinti 3–4. fokú) thrombocytopenia, neutropenia és anaemia kialakulásával jár. Ezen események gyakorisága nagyobb azoknál a betegeknél, akik a CML akcelerált (AP-CML) vagy blasztos krízis (BP-CML)/Ph+ ALL fázisában szenvednek, mint a krónikus fázisú CML-ben (CP-CML) szenvedő betegeknél. Az első 3 hónapban minden 2. héten, majd azt követően havonta vagy a klinikai igénynek megfelelő gyakorisággal teljes vérképvizsgálatot kell végezni. A myelosuppressio általában reverzibilis és rendszerint kezelhető volt az Iclusig alkalmazásának időleges felfüggesztésével vagy dóziscsökkenéssel (lásd 4.2 pont).

Vascularis occlusio

Az Iclusig-gal kezelt betegeknél artériás és vénás trombózis és érelzáródás fordult elő, beleértve a myocardialis infarktust, a stroke-ot, a nagy agyi artériák stenosisát, a súlyos perifériás érbetegséget és a sürgősen szükségessé váló revascularisatiós beavatkozásokat. Ilyen eseményeket egyaránt észleltek cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező, illetve azokkal nem rendelkező betegeknél, beleértve az 50 éves vagy fiatalabb betegeket is. Az érrendszeri elzáródással járó nemkívánatos események gyakorisága az életkorral emelkedett, illetve gyakrabban jelentkeztek olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében ischaemia, hypertonia, diabetes vagy hyperlipidaemia szerepelt.

Az érelzáródásos szövődmények kockázata valószínűleg dóziszfüggő (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A fázis 2 vizsgálatban a betegek 23%-ánál léptek fel verő- és visszér-elzáródásos szövődmények (a kezelés során észlelt gyakoriság). Egyes betegek esetében több mint egyféle szövődményt tapasztaltak. Az Iclusig-gal kezelt betegek 9,6%-ánál artériás cardiovascularis, 7,3%-ánál cerebrovasculáris, 6,9%-ánál perifériás érelzáródásos mellékhatások jelentkeztek (kezelés során észlelt gyakoriságok). Vénás elzáródásos reakciók a betegek 5,0%-ánál (kezelés során észlelt gyakoriság) léptek fel.

A fázis 2 vizsgálat során, súlyos artériás és vénás okkluzív mellékhatások a betegek 18%-ánál fordultak elő (kezelés során észlelt gyakoriság). Az Iclusig-gal kezelt betegek 6,7%-ánál súlyos artériás cardiovascularis, 5,6%-ánál súlyos cerebrovasculáris, 5,1%-ánál súlyos perifériás érelzáródásos mellékhatások jelentkeztek (kezelés során észlelt gyakoriságok). Súlyos vénás elzáródásos reakciók a betegek 4,5%-ánál (kezelés során észlelt gyakoriság) léptek fel (lásd 4.8 pont).

Az Iclusig nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében myocardialis infarctus, korábbi revascularisatio, vagy stroke szerepel, kivéve akkor, ha a kezeléstől várható előny meghaladja a lehetséges kockázatokat (lásd 4.2 és 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél alternatív terápiás lehetőségeket is meg kell fontolni a ponatinib kezelés megkezdése előtt.

A ponatinib-kezelés megkezdése előtt értékelni kell a beteg cardiovascularis állapotát – ideértve a kórtörténet felvételét és a fizikális vizsgálat elvégzését is, a cardiovascularis kockázati tényezőket pedig aktívan kezelni kell. A cardiovascularis állapotot folyamatosan monitorozni, a szív-érrendszeri kockázathoz hozzájáruló állapotok gyógyszeres és támogató terápiáját pedig a ponatinib-kezelés alatt optimalizálni kell.

A thromboembolisatióra és az érrendszeri elzáródásra utaló jeleket monitorozni kell, és érrendszeri elzáródás esetén azonnal meg kell szakítani az Iclusig-gal végzett kezelést. Az esemény megszűnése után a haszon-kockázat arány mérlegelése kell az Iclusig-kezelés újraindítását irányítsa (lásd 4.4 és 4.8 pont)

A magas vérnyomás hozzájárulhat az artériás trombotikus események kockázatához. Iclusig-kezelés során minden egyes klinikai vizit alkalmával monitorozni és kezelni kell a vérnyomást, a magasvérnyomás-betegség beállítását pedig a normál érték eléréséig kell folytatni. Az Iclusig-kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni, ha a magas vérnyomás nincs gyógyszeresen beállítva (lásd 4.2 pont).

Iclusig-gal kezelt betegeknél a kezelés ideje alatt hypertonia alakult ki. Zavartsággal, fejfájással, mellkasi fájdalommal, vagy légszomjjal járó hypertonia esetén a betegek sürgős klinikai beavatkozásra szorulhatnak.

Pangásos szívelégtelenség

Súlyos és végzetes szívelégtelenség, vagy bal kamrai működészavar alakult ki Iclusig-gal kezelt betegeknél – többek között korábbi, érelzáródásos reakciókkal összefüggésben. A betegeken monitorozni kell a szívelégtelenségnek megfelelő panaszokat és tüneteket, azokat a klinikailag javallt módon kezelni kell, akár az Iclusig kezelés megszakításával. Megfontolandó a ponatinib kezelés leállítását azoknál a betegeknél, akiknél súlyos szívelégtelenség alakul ki (4.2 és 4.8 pont).

Pancreatitis és szérumlipázszint

Az Iclusig-kezelés pancreatitis kialakulásával társul. A pancreatitis kialakulásának gyakorisága a kezelés első 2 hónapjában magasabb. Az első 2 hónapban minden 2. héten, majd azt követően időszakosan ellenőrizni kell a szérum lipázszintjét. Szükség lehet az adagolás félbeszakítására vagy dóziscsökkenésre. Amennyiben a lipázszint emelkedése hasi tünetekkel jár, az Iclusig adagolását fel kell függeszteni és a betegeket pancreatitis gyanújával ki kell vizsgálni (lásd 4.2 pont). Óvatosság ajánlott olyan betegek esetében, akiknél a kórtörténetben pancreatitis vagy alkohol abusus szerepel. A pancreatitis kockázatának csökkentése érdekében a súlyos vagy nagyon súlyos hypertriglyceridaemiában szenvedő betegeket megfelelő módon kezelni kell.

Májfunkció-eltérések

Az Iclusig-kezelés hatására megemelkedhet az ALT, AST, bilirubin és alkalikus foszfatáz szintje. A kezelés megkezdése előtt májfunkciós vizsgálatokat kell végezni és azok eredményét a kezelés során időszakosan, a klinikai igényeknek megfelelően monitorozni kell.

Vérzés

Iclusig-gal kezelt betegeknél súlyos vérzéses szövődmények és (akár végzetes) vérzés léptek fel. A súlyos vérzéses szövődmények előfordulási gyakorisága AP-CML, BP-CML, és Ph+ ALL betegeknél nagyobb volt. Leggyakoribb súlyos vérzéses szövődményként agyvérzéses és tápcsatornai vérzéses szövődményekről számoltak be. A legtöbb – azonban nem minden – vérzéses szövődmény a 3-/4-es fokozatú thrombocytopeniás betegeknél fordult elő. Az Iclusig adását jelentős, vagy súlyos vérzés esetén meg kell szakítani és ki kell vizsgálni a szövődményt.

Kölcsönhatás gyógyszerekkel

Óvatosság szükséges az Iclusig és a közepesen erős és erős CYP3A-gátlók, illetve a közepesen erős és erős CYP3A-induktorok együttes alkalmazása során (lásd 4.5 pont).

A ponatinib és véralvadásgátlók egyidejű alkalmazása körültekintést igényel a vérzéses szövődmények kockázatának feltehetően kített betegek esetében (lásd „Myelosuppressio”, „Vérzés”). A ponatinib és véralvadásgátló gyógyszerek együttes alkalmazásával nem végeztek hivatalos vizsgálatokat.

QT-megnyúlás

Az Iclusig QT-intervallum-megnyúlást előidéző hatását 39 leukaemiás betegen vizsgálták és klinikailag jelentős QT-megnyúlást nem tapasztaltak (lásd 5.1 pont). Ugyanakkor átfogó vizsgálatot nem végeztek a QT-megnyúlással kapcsolatban, így a QT-időre kifejtett klinikailag jelentős hatás nem zárható ki.

Speciális betegcsoportok

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek az ajánlott kezdő adagot kaphatják. Óvatosság ajánlott, amikor súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek adják az Iclusig-ot (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Óvatosság ajánlott, amennyiben olyan betegeket kezelnek Iclusig-gal, akik becsült kreatininclearance-e < 50 ml/min vagy végstádiumú vesebetegségben szenvednek (lásd 4.2 pont).

Laktóz

A gyógyszer laktóz-monohidráttal tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, Lapp-laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a ponatinib plazmakoncentrációját

CYP3A gátlók

A ponatinib metabolizmusát a CYP3A4 végzi.

Egyszeri 15 mg Iclusig *per os* dózis alkalmazása ketokonazol (naponta 400 mg), egy erős CYP3A gátló jelenlétében kismértékben megnövelte a szisztémás ponatinibexpozíciót, amely során a ponatinib $AUC_{0-\infty}$ és C_{max} értékei rendre 78%-kal és 47%-kal magasabbak voltak, mint a ponatinib egyedüli alkalmazásakor kapott értékek.

Az Iclusig és erős CYP3A gátlók, mint az atazanavir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol és grapefruitlé együttes alkalmazása során elővigyázatosság szükséges, és megfontolandó az Iclusig kezdő adagjának 30 mg-ra történő csökkentése.

Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a ponatinib plazmakoncentrációját

CYP3A induktorok

Az Iclusig egyszeri, 45 mg-os dózisának az erős CYP3A induktor rifampin (napi 600 mg) jelenlétében történő együttes alkalmazása 19 egészséges önkéntesen a ponatinib $AUC_{0-\infty}$ értékét 62%-kal, a C_{max} értékét 42%-kal csökkentette, a ponatinib monoterápiához viszonyítva.

Erős CYP3A4 induktorok, mint a karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin, rifampicin és az orbáncfű együttes alkalmazása a ponatinibbel kerülendő, és a CYP3A4 induktor helyett alternatív szereket kell keresni – kivéve, ha a kezelés előnye messze meghaladja a csökkent ponatinib-expozíció lehetséges kockázatát.

Hatóanyagok, amelyek plazmakoncentrációját a ponatinib megváltoztathatja

Transzporterfehérje-szubsztrátok

A ponatinib a P-gp és a BCRP gátlója *in vitro*. Ezért együttes alkalmazás során a ponatinib megnövelheti a P-gp (pl. digoxin, dabigatran, kolhicin, pravasztatin) vagy a BCRP (pl. metotrexát, rozuvasztatin, szulfaszalazin) szubsztrátjainak plazmakoncentrációját és terápiás hatását, valamint a mellékhatásaik megjelenését. Amennyiben a ponatinibet együtt alkalmazzák ezekkel a gyógyszerekkel, szoros klinikai felügyelet ajánlott.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Az Iclusig-kezelés alatt álló, fogamzóképes korú nők tartózkodjanak a teherbeeséstől, és az Iclusig-kezelés alatt álló férfiak is tartózkodjanak a gyermeknemzéstől a kezelés ideje alatt. A kezelés ideje alatt hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt. Nem ismert, hogy a ponatinib befolyásolja-e a szisztémás, hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátló eljárást kell alkalmazni.

Terhesség

Az Iclusig terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberen a potenciális veszély nem ismert. Az Iclusig alkalmazása a terhesség alatt csak egyértelmű szükség esetén javasolt. Amennyiben terhesség alatt alkalmazzák, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Iclusig kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló farmakodinámiai és toxikológiai adatok nem zárják ki az anyatejbe történő kiválasztódás lehetőségét. A szoptatást ajánlott felfüggeszteni az Iclusig-kezelés ideje alatt.

Termékenység

Az Iclusig férfi és női termékenységre gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Iclusig kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Iclusig-kezelés olyan mellékhatásokkal járhat, mint az érdektelenség, szédülés és a homályos látás. Ezért gépjárművezetés és gépek üzemeltetése esetén óvatosság ajánlott.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ebben a fejezetben leírt mellékhatásokat egy egykarú, nyílt, nemzetközi, multicentrikus vizsgálat során figyelték meg 449, olyan CML-ben és Ph+ ALL-ban szenvedő betegen, akik a korábbi TKI-kezelésre rezisztensek vagy intoleránsak voltak, beleértve a BCR-ABL T315I mutációval rendelkezőket is. Minden beteget naponta egyszer 45 mg Iclusig-gal kezelték. A terápia következtében kialakult toxikus hatások kezelésére engedélyezték a dózis átállítását naponta egyszeri 30 mg-ra vagy 15 mg-ra. A jelentés elkészítésének idejében, a vizsgálatot folytató betegek mindegyikének követési ideje legalább 27 hónap volt. Az Iclusig-kezelés időtartamának mediánja 866 nap volt a CP-CML-ben szenvedő betegek esetében, 590 nap volt az AP-CML-ben szenvedő betegeknél, és 86 nap volt a BP-CML/Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél. A dóziserősség mediánja 36 mg, azaz a várt 45 mg-os dózis 80%-a volt.

A leggyakrabban észlelt, > 1%-ban előforduló súlyos mellékhatások (zárójelben a kezelésből eredő gyakoriság értékek): pancreatitis (5,6%), láz (4,2%), hasi fájdalom (4,0%), szívizom infarctus (3,6%), pitvarfibrilláció (3,3%), anaemia (3,3%), thrombocytaszám-csökkenés (3,1%), lázas neutropenia (2,9%), szívelégtelenség (2,0%), emelkedett lipázszint (1,8%), dyspnoe (1,6%), hasmenés (1,6%), neutrophilszám-csökkenés (1,3%), pancytopenia (1,3%), és pericardiális folyadékgyülem (1,3%) voltak.

Súlyos artériás cardiovascularis, cerebrovascularis, és perifériás érrendszeri elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegeknél sorrendben 6,7%-os, 5,6%-os, és 5,1%-os arányban fordultak elő

(kezelés során észlelt gyakoriságok). Súlyos vénás elzáródásos reakciók a betegek 4,5%-ánál jelentkeztek (kezelés során észlelt gyakoriság).

Összességében a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 20\%$) a thrombocytaszám csökkenése, a kiütések, a száraz bőr és az hasi fájdalom voltak.

Artériás cardiovascularis, cerebrovasculáris, és perifériás érrendszeri elzáródásos mellékhatások az Iclusig-gal kezelt betegeknél sorrendben 9,6%-os, 7,3%-os, és 6,9%-os arányban fordultak elő (kezelés során észlelt gyakoriságok). Vénás elzáródásos reakciók a betegek 5,0%-ánál jelentkeztek (kezelés során észlelt gyakoriság). Összességében, a fázis 2 vizsgálat betegeinek 23%-ánál léptek fel verő- és visszeres, elzáródásos mellékhatások, köztük súlyos mellékhatások a betegek 18%-ánál jelentkeztek. Egyes betegek esetében többféle típusú szövődményt is tapasztaltak.

A kezeléssel összefüggő és a kezelés megszakítását eredményező mellékhatások aránya 14% volt a CP-CML-ben szenvedő betegeknél, 7% az AP-CML-ben szenvedő betegeknél és 4% a BP-CML/Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 3. táblázat tartalmazza az összes CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő beteg esetében jelentett mellékhatást. A gyakoriság definíciói: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat A CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél megfigyelt mellékhatások – gyakoriságuk a kezeléssel eredő események incidenciája alapján feltüntetve

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	felső légúti fertőzés
	Gyakori	pneumonia, sepsis, folliculitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	anaemia, thrombocytaszám-csökkenés, neutrophilszám-csökkenés
	Gyakori	pancytopenia, lázas neutropenia, fehérvérsejtszám csökkenése
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	étvágy-csökkenés
	Gyakori	kiszáradás, folyadék-visszatartás, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hyperuricaemia, hypophosphataemia, hypertriglyceridaemia, hypokalaemia, testsúlycsökkenés
	Nem gyakori	tumor lízis szindróma
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	fejfájás, szédülés
	Gyakori	cerebrovascularis történés, agyi infarctus, perifériás neuropathia, érdektelenség, migrén, hyperaesthesia, hypoaesthesia, paraesthesia, tranzien ischaemiás attack
	Nem gyakori	agyi artériás stenosis
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	homályos látás, szemszárazság, periorbitalis oedema, szemhéjoedema
	Nem gyakori	retinalis véna thrombosisa, retinalis véna elzáródása, retinalis artéria elzáródása, látásromlás

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatások
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	szívelégtelenség, myocardialis infarctus, pangásos szívelégtelenség, koszorúér-betegség, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem, pitvarfibrilláció, ejekciós frakció csökkenése
	Nem gyakori	myocardialis ischaemia, akut coronaria szindróma, cardialis diszkomfort, ischaemiás cardiomyopathia, koszorúverőér görcs, bal kamrai dysfunctio, pitvari flutter
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hypertensio
	Gyakori	perifériás arterialis elzáródásos betegség, perifériás ischaemia, perifériás verőérszűkület, claudicatio intermittens, mélyvénás thrombosis, hőhullám, kipirulás
	Nem gyakori	perifériás ischaemia, lépinfarctus, vénás embolisatio, vénás thrombosis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	dyspnoe, köhögés
	Gyakori	pulmonalis embolisatio, pleuralis folyadékgyülem, epistaxis, dysphonia, pulmonális hipertenzió
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hasi fájdalom, hasmenés, hányás, székrekedés, hányinger, lipázszint növekedése
	Gyakori	pancreatitis, a vér amilázszintjének emelkedése, gastrooesophagealis reflux betegség, stomatitis, dyspepsia, hasi distensio, hasi diszkomfort, szájszárazság
	Nem gyakori	gyomorvérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint
	Gyakori	a vér bilirubinszintjének emelkedése, a vér alkalikus-foszfátáz-szintjének emelkedése, emelkedett gamma-glutamiltanszferáz-szint
	Nem gyakori	hepatotoxicitás, sárgaság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	bőrkiütés, száraz bőr
	Gyakori	viszkető kiütés, hámló kiütés, erythema, alopecia, viszketés, hámló bőr, éjjeli izzadás, hypaesthesia, petechia, ecchymosis, bőrfájdalom, exfoliativ dermatitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	csontfájdalom, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, hátfájdalom, izomgörcs
	Gyakori	musculoskeletalis fájdalom, nyaki fájdalom, musculoskeletalis mellkasi fájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	fáradtság, asthenia, perifériás oedema, láz, fájdalom
	Gyakori	hidegrázás, influenzaszerű tünetek, nem szíveredetű mellkasi fájdalom, tapintható csomó, arcoedema

Kiválasztott mellékhatások leírása

Érrendszeri elzáródás (lásd 4.2 és 4.4 pont)

Az Iclusig-gal kezelt betegeknel előfordult komoly érelzáródás, beleértve a cardiovascularis, cerebrovascularis és perifériális értörténéseket és a vénás thrombotikus történéseket. Ilyen tüneteket egyaránt észleltek cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező, illetve azokkal nem rendelkező betegeknel, beleértve az 50 éves vagy fiatalabb betegeket is. Az érrendszeri elzáródásos nemkívánatos események gyakorisága az életkorral emelkedett, illetve gyakrabban jelentkeztek olyan betegeknel, akiknek a körelőzményében ischaemia, hypertonia, diabetes vagy hyperlipidaemia szerepelt.

Myelosuppressio

Myelosuppressiót minden betegpopuláció esetében jelentettek. A 3-as vagy 4-es fokú thrombocytopenia, neutropenia és anaemia gyakorisága nagyobbak bizonyult az AP-CML-ben és BP-CML/Ph+ ALL-ben szenvedő, mint a CP-CML-ben szenvedő betegeknel (lásd 4. táblázat). Myelosuppressiót mind a vizsgálat kezdetekor normál, mind a már korábban rendellenes laboratóriumi értékekkel rendelkező betegek esetében jelentettek.

A myelosuppressio ritkán (thrombocytopenia 4,5%, neutropenia és anaemia < 1%) eredményezte a kezelés megszakítását.

4. táblázat A klinikailag releváns, 3/4* fokú laboratóriumi eltérések incidenciája bármely betegségcsoport betegeknek $\geq 2\%$ -ban

Laboratóriumi vizsgálat	Minden beteg (N = 449) (%)	CP-CML (N = 270) (%)	AP-CML (N = 85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
Haematologia				
Thrombocytopenia (thrombocytaszám csökkenése)	40	35	49	46
Neutropenia (ANC csökkenése)	34	23	52	52
Leukopenia (WBC csökkenése)	25	12	37	53
Anaemia (Hgb csökkenése)	20	8	31	46
Lymphopenia	17	10	25	28
Biokémiai paraméterek				
Emelkedett lipázszint	13	12	13	14
Csökkent foszforszint	9	9	12	9
Emelkedett glükózszint	7	7	12	1
Emelkedett ALT-szint	6	4	8	7
Csökkent nátriumszint	5	5	6	2
Emelkedett AST-szint	4	3	6	3
Emelkedett káliumszint	2	2	1	3
Emelkedett alkalikusfoszfatáz-szint	2	1	4	2
Bilirubin	1	< 1	2	1
Csökkent káliumszint	2	< 1	5	2
Emelkedett amilázszint	3	3	2	3
Csökkent kalciumszint	1	< 1	2	1
ALT = alanin-aminotranszferáz, ANC = abszolút neutrophilszám, AST = aszpartát-aminotranszferáz, Hgb = hemoglobin, WBC = fehérvérsejtszám.				
*A National Cancer Institute Általános terminológiai kritériumok a mellékhatások esetében 4.0 verzió alapján készült.				

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül](#).

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során az Iclusig véletlen túladagolásának izolált eseteit jelentették. Egyszeri 165 mg-os dózis és egy becsült 540 mg-os dózis bevétele két betegnél nem eredményezett semmiféle klinikailag jelentős mellékhatást. Naponta 90 mg-os dózis többszöri bevétele 12 napon keresztül egy betegnél pneumoniát, szisztémás gyulladáshoz vezető választ, pitvarfibrillációt és tünetmentes, közepesen súlyos pericardialis folyadékgyülemet okozott. A kezelést megszakították, a mellékhatások megszűntek és az Iclusig-kezelést naponta egyszer 45 mg-os dózissal újrakezdték. Iclusig túladagolása esetén a beteget ajánlott megfigyelni és a megfelelő szupportív kezelést biztosítani számára.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes hatóanyag, protein-kináz-inhibitor, ATC kód: L01XE24

A ponatinib egy potens, általános BCR-ABL inhibitor, melynek egyes szerkezeti elemei, mint a szén-szén hármasszoros kötés, lehetővé teszik a molekula nagy affinitású kapcsolódását a natív BCR-ABL kinázhoz és az ABL kináz mutáns formáihoz. A ponatinib az ABL és az ABL T315I mutánsának tirozin-kináz aktivitását gátolja rendre 0,4 és 2,0 nM IC_{50} értékkel. Sejteken végzett vizsgálatok során a ponatinib hatékonynak bizonyult a BCR-ABL kináz domén mutációk által mediált imatinib-, dasatinib- és nilotinibrezisztencia esetén. A preklinikai mutagenézisvizsgálatok során 40 nM-ban állapították meg a ponatinib azon koncentrációját, amely elégséges az összes vizsgált BCR-ABL mutáns (beleértve a T315I) expresszázó sejt viabilitásának legalább 50%-os gátlására és gátolja a mutáns klónok kialakulását. Sejtalapú, gyorsított mutagenézisvizsgálatok során nem találtak olyan BCR-ABL mutációt, amely rezisztenciát hozna létre 40 nM ponatinibbal szemben. A ponatinib a daganatok zsugorodását és megnövekedett túlélést váltott ki natív vagy T315I mutáns BCR-ABL fehérjét expresszázó daganattal rendelkező egerekben. 30 mg vagy nagyobb dózisok alkalmazása esetén a ponatinib egyensúlyi plazmakoncentrációinak alsó értéke általában meghaladta a 21 ng/ml-t (40 nM-t). 15 mg vagy nagyobb dózisok alkalmazása esetén 34 betegből 32 (94%) beteg perifériás vérének mononukleáris sejtjeiben mutatták ki a CRKL foszforiláció $\geq 50\%$ -os csökkenését, amely a BCR-ABL gátlás biokémiai markere. A ponatinib egyéb, klinikailag releváns kinázok aktivitását is 20 nM alatti IC_{50} értékben képes gátolni és cellularis aktivitást mutatott a RET, FLT3 és KIT, valamint az FGFR, PDGFR és VEGFR kináz-családok esetén is.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A korábbi tirozin-kináz inhibitor (TKI) kezelésre rezisztens vagy intoleráns, CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő betegek esetében az Iclusig biztonságosságát és hatásosságát egy egykarú, nyílt, nemzetközi, multicentrikus klinikai vizsgálat során tanulmányozták. Minden beteget naponta egyszer 45 mg Iclusig-gal kezeltek, fenntartva az adagolás csökkentésének és megszakításának lehetőségét, amelyet az adagolás újrakezdése és újbóli megemelése követett. A betegeket a betegségük fázisa (CP-CML; AP-CML; vagy BP-CML/Ph+ ALL), a dasatinib- vagy nilotinibrezisztencia vagy intolerancia (R/I) jelenléte és a T315I mutáció jelenléte alapján a hat különböző kohorsz egyikébe sorolták. A klinikai vizsgálat folyamatban van.

A CP-CML rezisztenciát a dasatinib- vagy nilotinibkezelés hatástalanságaként definiálták, amennyiben az előbbi kezelésekkkel sem teljes haematológiai válasz (3 hónapon belül), sem minor citogenetikai válasz (6 hónapon belül) vagy sem major citogenetikai válasz (12 hónapon belül) nem volt megfigyelhető. Azt a CP-CML-ben szenvedő beteget is rezisztensnek nyilvánították, akinél a válasz csökkenését vagy a teljes citogenetikai válasz hiányában a kináz domén mutáció kialakulását vagy a dasatinib- vagy nilotinibkezelés időtartama alatt bármikor betegsége progresszióját (AP-CML vagy BP-CML kialakulását) tapasztalták. Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL rezisztenciát a dasatinib- vagy nilotinibkezelés hatástalanságaként definiálták, amennyiben major haematológiai válasz (AP-CML esetében 3 hónapon belül, BP-CML/Ph+ ALL esetében 1 hónapon belül) nem

jelentkezett vagy a major haematologiai válasz megszűnt (a kezelés alatt bármikor), valamint amennyiben a major haematologiai válasz hiányában kináz domén mutáció kialakulását tapasztalták.

Az intoleranciát a dazatinib- vagy nilotinibkezelés megszakításaként definiálták, amelyet az optimális kezelés ellenére kialakuló toxikus hatások eredményeztek a CP-CML-ben szenvedő betegek teljes citogenetikai válaszában vagy az AP-CML-ben, BP-CML-ben vagy Ph+ ALL-ben szenvedő betegek major haematologiai válaszában.

A CP-CML elsődleges hatásossági végpontja a major citogenetikai válasz (MCyR) volt, amely a teljes és részleges citogenetikai válaszokból (CCyR és PCyR) tevődik össze. A CP-CML másodlagos hatásossági végpontjai a teljes haematologiai válasz (CHR) és a major molekuláris válasz (MMR) voltak.

Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL elsődleges hatásossági végpontja a major haematologiai válasz (MaHR) volt, amely vagy a teljes haematologiai választ (CHR) vagy a leukaemiára utaló bizonyíték hiányát (NEL) jelentette. Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL másodlagos hatásossági végpontjai a MCyR és MMR voltak.

Minden beteg esetében további másodlagos hatásossági végpontok voltak: bizonyított MCyR, klinikai válaszig eltelt idő, klinikai válasz időtartama, progresszió nélküli túlélés és teljes túlélés.

A klinikai vizsgálatba beválasztott 449 beteg közül 444 bizonyult elemzésre alkalmasnak: 267 CP-CML-ben szenvedő beteg (R/I kohorsz: n = 203, T315I kohorsz: N = 64), 83 AP-CML-ben szenvedő beteg (R/I kohorsz: n = 65, T315I kohorsz: n = 18) és 62 BP-CML-ben (R/I kohorsz: n = 38, T315I kohorsz: n = 24) és 32 Ph+ ALL-ben szenvedő beteg (R/I kohorsz: n = 10, T315I kohorsz: n = 22). Dazatinib- vagy nilotinibkezelés során a CP-CML-ben szenvedő betegek csupán 26%-ánál fejlődött ki korábban MCyR vagy kedvezőbb válasz (MCyR, MMR vagy CMR) és az AP-CML-ben, valamint a BP-CML/Ph+ ALL-ben szenvedő betegek csupán rendre 21% és 24%-ánál fejlődött ki korábban MaHR vagy kedvezőbb válasz (MaHR, MCyR, MMR vagy CMR). A vizsgálat kezdetekor megállapított demográfiai jellemzőket az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat Demográfiai adatok és a kórkép jellemzői

A betegek paraméterei a vizsgálatba történő bevonáskor	Teljes populáció a biztonságossági vizsgálatban N = 449
Életkor	
Medián, évek (tartomány)	59 (18–94)
Nemek, n (%)	
Férfi	238 (53%)
Rassz, n (%)	
ázsiai	59 (13%)
fekete bőrű/afroamerikai	25 (6%)
fehér	352 (78%)
egyéb	13 (3%)
ECOG skála szerinti teljesítményszűrés, n (%)	
ECOG=0 vagy 1	414 (92%)
Kórtörténet	
A diagnózis felállítása és az első dózis alkalmazása között eltelt idő mediánja, évek (tartomány)	6,09 (0,33–28,47)
Rezisztencia korábbi TKI-kezelésre*, n (%)	374 (88%)
Korábbi TKI-kezelés – kezelések száma, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
A vizsgálatba történő bevonáskor kimutatott BCR-ABL mutáció, n (%)	
Nincsen	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
* 427 beteg jelzett dasatinibbel vagy nilotinibbel végzett korábbi TKI-kezelést	

A vizsgálatba történő bevonáskor a teljes beteglétszám 55%-a rendelkezett egy vagy több BCR-ABL kináz domén mutációval, amelyek közül a leggyakoribbak a T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) és E359V (4%) voltak. A vizsgálatba történő bevonáskor az R/I kohorszba sorolt, CP-CML-ben szenvedő betegek 67%-ában nem mutattak ki semmilyen mutációt.

A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 6., 7. és 8. táblázat tartalmazza.

6. táblázat Az Iclusig hatásossága a krónikus fázisú CML-ben szenvedő, rezisztens vagy intoleráns betegeknél

	Teljes (N = 267)	Rezisztens vagy intoleráns	
		R/I kohorsz (N = 203)	T315I kohorsz (N = 64)
Citogenetikai válasz			
Major (MCyR) ^a % (95% CI)	54% (48–60)	49% (42–56)	70% (58–81)
Teljes (CCyR) % (95% CI)	44% (38–50)	37% (31–44)	66% (53–77)
Major molekuláris válasz ^b % (95% CI)	30% (24–36)	23% (18–30)	50% (37–63)
^a A CP-CML kohorsz elsődleges végpontja a MCyR volt, amely magában foglalta mind a teljes (nincsenek detektálható Ph+ sejtek), mind a részleges (1–35% Ph+ sejt) citogenetikai választ. ^b Perifériás vérben mérve. Jelentése: a BCR-ABL és ABL transzkriptumok aránya a Nemzetközi Skála (IS) alapján, a perifériás vérben ≤ 0,1% (azaz ≤ 0,1% BCR-ABL ^{IS} ; a betegeknél kimutatták a b2a2/b3a2 (p210) transzkriptumokat), kvantitatív reverz-transzkripció polimeráz lánreakcióval (qRT PCR) mérve.			

A korábban kevesebb TKI-kezelésben részesült CP-CML-ben szenvedő betegek jobb citogenetikai, haematologiai és molekuláris választ értek el. A korábban egy, kettő vagy három TKI kezelést kapott, CP-CML-ben szenvedő betegek rendre 81%-a (13/16), 61%-a (65/105) és 46%-a (66/143) mutatott MCyR-t az Iclusig-kezelés alatt.

A vizsgálatba történő bevonáskor mutációval nem rendelkező, CP-CML-ben szenvedő betegek 46%-a (63/136) mutatott MCyR-t.

Minden BCR-ABL mutáció esetében, amelyet a vizsgálatba történő bevonáskor több mint egy CP-CML-ben szenvedő betegben mutattak ki, az Iclusig-kezelést követően MCyR-t tapasztaltak.

A MCyR kialakulási idejének mediánja 84 nap (tartomány: 49–334 nap) volt a MCyR-t elérő, CP-CML-ben szenvedő betegek esetében és a MMR-t elérő betegek esetében a MMR kialakulási idejének mediánja 167 nap volt (tartomány: 55–421 nap). Az összes, a vizsgálatot folytató, legalább 27 hónap követési idejű betegek adataival frissített jelentés elkészítésének idejében a MCyR és MMR időtartamának mediánját még nem érték el. A Kaplan-Meier-féle becslés alapján a MCyR-t elérő, CP-CML-ben szenvedő betegek (a kezelés időtartamának mediánja: 866 nap) 87%-ában (95% CI: [78%-92%]) és a MMR-t elérő, CP-CML-ben szenvedő betegek 66%-ában (95% CI: [55%-75%]) előreláthatóan 24 hónapig fennmarad a válasz.

7. táblázat Az Iclusig hatásossága előrehaladott CML-ben szenvedő, rezisztens vagy intoleráns betegekénél

	Akcelerált fázisú CML			Blasztos krízis CML		
	Teljes (N = 83)	Rezisztens vagy intoleráns		Teljes (N = 62)	Rezisztens vagy intoleráns	
		R/I kohorsz (N = 65)	T315I kohorsz (N = 18)		R/I kohorsz (N = 38)	T315I kohorsz (N = 24)
Haematologiai válasz aránya						
Major ^a (MaHR) % (95% CI)	58% (47–69)	60% (47–72)	50% (26–74)	31% (20–44)	32% (18–49)	29% (13–51)
Teljes ^b (CHR) % (95% CI)	47% (36–58)	46% (34–49)	50% (26–74)	21% (12–33)	24% (11–40)	17% (5–37)
Major citogenetikai válasz^c % (95% CI)	39% (28–50)	34% (23–47)	56% (31–79)	23% (13–35)	18% (8–34)	29% (13–51)
^a Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL kohorsz elsődleges végpontja a MaHR volt, amely magában foglalta a teljes haematologiai választ és a leukaemia jelenlétének hiányát. ^b CHR: WBC ≤ az intézményben használt normálérték felső határa, ANC ≥ 1000/mm ³ , thrombocytá ≥ 100 000/mm ³ , nincs blast vagy promyelocytá a perifériás vérben, csontvelő blast ≤ 5%, < 5% myelocytá és metamyelocytá a perifériás vérben, basophil sejt < 5% a perifériás vérben, nincs extramedullaris érintettség (beleértve a hepatomegalia vagy splenomegalia hiányát). ^c A MCyR magában foglalja mind a teljes (nincsenek detektálható Ph+ sejtek), mind a részleges (1-35% Ph+ sejt) citogenetikai választ.						

8. táblázat Az Iclusig hatásossága Ph+ ALL-ben szenvedő, rezisztens vagy intoleráns betegekénél

	Teljes (N = 32)	Rezisztens vagy intoleráns	
		R/I kohorsz (N = 10)	T315I kohorsz (N = 22)
Haematologiai válasz aránya			
Major ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24–59)	50% (19–81)	36% (17–59)
Teljes ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19–53)	40% (12–73)	32% (14–55)
Major citogenetikai válasz^c % (95% CI)	47% (29–65)	60% (26–88)	41% (21–64)
^a Az AP-CML és BP-CML/Ph+ ALL kohorsz elsődleges végpontja a MaHR volt, amely magában foglalta a teljes haematologiai választ és a leukaemia jelenlétének hiányát. ^b CHR: WBC ≤ az intézményben használt normálérték felső határa, ANC ≥ 1000/mm ³ , thrombocytá ≥ 100 000/mm ³ , nincs blast vagy promyelocytá a perifériás vérben, csontvelő blast ≤ 5%, < 5% myelocytá és metamyelocytá a perifériás vérben, basophil sejt < 5% a perifériás vérben, nincs extramedullaris érintettség (beleértve a hepatomegalia vagy splenomegalia hiányát). ^c A MCyR magában foglalja mind a teljes (nincsenek detektálható Ph+ sejtek), mind a részleges (1-35% Ph+ sejt) citogenetikai választ.			

A MaHR kialakulási idejének mediánja rendre 21 nap (tartomány: 12-176 nap), 29 nap (tartomány: 12-113 nap) és 20 nap (tartomány: 11-168 nap) volt az AP-CML-ben, a BP-CML-ben és a Ph+ ALL-ben szenvedő betegek esetében. Az összes, a vizsgálatot folytató, legalább 27 hónap

követési idejű betegek adataival frissített jelentés elkészítésekor, MaHR időtartamának mediánját az AP-CML-ben (a kezelés időtartamának mediánja: 590 nap), BP-CML-ben (a kezelés időtartamának mediánja: 89 nap) és Ph+ ALL-ben (a kezelés időtartamának mediánja: 81 nap) szenvedő betegek esetében rendre 13,1 hónapra (tartomány: 1,2-35,8+ hónap), 6,1 hónapra (tartomány: 1,8-31,8+ hónap) és 3,3 hónapra (tartomány: 1,8-13,0+ hónap) becsülték.

A fázis 2 vizsgálat összes betegére vonatkozóan, a dózisintenzitás-biztonságosság összefüggés azt jelezte, hogy a napi egyszeri 15-45 mg dózistartomány felett szignifikánsan nő a ≥ 3 fokozatú nemkívánatos események (szívelégtelenség, artériás thrombosis, hypertonia, thrombocytopenia, pancreatitis, neutropenia, ALT szintemelkedés, AST szintemelkedés, lipáz szintemelkedés, myelosuppressio) gyakorisága.

A fázis 2 vizsgálat során feltárt dózisintenzitás-biztonságosság összefüggés – kovariánsok hatásainak korrekciója után elvégzett – elemzése megállapította, hogy az összesített dózisintenzitás szignifikáns összefüggésben áll az érelzáródás fokozott kockázatával. Nevezetesen, az esélyarány kb. 1,6 minden egyes, 15 mg-os dózisznövelés esetén. Ezen felül, a fázis 1 vizsgálat betegadatain elvégzett logisztikus regressziós elemzés eredményei összefüggést sejtetnek a szisztémás expozíció (AUC) és az artériás thrombotikus szövődmények előfordulása között. Ennélfogva várható, hogy a dóziscsökkentés mérsékli az érelzáródásos szövődmények kockázatát. Azonban az elemzés amellett szól, hogy a nagyobb dózisoknak „áthúzódó” hatása lehet és ily módon akár több hónap is eltelhet, amíg a dóziscsökkentés hatása megmutatkozik a kockázat csökkenésében. További, az elzáródásos érszövődmények előfordulásával statisztikailag szignifikáns összefüggésben álló kovariánsok: az anamnézisben szereplő ischaemia, és az életkor.

Dóziscsökkentés CP-CML betegeknél

A fázis 2 vizsgálat során mellékhatások jelentkezését követően dóziscsökkentést javasoltak. Ezen túlmenően 2013 októberében minden CP-CML beteg gyógyszeradagjának prospektív csökkentésére vonatkozó új ajánlásokat tettek közzé ebben a vizsgálatban, az érelzáródásos szövődmények kockázatának visszaszorítása céljából.

Biztonságosság

A fázis 2 vizsgálatban 87 CP-CML beteg ért el MCyR-t 45 mg-os dózissal, ill. 45 CP-CML beteg ért el MCyR-t a dózis 30 mg-ra csökkentése után, melyre zömmel mellékhatások miatt került sor. Érelzáródásos szövődmények e 132 beteg közül 44-nél fordultak elő. Ezeknek a szövődményeknek a zöme a MyCR elérését a beteg számára biztosító dózisonál jelentkezett; a dóziscsökkentés után kevesebb számú szövődmény lépett fel.

9. táblázat: Érelzáródásos első mellékhatások a 45 mg, vagy 30 mg mellett MyCR-t elért betegeknél (2014. április 7-én leválogatott adatok)

	A legújabban rendelt dózis az első elzáródásos érszövődmény jelentkezésekor		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR-t ért el 45 mg mellett (N=87)	19	6	0
MCyR –t ért el 30 mg (N=45)	1	13	5

Hatásosság

A fázis 2 vizsgálatból előzetes adatok állnak rendelkezésre a (MCyR és MMR) válasz tartósságáról az összes CP-CML betegre vonatkozóan, akik gyógyszeradagját bármely okból csökkentették. A 10. táblázat e betegek közül azoknak az adatait mutatja be, akik 45 mg mellett érték el MCyR-t és MMR-t (hasonló adatok rendelkezésre állnak azokról a betegekről is, akik 30 mg mellett érték el ugyanezt az eredményt).

Azon betegek többségénél, akik dózisát csökkentették, az ezidáig rendelkezésre álló követési időtartamára fennmaradt az MCyR és az MMR válasz. Azoknak a betegeknél a zöme, akik dózisát végül

15 mg-ra csökkentették, egy ideig 30 mg-ra csökkentett dózist kaptak. A betegek egy részénél – az előny/kockázat egyedi mérlegelése alapján – egyáltalán nem történt dóziscsökkentés. A válasz fennmaradásáról további adatok szükségesek ahhoz, hogy hivatalos ajánlást lehessen megfogalmazni a kockázatminimalizáló stratégia részeként végzett dózismódosításokra vonatkozóan arra az esetre ha mellékhatások nem jelentkeznek (lásd 4.2 és 4.4pont).

10. táblázat: A válasz fennmaradása MCyR-t, vagy MMR-t elért 45 mg dózissal kezelt CP-CML betegeknél (2014. április 7-én leválogatott adatok)

	MCyR-t ért el 45 mg mellett(N=87)		MMR-t ért el 45 mg mellett (N=63)	
	Betegek száma	MCyR fennmaradt	Betegek száma	MMR fennmaradt
Nem volt dóziscsökkentés	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Dóziscsökkentés 30 mg-ra és nem tovább	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 napon át 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 napon át 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 napon át 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Bármilyen dóziscsökkentés 15 mg-ra	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 napon át 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 napon át 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 napon át 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Az Iclusig anti-leukaemia aktivitását is értékelték egy 65 CML-ben és Ph+ ALL-ben szenvedő beteget felölelő, I. fázisú dózisznövelő vizsgálatban. A vizsgálat még folyamatban van. 43, CP-CML-ben szenvedő beteg közül a MCyR-t elérő 31 beteg követési időtartamának mediánja 25,3 hónap (tartomány: 1,7–38,4 hónap) volt. A jelentés elkészítésének idejében 25 CP-CML-ben szenvedő beteg mutatott MCyR-t (a MCyR időtartam mediánját még nem érték el).

Kardiális elektrofiziológia

Az Iclusig QT-intervallum megnyúlást előidéző hatását 39 leukaemiás betegen vizsgálták, akik naponta egyszer 30 mg, 45 mg vagy 60 mg Iclusig-ot kaptak. A ponatinib QT-intervallumra kifejtett hatásának kiértékelése a vizsgálat kezdetekor és a dinamikus egyensúlyi állapotban elvégzett, három párhuzamos EKG-mérés alapján történt. A vizsgálatban nem találtak az átlagos QTc-intervallumban a vizsgálat kezdetekor mért értékhez viszonyított, klinikailag jelentős (azaz > 20 ms) eltérést. Továbbá a farmakokinetikai-farmakodinámiás modell nem mutat expozíció-hatás összefüggést a 60 mg-os dózissal kezelt csoport esetében, ahol a becsült QTcF átlagos változás -6,4 ms (konfidencia intervallum felső értéke -0,9 ms) a C_{max} érték esetén.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció 1 évnél fiatalabb alcsoportjánál eltekint az Iclusig vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a CML és Ph+ ALL indikációkban. Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció 1–18 éves alcsoportjánál halasztást engedélyez az Iclusig vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a CML és Ph+ ALL indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ponatinib csúskoncentrációját a szájon át történő bevittelt követően körülbelül 4 óra múlva éri el. A betegeknél a klinikailag releváns dózistartományon belül (15 mg – 60 mg) alkalmazva a ponatinib mind a C_{max} , mind az AUC érték dózissal arányos emelkedését eredményezte. A naponta 45 mg-os ponatinib dózis dinamikus egyensúlyi állapotában a mértani átlag (CV%) C_{max} és $AUC_{(0-t)}$ expozíciók rendre elérték 77 ng/ml (50%) és 1296 ng•hr/ml (48%) értéket. A plazma ponatinib-expozíciója (C_{max} és AUC) nem különbözött az étkezés előtti értéktől sem magas, sem alacsony zsírtartalmú étel

elfogyasztása után. Az Iclusig alkalmazható étellel vagy a nélkül. Az Iclusig és a gyomorsavszekréció egy potens inhibitorának együttes alkalmazása a ponatinib C_{max} értékének kismértékű csökkenését eredményezte, az $AUC_{0-\infty}$ csökkenése nélkül.

Eloszlás

A ponatinib erősen (> 99%) kötődik a plazmafehérjékhez *in vitro*. A ponatinib vér/plazma hányadosa 0,96. Az ibuprofen, nifedipin, propranolol, szalicilsav vagy warfarin egyidejű alkalmazása nem szorítja ki a ponatinibet fehérjekötéséből. Naponta 45 mg-os dózis alkalmazása esetén a mértani átlag (CV%) látszólagos dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogata 1101 l (94%), amely a ponatinib extravasculáris térben történő nagyarányú eloszlását jelzi. *In vitro* vizsgálatok szerint a ponatinib nem vagy gyenge szubsztátja a P-gp és az emlőtumor rezisztencia fehérjének (breast cancer resistance protein - BCRP). A ponatinib nem szubsztátja az OATP1B1, OATP1B3 humán szervesanion-transzporter polipeptideknek és az OCT-1 szerveskation-transzporternek.

Biotranszformáció

A ponatinibet észterázok és/vagy amidázok inaktív karbonsavvá alakítják, a CYP3A4 egy, a ponatinibnél 4-szer gyengébb aktivitású, N-dezmetil metabolittá metabolizálja. A keringő ponatinib szintjének 58%-át a karbonsav metabolit és 2%-át az N-dezmetil metabolit teszi ki.

A ponatinib terápiás plazmakoncentrációban *in vitro* nem gátolja az OATP1B1 vagy OATP1B3 polipeptideket, az OCT1 vagy OCT2 fehérjéket, a szervesanion-transzporter fehérjéket (OAT1 vagy OAT3) vagy az epesavas sók export pumpáját (BSEP). Ezért nem valószínű, hogy ezen transzporterfehérjék szubsztátjainak ponatinib-mediálta gátlásának eredményeként gyógyszerkölsönhatás alakul ki. *In vitro* vizsgálatok alapján nem valószínű, hogy a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A vagy CYP2D6 szubsztátok metabolizmusára kifejtett ponatinib-mediálta gátlás eredményeként gyógyszerkölsönhatás alakul ki.

Egy humán hepatocytákon végzett *in vitro* vizsgálat alapján az sem valószínű, hogy a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A szubsztátok metabolizmusára kifejtett ponatinib-mediálta indukció eredményeként gyógyszerkölsönhatás alakul ki.

Elimináció

Az Iclusig 45 mg-os dózisának egyszeri és ismételt adagolása után a ponatinib terminális eliminációs felezési ideje 22 óra volt, valamint a dinamikus egyensúlyi állapot folyamatos adagolás esetén általánosan 1 héten belül alakult ki. Naponta egyszeri adagolás mellett a ponatinib plazma-expozíciója körülbelül 1,5-szörösére emelkedett az első dózis alkalmazása és a dinamikus egyensúlyi állapot elérése között. Bár a ponatinib-expozíció a plazmában folyamatos adagolás mellett egyensúlyi szintig emelkedett, egy populációs farmakokinetikai elemzés előrejelzése szerint a látszólagos per os clearance csupán korlátozottan nő a folyamatos adagolás első két hetében, ami nem tekinthető klinikai szempontból lényegesnek. A ponatinib főleg széklettel ürül. [¹⁴C]-jelölt ponatinib egyszeri szájon át történő bevitele után a radioaktív dózis körülbelül 87%-a a székletben és körülbelül 5%-a a vizeletben jelent meg. A ponatinib változatlan formája rendre az alkalmazott dózis 24%-a és < 1%-a a székletben és a vizeletben, a dózis maradék hányadát a metabolitok teszik ki.

Veseelégtelenség

Az Iclusig-et nem vizsgálták veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Bár a vesén keresztüli ürülés nem jelentős útja a ponatinib eliminációjának, nem határozták meg, hogy a májon keresztül történő eliminációt mennyire befolyásolhatja a közepesen súlyos-súlyos veseelégtelenség (lásd 4.2 pont).

Májelégtelenség

A ponatinib egyszeri 30 mg-os adagját enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, továbbá ép májműködésű, egészséges önkénteseknek adták. A ponatinib C_{max} értéke enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél és ép májműködésű egészségeseknél hasonló volt. A közepes mértékben vagy súlyosan károsodott májműködésű betegeknél a ponatinib C_{max} és $AUC_{0-\infty}$ értékei alacsonyabbak voltak. Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a ponatinib eliminációs felezési ideje a plazmában hosszabb volt, azonban nem

különbözött klinikailag számottevő mértékben az ép májműködésű egészséges önkénteseknél észlelttől.

Az ép májműködésű, egészséges önkéntesekhez viszonyítva, különböző mértékben károsodott májműködésű betegeknek nem észleltek jelentős különbségeket a ponatinib farmakokinetikájában. Az Iclusig kezdő adagját károsodott májműködésű betegek esetében nem szükséges csökkenteni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A ponatinib farmakokinetikáját befolyásoló intrinzik tényezők

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat azzal kapcsolatban, hogy a nem, életkor, rassz és testsúly miképp befolyásolja a ponatinib farmakokinetikáját. A ponatinibre elvégzett integrált populációsintű farmakokinetikai elemzés eredményei azt mutatják, hogy az életkor prediktív tényezője lehet a ponatinib látszólagos *per os* clearance-e (CL/F) változékonyságának. A nem, a rassz és a testsúly nem bizonyult prediktívnek a ponatinib farmakokinetikájának egyének közti változékonyságának megmagyarázásához.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az Iclusig biztonságosságát biztonsági farmakológiai, ismételt dózisú toxicitási, genotoxicitási, reprodukciós toxicitási és fototoxicitási vizsgálatok során értékelték.

A ponatinib a standard *in vitro* és *in vivo* rendszerekben nem mutatott genotoxikus jellemzőket.

A következőkben kerülnek felsorolásra azok a mellékhatások, amelyeket bár klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak.

Patkányoknál és makákó majmoknál a lymphoid szervek deplecióját figyelték meg az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok során. A hatások visszafordíthatónak bizonyultak a kezelés megszüntetése után.

Patkányoknál a növekedési porc chondrocytáinak hyper/hypoplasticus változását figyelték meg az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok során.

Krónikus adagolás után a neutrophil-, monocyta-, eosinophilszám és a fibrinogenszint növekedésével járó gyulladáshoz vezető változásokat észleltek a patkányok preputium és clitoris mirigyében.

A toxicitási vizsgálatok során olyan bőrelváltozásokat figyeltek meg makákó majmoknál, mint a varasodás, hyperkeratosis vagy erythema. Toxicitási vizsgálatok során száraz, hámló bőrt figyeltek meg patkányokon.

Egy patkányokon végzett vizsgálat során neutrophil infiltrációval társult, diffúz cornealis ödémát és enyhe phototoxicus reakcióra utaló hyperplasticus elváltozást tapasztaltak a lenticularis epithéliumban az 5 és 10 mg/kg ponatinib dózissal kezelt állatokban.

Makákó majmok esetében makroszkopikus és mikroszkopikus összefüggést nem mutató systolés szívzörejekeket figyeltek meg az egyes állatokban, amelyeket az egyszeri dózis toxicitási vizsgálatban 5 és 45 mg/kg dózissal és a 4 hetes ismételt dózisú toxicitási vizsgálatban 1, 2,5 és 5 mg/kg dózissal kezeltek. Ezen eredmény klinikai relevanciája nem ismert.

Makákó majmokban a pajzsmirigy follicularis atrophiját figyelték meg a 4 hetes ismételt dózisú toxicitási vizsgálat során, amely legtöbbször a T3-szint csökkenésével társult és a TSH-szint növekedésének tendenciáját mutatta.

Az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok során ponatinibkezeléssel összefüggő mikroszkopikus leleteket találtak az 5 mg/kg dózisú ponatinibbel kezelt makákó majmok ovariumában (magnövekedett follicularis atresia) és testisében (minimális ivarsejt degeneratio).

Biztonsági farmakológiai vizsgálatok során a ponatinib 3, 10 és 30 mg/kg dózisa növelte az ürített vizelet mennyiségét és az elektrolit kiválasztást, valamint csökkentette a gyomorürülést patkányokban.

Embryofoetalis toxicitást, például implantatio utáni veszteséget, csökkent foetalis testtömeget és többszörös lágyrész- és vázrendszeri elváltozásokat figyeltek meg patkányokban olyan dózisoknál, amelyek maternalis toxicitást váltottak ki. Többszörös lágyrész- és vázrendszeri elváltozásokat figyeltek meg maternalis toxicitást nem okozó dózisoknál is.

Fiatal patkányokon gyulladáshatásokkal összefüggő elhullást figyeltek meg a 3 mg/kg/nap adaggal kezelt állatoknál, továbbá a testsúly-gyarapodás csökkenését észlelték 0,75, 1,5 és 3 mg/kg/nap dózisszinteken a kezelés elválasztást megelőző és azt közvetlenül követő szakaszaiban. A fiatal állatokon végzett toxicitási vizsgálatban a ponatinib nem hatott kedvezőtlenül a fontos fejlődési paraméterekre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Nátrium-keményítő-glikolát

Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Tablettabevonat

Talkum

Makrogol 4000

Poli(vinil-alkohol)

Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tartályban egy lezárt, szárítószerként molekulaszűrőt tartalmazó henger is található. A hengert tartsa a tartályban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 db vagy 90 db filtabletta, valamint egy, szárítószerként molekulaszűrőt tartalmazó műanyag henger, csavarmentes fedéllel lezárt, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre és egyéb, a kezelésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Megsemmisítés:

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Kezelés:

A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy a tartályban található, szárítószert tartalmazó hengert ne nyelje le.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. július 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Haupt Pharma – AMAREG GmbH
Donaustauer Strasse 378
D-93055 Regensburg
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő hat hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi. A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egy időben be lehet nyújtani.

Frissített kockázatkezelési tervet 2014. november 24.-ig kell benyújtani.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja mindegyik tagállamban egyeztetni az oktatási program formátumát és tartalmát (többek között a médiakommunikációt, a terjesztés módjait és a program minden egyéb vonatkozását) az illetékes nemzeti hatósággal.

Az oktatási program célja olyan tájékoztatást nyújtani, ami elősegíti a kezelésre alkalmas betegek azonosítását, a ponatinib biztonságos alkalmazási módjának megértését, a betegek kockázatainak és

azoknak a fontos mellékhatásoknak a megismertetését, amelyek esetében monitorozás és dózismódosítás ajánlott.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy minden egyes tagállamban, amelyben az Iclusig-ot forgalmazzák, minden, az Iclusig-ot várhatóan felíró orvos megkapja az egészségügyi szakemberek tájékoztatására készült füzetet.

Az egészségügyi szakemberek tájékoztatására készült füzet kulcselemei:

- A kockázatfelmérés fontossága a ponatinib kezelés megkezdése előtt.
 - A dózis és az elzáródásos érszövődmények kockázata közötti összefüggésről rendelkezésre álló adatok. A dóziscsökkentés mérlegelésekor szem előtt tartandó tényezők olyan CP-CML betegek esetében, akik mellékhatás jelentkezése nélkül érték el MCyR-t. Ajánlások a terápiás válasz gondos monitorozására, ha dóziscsökkentésre kerül sor.
 - Ajánlás a ponatinib leállításának megfontolására, ha a 3 hónap (90 nap) alatt nem sikerült teljes haematológiai választ elérni.
 - Tájékoztatás azokról a fontos mellékhatásokról, amelyek esetében ajánlott a monitorozás és/vagy a dózismódosítás, az SmPC-ben foglaltak szerint: pancreatitis, emelkedett amidáz és lipáz szintek, myelosuppressio, májfunkciós próbák rendellenességei, vérzés, szívelégtelenség/bal kamrai működészavar, elzáródásos érszövődmények, és hypertonia.
 - Utasítások a nemkívánatos reakciók ellátására (monitorozás, dózismódosítás, vagy a kezelés leállítása).
- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az Iclusig optimális kezdő adagjának meghatározása, továbbá CP-CML-ben a MCyR elérése utáni dóziscsökkentés után az Iclusig biztonságosságának és hatásosságának jellemzése céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultja dózis-meghatározó vizsgálatot végez és benyújtja annak eredményeit.	2019. június

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FALTKARTON ÉS TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iclusig 15 mg filmtabletta
Ponatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. A segédanyagok teljes listáját lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 tabletta
180 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Falkarton:

A tartályban található, szárítószeret tartalmazó hengert ne nyelje le!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉK ANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/839/001 60 filmtabletta
EU/1/13/839/002 180 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Faltkarton:
Iclusig 15 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FALTKARTON ÉS TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iclusig 45 mg filmtabletta
Ponatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

45 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. A segédanyagok teljes listáját lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta
90 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Falkarton:

A tartályban található, szárítószeret tartalmazó hengert ne nyelje le!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉK ANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/839/003 30 filmtabletta
EU/1/13/839/004 90 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Faltkarton:
Iclusig 45 mg

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Iclusig 15 mg filmtabletta
Iclusig 45 mg filmtabletta
ponatinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak. Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Iclusig és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Iclusig szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Iclusig-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Iclusig-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Iclusig és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Iclusig olyan, a **fehérvérűség (leukémia)** alábbi típusaiban szenvedő felnőttek **kezelésére alkalmas**, akiknél más gyógyszeres kezelés nem jár előnyös hatással, vagy egy bizonyos genetikai eltéréssel (T315I mutációnak hívják) rendelkeznek:

- krónikus mieloid leukémia (CML): a vér daganatos betegsége, amely a szabálytalan alakú fehérvérsejtek számának növekedésével jár a vérben és a vörös csontvelőben (a vérképzésért felelős szervben)
- Philadelphia-kromoszóma-pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph+ ALL): a leukémia olyan típusa, amelyben túl sok éretlen fehérvérsejt található a vérben és a vérképzésért felelős vörös csontvelőben. Ebben a leukémiában a DNS (genetikai örökítőanyag) bizonyos részei átrendeződnek, és egy rendellenes kromozómát alkotnak, amelyet Philadelphia-kromozómának neveznek.

Az Iclusig az úgynevezett tirozin-kináz-gátló gyógyszerek csoportjába tartozik. A DNS-ben bekövetkezett változások olyan jelzést váltanak ki, amely a szervezetet rendellenes fehérvérsejtek termelésére készíti CML-ben és Ph+ ALL-ban szenvedő betegek esetében. Az Iclusig gátolja ezt a jelet és ily módon megállítja ezen sejtek szaporodását.

2. Tudnivalók az Iclusig szedése előtt

Ne szedje az Iclusig-et:

- ha **allergiás** a ponatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Iclusig szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha máj- vagy hasnyálmirigy-problémái vannak vagy csökkent a veseműködése. Kezelőorvosa további óvintézkedéseket tehet.
- ha korábban alkoholfogyasztási problémái voltak.
- ha korábban szívroham vagy szélütése volt.
- kórelőzményében a vérerekben történt vérrögképződés szerepel.
- ha szívproblémái vannak, beleértve a szívelégtelenséget, a szívritmuszavart és a QT-távolság megnyúlását.
- ha magas a vérnyomása.
- ha vérzéses problémák szerepelnek a kórelőzményében.

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja:

- a szíve működését, valamint értékeli az artériáinak és vénáinak állapotát,
- a teljes vérképet,
A kezelés elkezdése után az első 3 hónap alatt minden 2. héten megismétlik az ellenőrzést. Később havonta vagy a kezelőorvos rendelése szerinti gyakorisággal ellenőrzik a teljes vérképet.
- a lipáz nevű szérumfehérjét,
A lipáz nevű szérumfehérje szintjét az első 2 hónapban minden 2. héten, később szabályos időközönként ellenőrzik. Ha a lipázszint megemelkedik, a kezelés megszakítására vagy az adag csökkentésére lehet szükség.
- a máj működését.
A májfunkciós vizsgálatot kezelőorvosa rendelése szerinti gyakorisággal végzik szabályos időközönként.

Gyermekek és serdülők

Az Iclusig-et nem szabad 18 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésére alkalmazni, mert nem állnak rendelkezésre gyermekgyógyászati adatok.

Egyéb gyógyszerek és az Iclusig

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az alábbi gyógyszerek és az Iclusig befolyásolhatják egymás hatását:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** gombás megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir:** HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **klaritromicin, telitromicin, troleandomicin:** baktérium okozta fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **nefazodon:** depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **orbáncfű:** depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény,
- **karbamazepin:** epilepszia, mániás/depressziós állapotok és egyes fájdalomtípusok kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **fenobarbitál, fenitoin:** epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **rifabutin, rifampicin:** tuberkulózis vagy bizonyos más fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **digoxin:** szívelégtelenség kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **dabigatran:** vérrög keletkezését megelőző gyógyszer,
- **kolhicin:** köszvényes roham kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **pravasztatin, rozuvasztatin:** a magas koleszterinszintet csökkentő gyógyszerek,
- **metotrexát:** súlyos ízületi gyulladás (reumatoid artritisz), daganatbetegségek és a pikkelysömör nevű bőrbetegség kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **szulfaszalazin:** súlyos bélrendszeri és reumás ízületi gyulladások kezelésére szolgáló gyógyszer.

Az Iclusig egyidejű bevétele étellel és itallal

Kerülje a grépfrút-tartalmú ételeket és italokat, például a grépfrút levét.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **A fogamzásgátlással kapcsolatos utasítás férfiaknak és nőknek**
Azoknak a **nőknek**, akik teherbe eshetnek, Iclusig-kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell használniuk. Iclusig-kezelés alatt álló **férfiak** tartózkodjanak a gyermeknemzéstől. Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni a kezelés alatt.
Csak abban az esetben szedje az Iclusig-et a terhessége alatt, **amennyiben kezelőorvosa ezt feltétlenül szükségesnek tartja**, mivel a gyógyszer szedése potenciális kockázatot jelent a megszületendő gyermekre.
- **Szoptatás**
A szoptatást fel kell függeszteni az Iclusig-kezelés ideje alatt. Nem ismert, hogy az Iclusig bejut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Fokozott óvatosságra van szükség a gépjárművezetés és a gépek kezelése során, mivel az Iclusig-kezelés alatt álló betegek látászavarokat, szédülést, álmodást és fáradtságot tapasztalhatnak.

Az Iclusig laktózt tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy a tejcukorra (laktóz) érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Iclusig-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A leukémiák kezelésében jártas orvos rendelheti el az Iclusig-kezelést.

Az Iclusig az alábbi formákban kapható:

- 45 mg-os filmtabletta, az ajánlott adag bevitelére.
- 15 mg-os filmtabletta, az adag beállítására.

A készítmény ajánlott kezdő adagja: egy 45 mg-os filmtabletta naponta.

Kezelőorvosa csökkentheti az adagját, vagy javasolhatja Önnek, hogy időszakosan függesse fel az Iclusig szedését, ha

- az úgynevezett neutrofil fehérvérsejtek száma lecsökken,
- a vérlemezkék száma lecsökken,
- a vérsejteket nem érintő, súlyos mellékhatás jelenik meg
 - hasnyálmirigy-gyulladás alakul ki
 - a lipáz vagy amiláz szérumfehérjék szintje megemelkedik,
- szív- vagy érrendszeri problémák alakulnak ki Önnél.

Miután a mellékhatás megszűnt vagy ellenőrzés alá került, az Iclusig szedését folytathatja a korábbival azonos vagy csökkentett adaggal. Kezelőorvosa rendszeres időközönként felmérheti az Ön válszreakcióját a kezelésre.

Az alkalmazás módja

Nyelje le a filmtablettát egészben egy pohár vízzel. A filmtabletta bevehető étellel vagy anélkül. A filmtablettát ne törje össze és ne oldja fel.

A tartályban található, szárítószeret tartalmazó hengert ne nyelje le!

Az alkalmazás időtartama

Szedje mindennap az Iclusig-et addig, ameddig a kezelőorvosa elrendelte. Ez hosszú időtartamú kezelés.

Ha az előírtnál több Iclusig-et vett be

Azonnal értesítse kezelőorvosát, amennyiben ez bekövetkezett.

Ha elfelejtette bevenni az Iclusig-et

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja az Iclusig szedését

Ne hagyja abba az Iclusig szedését kezelőorvosa jóváhagyása nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

65 évnél idősebb betegek esetében nagyobb valószínűséggel jelennek meg mellékhatások.

Ha az alábbi, súlyos mellékhatások közül bármelyiket észleli, azonnal forduljon orvoshoz.

Ha kóros vérvizsgálati eredményekről értesül, azonnal tájékoztatnia kell erről kezelőorvosát.

Súlyos mellékhatások (gyakori: 100 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- hasnyálmirigy-gyulladás. Ha hasnyálmirigy-gyulladás alakul ki, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Tünetei az erős hasi- és hátfájdalom.
- láz, gyakran más fertőzések jelekkel együtt, melyet a csökkent fehérvérsejtszám okoz
- szívroham
- vérképváltozások:
 - csökkent vörösvértestszám (a tünetek közé tartozik: gyengeség, szédülés, fáradtság)
 - csökkent vérlemezkeszám (a tünetek közé tartozik: fokozott hajlam vérzések vagy véraláfutások kialakulására)
 - a neutrofileknek nevezett fehérvérsejtek csökkent száma (a tünetek közé tartozik: fokozott hajlam a fertőzésekre)
 - a lipáz nevű szérumfehérje emelkedett szintje
- szívritmuszavar, szabálytalan pulzus
- szívelégtelenség (a tünetek közé tartozik: gyengeség, fáradtság, lábduzzadás)
- légzési nehézség
- hasmenés

- vérrög a mélyvénákban, hirtelen kialakuló vénaelzáródás, vérrög egy, a tüdőben lévő érben (a tünetek közé tartozik: hőhullám, kipirulás, az arc kivörösödése, légzési nehézség)
- szélütés (a tünetek közé tartozik: a beszéd- vagy mozgászavar, álmoság, migrén, szokatlan érzékelés)
- vérkeringési zavarok (a tünetek közé tartozik: lábakban vagy karokban jelentkező fájdalom, végtagok hidegsége)
- fokozott hajlam vérzések vagy véraláfutások kialakulására

További lehetséges mellékhatások a fenti gyakorisági kategóriáknak megfelelően csoportosítva:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzés
- étvágytalanság
- álmatlanság
- fejfájás, szédülés
- magas vérnyomás
- köhögés
- hasmenés, hányás, székrekedés, hányinger
- egyes fehérjék emelkedett szintje a vérben:
 - alanin-aminotranszferáz
 - aszpartát-aminotranszferáz
- bőrkiütés, száraz bőr
- csontfájdalom, ízületi fájdalom, hát-, kar- vagy láb fájdalom, izomgörcsök
- fáradtság, folyadék felhalmozódása a karokban és/vagy a lábakban, láz, fájdalom

Gyakori mellékhatások (100 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás, vérmérgezés, szőrtüszőgyulladás
- folyadék-visszatartás
- kiszáradás
- a kalcium, a foszfát vagy a kálium alacsony szintje a vérben
- emelkedett cukor- vagy húgysavszint a vérben, magas trigliceridszint a vérben
- testsúlycsökkenés
- mini-sztrók, agyi infarktus
- karban és/vagy a lábban kialakuló idegműködési zavarok (gyakran okozzák a kéz vagy a lábfej zsibbadását és fájalmát)
- levertség, migrén
- fokozott vagy csökkent tapintásérzés vagy érzékelés, rendellenes érzékelés, például bizsergés, fülcsengés és viszketés
- homályos látás, szemszárazság
- szövetduzzanat a szemhéjon vagy a szem körül, amit felesleges folyadék okoz
- kellemetlen nyomás, teltségérzet, szorító érzés vagy fájdalom a mellkas közepében (angina pectorisz)
- szívdobogásérzés
- egyik vagy mindkét lábban járás vagy sportolás közben jelentkező fájdalom, amely pár perc pihenés után elmúlik
- hőhullám, kipirulás
- mellkasi folyadékgyülem (légzési nehézséget okozhat), orrvérzés, hangképzési nehézség, magas vérnyomás a tüdőerekben
- máj- és hasnyálmirigy-enzimek emelkedett szintje a vérben:
 - amiláz
 - alkalikus foszfatáz
 - gamma-glutamil-transzferáz
- gyomorégés, amit a gyomornedv nyelőcsőbe történő visszajutása okoz, gyulladás a szájüregben, haspuffadás vagy kellemetlen érzés vagy emésztési panaszok, szájszárazság
- a bilirubin (a vér festékanyagának lebomlásakor keletkező sárga színű vegyület) emelkedett szintje a vérben
- izom-, csontrendszeri, nyak- vagy mellkasi fájdalom

- bőrkiütés, -viszketés, -hámítás, kivörösödés, véraláfutás, bőrfájdalom, hajhullás
- szövetduzzanat az arcon, túlzott folyadék tartalom miatt
- éjszakai izzadás, fokozott verejtékezés
- nem szíveredetű mellkasi fájdalom
- képtelenség az erekcióra vagy fenntartására
- hidegrázás, influenzaszerű tünetek

Nem gyakori mellékhatások (1000 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- pusztuló daganatsejtek bomlási termékei által okozott anyagcserezavarok
- az agyi verőerek szűkülete
- a szem ereinek elzáródása, látászavar
- szívproblémák, a szívizomban található erek betegségei, bal oldali mellkasi fájdalom, a szív bal kamrájának rendellenes működése
- érszűkület, rossz vérkeringés
- a lépben kialakult vérkeringési zavarok
- gyomorvérzés (a tünetek közé tartozik: gyomorfájdalom, vérhányás)
- májkárosodás, sárgaság (a tünetek közé tartozik: a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Iclusig-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tartályban egy lezárt műanyag henger is található, amely szárítószerként molekulaszűrőt tartalmaz. A hengert tartsa a tartályban. Ne nyelje le a szárítószer tartalmazó hengert.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Iclusig

- A készítmény hatóanyaga a ponatinib.
Minden 15 mg-os filmtabletta 15 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában).
Minden 45 mg-os filmtabletta 45 mg ponatinibet tartalmaz (ponatinib-hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát, vízmentes, szilícium-dioxid (kolloid anhidrát), magnézium-sztearát, talkum, makrogol 4000, poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171).

Milyen az Iclusig külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Iclusig filmtabletta fehér színű, kerek, mindkét oldalán domború tablettá.

Az Iclusig 15 mg filmtabletta körülbelül 6 mm átmérőjű az egyik oldalán "A5" jelzéssel ellátva.

Az Iclusig 45 mg filmtabletta körülbelül 9 mm átmérőjű az egyik oldalán "AP4" jelzéssel ellátva.

Az Iclusig műanyag tartályban kerül forgalomba, melyben egy, szárítószerként molekulaszűrőt tartalmazó henger is található. A tartályok kartondobozba vannak csomagolva.

Az Iclusig 15 mg tartályai 60 vagy 180 filmtablettát tartalmaznak.

Az Iclusig 45 mg tartályai 30 vagy 90 filmtablettát tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Nagy-Britannia

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.