

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iclusig 15 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ponatinib 15 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimate).

Comprimat filmat biconvex, rotund, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 6 mm, inscripționat cu „A5” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Iclusig este indicat în tratamentul pacienților adulți cu:

- leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I
- cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.

Vezi pct. 4.2 Evaluarea status-ului cardiovascular înainte de începerea tratamentului și 4.4 Situațiile în care poate fi avut în vedere un tratament alternativ.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic specializat în diagnosticul și tratamentul pacienților cu leucemie. Dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic, în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite și factorii de creștere hematopoietici.

Înainte de începerea tratamentului cu ponatinib, trebuie evaluat status-ul cardiovascular al pacientului, inclusiv antecedentele și examenul obiectiv, iar factorii de risc cardiovascular trebuie abordați în mod activ. Status-ul cardiovascular trebuie monitorizat în continuare, iar tratamentul medical și de susținere pentru afecțiunile care contribuie la riscul cardiovascular trebuie optimizat în timpul tratamentului cu ponatinib.

Doze

Doza inițială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi. Pentru doza standard de 45 mg o dată pe zi, sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg. Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile.

Pacienții trebuie monitorizați pentru răspuns în conformitate cu recomandările clinice standard.

În cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului.

Riscul evenimentelor de ocluzie vasculară este probabil să fie dependent de doză. Nu există suficiente date disponibile pentru recomandări formale privind reducerea dozei (în absența unei reacții adverse) la pacienții cu LMC în faza cronică (FC) care au obținut un răspuns citogenetic major. Dacă se are în vedere reducerea dozei, următorii factori trebuie luați în considerare în evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc: riscul cardiovascular, reacțiile adverse ale tratamentului cu ponatinib, timpul până la răspunsul citogenetic și nivelurile transcripției BCR-ABL (vezi pct. 4.4 și 5.1). În cazul în care se efectuează reducerea dozei, este recomandată monitorizarea atentă a răspunsului.

Abordarea terapeutică a efectelor toxice:

Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice hematologice și non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării. În cazul reacțiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt.

Pentru pacienții ale căror reacții adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea Iclusig și se poate avea în vedere creșterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariția reacției adverse, conform indicațiilor clinice.

Pentru doza de 30 mg sau 15 mg o dată pe zi, sunt disponibile comprimate filmate de 15 mg.

Mielosupresie

În Tabelul 1 sunt rezumate modificările dozei în cazul neutropeniei ($\text{NAN}^* < 1,0 \times 10^9/\text{l}$) și trombocitopeniei (număr de trombocite $< 50 \times 10^9/\text{l}$) care nu sunt legate de leucemie.

Tabelul 1 Modificări ale dozei în cazul mielosupresiei

NAN* $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau trombocite $< 50 \times 10^9/\text{l}$	Prima apariție: <ul style="list-style-type: none">Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza inițială de 45 mg după refacerea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$
	A doua apariție: <ul style="list-style-type: none">Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$
	A treia apariție: <ul style="list-style-type: none">Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$

*NAN = număr absolut de neutrofile

Ocluzie vasculară

La un pacient la care se suspectează că va apărea un eveniment ocluziv arterial sau venos, administrarea Iclusig trebuie întreruptă imediat. Decizia de a reîncepe tratamentul cu Iclusig trebuie luată ținând cont de evaluarea raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.4 și 4.8) după ce evenimentul a fost soluționat.

Hipertensiunea arterială poate contribui la riscul de apariție a evenimentelor trombotice arteriale. Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt temporar dacă hipertensiunea arterială nu este controlată medical.

Pancreatită

Modificările recomandate pentru reacțiile adverse la nivel pancreatic sunt rezumate în Tabelul 2.

Tabelul 2 Modificări ale dozei în caz de pancreatită și creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale lipazei/amilazei

Pancreatită de gradul 2 și/sau creșteri asimptomatice ale valorilor plasmaticice ale lipazei/amilazei	Se continuă tratamentul cu Iclusig în aceeași doză
Numai creșterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentrațiilor plasmaticice ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori LSSVN)	<p>Apariție la doza de 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 1,5 x LSSVN) <p>Repariție la doza de 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 15 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 1,5 x LSSVN) <p>Repariție la doza de 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se va lua în considerare oprirea administrării Iclusig
Pancreatită de gradul 3	<p>Apariție la doza de 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la < Gradul 2 <p>Repariție la doza de 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 15 mg după recuperare la < Gradul 2 <p>Repariție la doza de 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se va lua în considerare oprirea administrării Iclusig
Pancreatită de gradul 4	Se oprește administrarea Iclusig
*LSSVN = limita superioară stabilită a valorilor normale	

Pacienți vârstnici

Dintre cei 449 pacienți care au participat la studiul clinic cu Iclusig, 155 (35%) aveau vârsta ≥ 65 ani. În comparație cu pacienții cu vârsta < 65 ani, pacienții mai vârstnici sunt mai predispuși să prezinte reacții adverse.

Insuficiență hepatică

Pacienților cu insuficiență hepatică li se poate administra doza inițială recomandată. Se recomandă prudență atunci când se administrează Iclusig la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Excreția renală nu reprezintă calea principală de eliminare a ponatinibului. Iclusig nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Pacienților cu un clearance al creatininei estimat de ≥ 50 ml/min ar trebui să li se poată administra Iclusig în condiții de siguranță, fără ajustarea dozajului. Se recomandă prudență atunci când se administrează Iclusig la pacienți cu un clearance al creatininei estimat < 50 ml/min, sau cu boală renală în stadiul terminal.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Iclusig la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi. Pacienții nu trebuie să sfărâme sau să dizolve comprimatele. Iclusig poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pacienții trebuie atenționați să nu înghită capsula desicantă aflată în flacon.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse importante

Mielosupresie

Iclusig se asociază cu trombocitopenie, neutropenie și anemie severă (de gradul 3 sau 4, conform Criteriilor terminologice comune pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)). Frecvența acestor reacții adverse este mai mare la pacienții cu LMC în fază accelerată (LMC-FA) sau în fază blastică (LMC-FB)/LLA Ph+ comparativ cu pacienții cu LMC în fază cronică (LMC-FC). Hemograma completă trebuie efectuată la intervale de 2 săptămâni în primele 3 luni și apoi lunar, conform indicațiilor clinice. Mielosupresia a fost în general reversibilă și de obicei a fost controlată prin întreruperea temporară a administrării Iclusig sau prin reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Ocluzie vasculară

La pacienții tratați cu Iclusig au apărut tromboză și ocluzii arteriale și venoase, incluzând infarct miocardic fatal, accident vascular cerebral, stenoză a vaselor arteriale cerebrale mari, boală vasculară periferică severă și necesitate urgentă de efectuare a procedurilor de revascularizare. Aceste evenimente au apărut la pacienți cu și fără factori de risc cardiovascular, incluzând pacienți cu vârsta de 50 ani sau mai tineri. Reacțiile adverse de ocluzie vasculară au fost cu atât mai frecvente cu cât vârsta a fost mai ridicată, precum și la pacienții cu antecedente de ischemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat sau hiperlipidemie.

Riscul de evenimente de ocluzie vasculară este probabil să fie dependent de doză (vezi pct. 4.2 și 5.1). În studiul de faza 2, reacțiile adverse de ocluzie arterială și venoasă s-au produs la 23% dintre pacienți (frecvențe rezultate în urma tratamentului). Unii pacienți au prezentat mai mult de 1 tip de eveniment. Reacțiile adverse de ocluzie arterială cardiovasculară, cerebrovasculară și vasculare periferice (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 9,6%, 7,3% și respectiv 6,9% dintre pacienții tratați cu Iclusig. Reacțiile de ocluzie venoasă (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 5,0% dintre pacienți.

În studiul de faza 2, reacțiile adverse grave de ocluzie arterială și venoasă s-au produs la 18% dintre pacienți (frecvențe rezultate în urma tratamentului). Reacțiile adverse grave de ocluzie arterială cardiovasculară, cerebrovasculară și vasculare periferice (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 6,7%, 5,6% și respectiv 5,1% dintre pacienții tratați cu Iclusig. Reacțiile grave de ocluzie venoasă (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 4,5% dintre pacienți (vezi pct. 4.8).

Iclusig nu trebuie utilizat la pacienți cu antecedente de infarct miocardic, revascularizare anterioară sau accident vascular cerebral decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul potențial (vezi pct. 4.2 și 4.8). La acești pacienți trebuie avute în vedere și opțiuni terapeutice alternative înainte de începerea tratamentului cu ponatinib.

Înainte de începerea tratamentului cu ponatinib, trebuie evaluat status-ul cardiovascular al pacientului, inclusiv antecedentele și examenul obiectiv, iar factorii de risc cardiovascular trebuie abordați în mod activ. Status-ul cardiovascular trebuie monitorizat în continuare, iar tratamentul medical și de susținere pentru afecțiunile care contribuie la riscul cardiovascular trebuie optimizat în timpul tratamentului cu ponatinib.

Trebuie efectuată monitorizarea pentru depistarea semnelor de tromboembolie și ocluzie vasculară, iar administrarea Iclusig trebuie întreruptă imediat în caz de ocluzie vasculară. Decizia de a reîncepe

tratamentul cu Iclusig trebuie luat ținând cont de evaluarea raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hipertensiunea arterială poate contribui la riscul de apariție a evenimentelor trombotice arteriale. În timpul tratamentului cu Iclusig, tensiunea arterială trebuie monitorizată și tratată la fiecare examinare clinică, iar hipertensiunea arterială trebuie tratată până când tensiunea revine la valorile normale. Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt temporar dacă hipertensiunea arterială nu este controlată medical (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu Iclusig, în urma tratamentului a apărut hipertensiunea arterială. Pacienții pot necesita intervenția clinică de urgență pentru hipertensiune arterială asociată stării de confuzie, cefaleei, durerilor în piept sau dificultăților de respirație.

Insuficiență cardiacă congestivă

Insuficiența cardiacă letală și gravă sau disfuncția ventriculară stângă au fost observate la pacienții tratați cu Iclusig, inclusiv manifestări legate de evenimente de ocluzie vasculară anterioare. Se recomandă monitorizarea pacienților pentru semne sau simptome care indică insuficiența cardiacă și tratați după cum este indicat clinic, inclusiv prin întreruperea tratamentului cu Iclusig. Trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului la pacienții care dezvoltă insuficiență cardiacă gravă (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Pancreatită și lipază serică

Iclusig se asociază cu pancreatită. Frecvența pancreatitei este mai mare în primele 2 luni de administrare. Lipemia trebuie controlată la interval de 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi periodic. Poate fi necesară întreruperea sau reducerea dozei. Dacă creșterile concentrațiilor plasmatice ale lipazei se asociază cu simptome abdominale, administrarea Iclusig trebuie întreruptă și pacienții trebuie evaluați în vederea identificării semnelor de pancreatită (vezi pct. 4.2). Se impune prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită sau abuz de alcool etilic. Tratamentul pacienților cu hipertrigliceridemie severă sau foarte severă trebuie efectuat în mod adecvat, pentru a reduce riscul de pancreatită.

Anomalii ale funcției hepatice

Iclusig poate determina creștere a concentrațiilor plasmatice ale ALAT, ASAT, bilirubinei și fosfatazei alcaline. Testele funcției hepatice trebuie efectuate înaintea inițierii tratamentului și monitorizate periodic, conform indicațiilor clinice.

Hemoragie

La pacienții tratați cu Iclusig s-au produs evenimente de sângerare gravă și hemoragie gravă, inclusiv decese. Incidența evenimentelor de sângerare gravă a fost mai mare la pacienții cu LMC-FA, LMC-FB și LLA Ph+. Hemoragia cerebrală și hemoragia gastrointestinală au fost evenimente de sângerare gravă întâlnite cel mai frecvent. Majoritatea evenimentelor hemoragice, dar nu toate, au apărut la pacienți cu trombocitopenie de grad 3/4. Se recomandă întreruperea tratamentului cu Iclusig în cazurile de hemoragie gravă sau severă și evaluarea acestora.

Interacțiuni medicamentoase

Se impune prudență atunci când se administrează concomitent Iclusig și inhibitori moderați și puternici ai izoenzimei CYP3A și inductori moderați și puternici ai izoenzimei CYP3A (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă a ponatinibului cu anticoagulanți trebuie să se facă cu prudență la pacienții care pot prezenta un risc de evenimente de sângerare (vezi „Mielosupresia” și „Hemoragia”). Nu au fost efectuate studii oficiale cu ponatinib și medicamente anticoagulante.

Prelungirea intervalului QT

Posibilitatea prelungirii intervalului QT în cazul administrării Iclusig a fost evaluată la 39 pacienți cu leucemie și nu s-a observat o prelungire a intervalului QT semnificativă din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.1.). Cu toate acestea, nu s-a efectuat un studiu complet privind intervalul QT și prin urmare nu se poate exclude un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra intervalului QT.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Pacienților cu insuficiență hepatică li se poate administra doza inițială recomandată. Se recomandă prudență atunci când se administrează Iclusig la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Se recomandă prudență atunci când se administrează Iclusig la pacienți cu un clearance al creatininei estimat < 50 mL/min, sau cu boală renală în stadiul terminal (vezi pct. 4.2).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză - galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Substanțe care pot crește concentrațiile plasmatice de ponatinib

Inhibitori ai izoenzimei CYP3A4

Ponatinibul este metabolizat de către izoenzime CYP3A4.

Administrarea concomitentă a Iclusig în doză orală unică de 15 mg și a ketoconazolului (400 mg pe zi), un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A, a determinat o creștere moderată a expunerii sistemice a ponatinibului, cu valori ale $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale ponatinibului cu 78% și, respectiv, 47% mai mari decât cele observate în cazul în care ponatinib a fost administrat în monoterapie.

Se impune prudență și se recomandă luarea în considerare a reducerii dozei inițiale de Iclusig până la 30 mg, la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A, cum sunt claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, troleandomicină, voriconazol și suc de grapefruit.

Substanțe care pot scădea concentrațiile plasmatice de ponatinib

Inductori ai izoenzimei CYP3A

Administrarea concomitentă a Iclusig într-o doză unică de 45 mg, în prezența rifampicinei (600 mg zilnic), un inductor puternic al izoenzimei CYP3A, la 19 voluntari sănătoși, a determinat scăderea valorilor $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale ponatinibului cu 62% și, respectiv, 42%, în comparație cu administrarea ponatinibului în monoterapie.

Se recomandă evitarea administrării concomitente a ponatinibului cu inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4, cum sunt carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutină, rifampicină și sunătoare, fiind de preferat alternative la inductorul izoenzimei CYP3A4, cu excepția cazului în care beneficiul depășește riscul posibil de subexpunere la ponatinib.

Substanțe ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de către ponatinib

Substraturi transportoare

In vitro, ponatinibul este un inhibitor al P-gp și BCRP. Ca urmare, ponatinibul poate avea potențialul de a crește concentrațiile plasmatice ale substraturilor P-gp (de exemplu digoxină, dabigatran, colchicină, pravastatină) sau BCRP (de exemplu metotrexat, rosuvastatină, sulfasalazină) administrate concomitent și pot crește efectul terapeutic și reacțiile adverse ale acestora. Se recomandă supravegherea clinică îndeaproape atunci când ponatinibul se administrează împreună cu aceste medicamente.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeilor aflate la vârsta fertilă și cărora li se administrează tratament cu Iclusig trebuie să li se recomande să nu rămână gravide iar bărbaților cărora li se administrează tratament cu Iclusig trebuie să li se recomande să nu procreze în timpul tratamentului. În timpul tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă eficientă. Nu se cunoaște dacă ponatinibul afectează eficacitatea contraceptivelor hormonale sistemice. Se va utiliza o metodă contraceptivă alternativă sau suplimentară.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea Iclusig la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Iclusig trebuie utilizat în timpul sarcinii numai în cazul în care este absolut necesar. Dacă medicamentul este administrat în timpul sarcinii, pacienta trebuie să fie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Iclusig se elimină în laptele uman. Datele farmacodinamice și toxicologice disponibile nu pot exclude eliminarea posibilă în laptele uman. Alăptarea trebuie oprită în cursul tratamentului cu Iclusig.

Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul Iclusig asupra fertilității la bărbați și femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Iclusig are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Reacții adverse cum sunt letargie, amețeli și vedere încețoșată au fost asociate cu administrarea Iclusig. În consecință, se recomandă prudență în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse descrise la acest punct au fost identificate în cadrul unui studiu cu un singur braț, deschis, internațional, multicentric, la care au participat 449 pacienți cu LMC și LLA Ph+ care prezentau rezistență sau intoleranță la tratamentul anterior cu inhibitori ai tirozinkinazei (ITK), incluzând cei cu mutație BCR-ABL T315I. La toți pacienții s-a administrat Iclusig 45 mg o dată pe zi. Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice ale tratamentului au fost permise ajustări ale dozei la 30 mg o dată pe zi sau 15 mg o dată pe zi. În momentul raportării, toți pacienții care continuau studiul aveau o durată minimă de urmărire de 27 de luni. Durata mediană a tratamentului cu Iclusig a fost de 866 zile la pacienții cu LMG-FC, 590 zile la pacienții cu LMC-FA și 86 zile la pacienții cu LMC-FB / LLA Ph+. Valoarea mediană a dozei a fost de 36 mg, sau 80% din doza preconizată de 45 mg.

Reacțiile adverse grave cele mai frecvente >1% (frecvențe rezultate în urma tratamentului) au fost: pancreatită (5,6%), febră (4,2%), durere abdominală (4,0%), infarct miocardic (3,6%), fibrilație atrială (3,3%), anemie (3,3%), scădere a numărului de trombocite (3,1%), neutropenie febrilă (2,9%), insuficiență cardiacă (2,0%), creștere a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (1,8%), dispnee (1,6%), diaree (1,6%), scădere a numărului de neutrofile (1,3%), pancitopenie (1,3%) și revărsat pericardic (1,3%).

Reacțiile adverse grave de ocluzie arterială cardiovasculară, cerebrovasculară și vasculare periferice (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 6,7%, 5,6% și respectiv 5,1% dintre pacienții tratați cu Iclusig. Reacțiile grave de ocluzie venoasă (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 4,5% dintre pacienți.

În general, reacțiile adverse cele mai frecvente ($\geq 20\%$) au fost: scădere a numărului de trombocite, erupție cutanată tranzitorie, xerodermie și durere abdominală.

Reacțiile adverse de ocluzie arterială cardiovasculară, cerebrovasculară și vasculare periferice (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 9,6%, 7,3% și respectiv 6,9% dintre pacienții tratați cu Iclusig. Reacțiile de ocluzie venoasă (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 5,0% dintre pacienți. Per ansamblu, reacțiile adverse de ocluzie arterială și venoasă s-au produs la 23% dintre pacienții tratați cu Iclusig din studiul de fază 2, reacțiile adverse grave apărând la 18% dintre pacienți. Unii pacienți au prezentat mai mult de un tip de eveniment.

Frecvențele reacțiilor adverse legate de tratament, care au dus la întreruperea acestuia, au fost de 14% în cazul LMC-FC, 7% în cazul LMC-FA și 4% în cazul LMC-FB/LLA Ph+.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la toți pacienții cu LMC și LLA Ph+ sunt prezentate în Tabelul 3. Categoriile de frecvență sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3 Reacții adverse observate la pacienții cu LMC și LLA Ph+- - frecvență raportată în funcție de incidența reacțiilor adverse apărute în urma tratamentului

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator superior
	Frecvente	pneumonie, sepsis, foliculită
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	anemie, scădere a numărului de trombocite, scădere a numărului de neutrofile
	Frecvente	pancitopenie, neutropenie febrilă, scădere a numărului de globule albe sanguine
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar
	Frecvente	deshidratare, retenție de lichide, hipocalcemie, hiperglicemie, hiperuricemie, hipofosfatemie, hipertrigliceridemie, hipopotasemie, scădere ponderală
	Mai puțin frecvente	sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice	Foarte frecvente	insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	cefalee, amețeli
	Frecvente	accident vascular cerebral, infarct cerebral, neuropatie periferică, letargie, migrenă, hiperestezie, hipoestezie, parestezie, accident vascular ischemic tranzitor
	Mai puțin frecvente	stenoză a arterei cerebrale
Tulburări oculare	Frecvente	vedere încețoșată, xeroftalmie, edem periorbital, edem palpebral
	Mai puțin frecvente	tromboză a venei retiniene, ocluzie a venei retiniene, ocluzia arterei retiniene, tulburări de vedere
Tulburări cardiace	Frecvente	insuficiență cardiacă, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă, boală arterială coronariană, angină pectorală, revărsat pericardic, fibrilație atrială, scădere a fracției de ejecție

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
	Mai puțin frecvente	ischemie miocardică, sindrom coronarian acut, disconfort cardiac, cardiomiopatie ischemică, arteriospasm coronarian, disfuncție a ventriculului stâng, flutter atrial
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	hipertensiune arterială
	Frecvente	boală arterială periferică ocluzivă, ischemie periferică, stenoză arterială periferică, claudicație intermitentă, tromboză venoasă profundă, bufeuri, hiperemie facială
	Mai puțin frecvente	circulație periferică slabă, infarct splenic, embolie venoasă, tromboză venoasă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	dispnee, tuse
	Frecvente	embolie pulmonară, revărsat pleural, epistaxis, disfonie, hipertensiune pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	durere abdominală, diaree, vărsături, constipație, greață, creștere a concentrațiilor plasmatice ale lipazei
	Frecvente	pancreatită, creștere a amilazemiei, boală de reflux gastroesofagian, stomatită, dispepsie, distensie abdominală, disconfort abdominal, xerostomie
	Mai puțin frecvente	gastroragie
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	creștere a concentrațiilor plasmatice ale alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei
	Frecvente	creștere a bilirubinemiei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline, gamma-glutamyltransferazei
	Mai puțin frecvente	hepatotoxicitate, icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie, xerodermie
	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie exfoliativă, eritem, alopecie, prurit, exfoliere cutanată, transpirații nocturne, hiperhidroză, peteșii, echimoze, durere cutanată, dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	durere osoasă, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere lombară, spasme musculare
	Frecvente	durere musculo-scheletică, durere de ceafă, durere toracică musculo-scheletică
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	fatigabilitate, astenie, edem periferic, pirexie, durere
	Frecvente	frisoane, sindrom pseudo-gripal, durere toracică non-cardiacă, nodul palpabil, edem facial

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Ocluzie vasculară (vezi pct. 4.2 și 4.4)

La pacienții tratați cu Iclusig a apărut ocluzie vasculară gravă, incluzând evenimente cardiovasculare, vasculare cerebrale și vasculare periferice, precum și evenimente trombotice venoase. Aceste evenimente au apărut la pacienți cu și fără factori de risc cardiovascular, incluzând pacienți cu vârsta de 50 ani sau mai tineri. Reacțiile adverse vasculare ocluzive au fost cu atât mai frecvente cu cât vârsta a fost mai ridicată, precum și la pacienții cu antecedente de ischemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat sau hiperlipidemie.

Mielosupresie

Mielosupresia a fost raportată frecvent la toate grupele de pacienți. Frecvența trombocitopeniei, neutropeniei și anemiei de gradul 3 sau 4 a fost mai mare la pacienții cu LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ decât la pacienții cu LMC-FC (vezi Tabelul 4). Mielosupresia a fost raportată la pacienți cu valori normale ale analizelor de laborator la momentul inițial precum și la pacienți cu valori de laborator anormale preexistente.

Oprirea tratamentului din cauza mielosupresiei a fost mai puțin frecventă (trombocitopenie 4,5%, neutropenie și anemie, fiecare cu 1%).

Tabelul 4 Incidența valorilor de laborator anormale de gradul 3/4* relevante din punct de vedere clinic la $\geq 2\%$ dintre pacienți în fiecare grup de boală

Analiza de laborator	Toți pacienții (N=449) (%)	LMC-FC (N=270) (%)	LMC-FA (N=85) (%)	LMC-FB/LLA Ph+ (N=94) (%)
Parametrii hematologici				
Trombocitopenie (număr de trombocite scăzut)	40	35	49	46
Neutropenie (NAN scăzut)	34	23	52	52
Leucopenie (LEU scăzut)	25	12	37	53
Anemie (Hgb scăzută)	20	8	31	46
Limfopenie	17	10	25	28
Parametrii biochimici				
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale lipazei	13	12	13	14
Scădere a concentrațiilor plasmatice ale fosforului	9	9	12	9
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale glicemiei	7	7	12	1
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale ALAT	6	4	8	7
Scădere a concentrațiilor plasmatice ale sodiului	5	5	6	2
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale ASAT	4	3	6	3
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului	2	2	1	3
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline	2	1	4	2
Bilirubină	1	<1	2	1
Scădere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului	2	<1	5	2
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale amilazei	3	3	2	3
Scădere a concentrațiilor plasmatice ale calciului	1	<1	2	1
ALAT=alanin aminotransferază, NAN=număr absolut de neutrofile, ASAT=aspartat aminotransferază, Hgb=hemoglobină, LEU=număr de leucocite. * Raportate prin utilizarea criteriilor terminologice comune pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) versiunea 4.0				

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice au existat raportări privind supradozajul neintenționat cu Iclusig. Dozele unice de 165 mg și o doză estimată de 540 mg la doi pacienți nu au provocat reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic. Dozele repetate de 90 mg pe zi, timp de 12 zile, administrate la un pacient, au dus la pneumonie, răspuns inflamator sistemic, fibrilație atrială și revărsat pericardic moderat,

asimptomatic. Tratamentul a fost întrerupt, reacțiile adverse rezolvate și administrarea Iclusig a fost reluată în doză de 45 mg o dată pe zi. În caz de supradozaj cu Iclusig, pacientul trebuie monitorizat și trebuie să i se administreze un tratament de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicament antineoplazic, inhibitor al kinazei proteice, codul ATC: L01XE24

Ponatinibul este un inhibitor pan BCR-ABL puternic, cu elemente structurale care includ o triplă legătură carbon-carbon, care oferă o înaltă afinitate de legare la BCR-ABL nativ și la forme mutante ale ABL kinazei. Ponatinibul inhibă activitatea tirozin kinazei ABL și ABL-mutantei T315I, cu valori ale CI_{50} de 0,4 și, respectiv, 2,0 nM. În studiile celulare, ponatinibul a reușit să depășească rezistența la imatinib, dasatinib și nilotinib, mediată prin mutații în domeniul kinazei BCR-ABL. În studiile preclinice privind mutageneza s-a determinat faptul că valoarea de 40 nM reprezintă concentrația de ponatinib suficientă pentru a inhiba viabilitatea celulelor care exprimă mutante BCR-ABL cu > 50% (incluzând T315I) și suprimă apariția clonelor mutante. Într-un test de mutageneză accelerată pe bază de celule nu s-a detectat nicio mutație BCR-ABL care ar fi putut provoca rezistență la ponatinib 40 nM. Ponatinib a amplificat reducerea tumorală și a prelungit timpul de supraviețuire la șoareci care aveau tumori care prezentau expresia BCR-ABL nativă sau cu mutație T315I. La doze de 30 mg sau mai mari, concentrațiile plasmatiche minime ale ponatinibului la starea de echilibru au depășit, în mod obișnuit, 21 ng/ml (40 nM). La doze de 15 mg sau mai mari, 32 din 34 pacienți (94%) au demonstrat o reducere de $\geq 50\%$ a fosforilării CRKL, un biomarker al inhibării BCR-ABL, în monocitele din sângele periferic. Ponatinibul inhibă activitatea altor kinaze relevante din punct de vedere clinic, cu valori ale CI_{50} sub 20 nM și a demonstrat activitate celulară împotriva RET, FLT3 și KIT și împotriva membrilor familiilor de kinaze FGFR, PDGFR și VEGFR.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Iclusig la pacienții cu LMC și LLA Ph+ care prezentau rezistență sau intoleranță la tratamentul anterior cu inhibitori ai tirozin kinazei (ITK) au fost evaluate în cadrul unui studiu cu un singur braț, deschis, internațional, multicentric. Tuturor pacienților li s-au administrat 45 mg Iclusig o dată pe zi, cu posibilitatea scăderii treptate și întreruperii dozei, urmate de reluarea administrării dozei și reluarea creșterii treptate a dozei. Pacienții au fost repartizați la câte una din 6 cohorte în funcție de faza bolii (LMC-FC; LMC-FA; sau LMC-FB/LLA Ph+); rezistență sau intoleranță (R/I) la dasatinib sau nilotinib și prezența mutației T315I. Studiul este în desfășurare.

În cazul LMC-FC, rezistența a fost definită prin eșecul de a obține un răspuns hematologic complet (în decurs de 3 luni), un răspuns citogenetic minor (în decurs de 6 luni) sau un răspuns citogenetic major (în decurs de 12 luni) în timpul tratamentului cu dasatinib sau nilotinib. Pacienții cu LMC-FC care au prezentat lipsa unui răspuns sau apariția unei mutații în domeniul kinazelor, în absența unui răspuns citogenetic complet, sau progresia către LMC-FA sau LMC-FB în orice moment în decursul tratamentului cu dasatinib sau nilotinib au fost, de asemenea, considerați ca având rezistență la tratament. În cazul LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+, rezistența a fost definită prin eșecul de a obține un răspuns hematologic major (pentru LMC-FA în decurs de 3 luni, pentru LMC-FB/LLA Ph+ în decurs de 1 lună), pierderea răspunsului hematologic major (în orice moment), sau dezvoltarea unei mutații în domeniul kinazelor în absența unui răspuns hematologic major pe parcursul tratamentului cu dasatinib sau nilotinib.

Intoleranța a fost definită prin întreruperea tratamentului cu dasatinib sau nilotinib din cauza efectelor toxice, în pofida abordării terapeutice optime, în absența unui răspuns citogenetic complet pentru pacienții cu LMC-FC sau a unui răspuns hematologic major pentru pacienții cu LMC-FA, LMC-FB sau LLA Ph+.

Criteriul final primar de eficacitate în cazul LMC-FC a fost răspunsul citogenetic major (RCiM), care a inclus răspunsuri citogenetice complete și parțiale (RCiC și RCiP). Criteriile finale secundare de eficacitate în cazul LMC-FC au fost răspunsul hematologic complet (RHC) și răspunsul molecular major (RMM).

Criteriul final principal de eficacitate în cazul LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ a fost răspunsul hematologic major (RHMa), definit fie ca răspuns hematologic complet (RHC), fie ca absența dovezilor de leucemie (ADL). Criteriile finale secundare de eficacitate în cazul LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ au fost RCiM și RMM.

Pentru toți pacienții, criteriile finale secundare suplimentare privind eficacitatea au inclus: RCiM confirmat, timpul până la apariția răspunsului, durata răspunsului, supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală.

În cadrul studiului au fost înrolați 449 pacienți, dintre care 444 au fost eligibili pentru analiză. 267 pacienți cu LMC-FC (Cohorta R/I: n=203, Cohorta T315I: n=64), 83 pacienți cu LMC-FA (Cohorta R/I: n=65, Cohorta T315I: n=18), 62 pacienți cu LMC-FB (Cohorta R/I: n=38, Cohorta T315I: n=24) și 32 pacienți cu LLA Ph+ (Cohorta R/I: n=10, Cohorta T315I: n=22). Un RCiM anterior sau un răspuns (RCiM, RMM sau RMC) mai bun la dasatinib sau nilotinib a fost obținut la numai 26% dintre pacienții cu LMC-FC iar un RHMa anterior sau un răspuns (RHMa, RCiM, RMM sau RMC) mai bun a fost obținut la numai 21% dintre pacienții cu LMC-FA și, respectiv, la 24% dintre pacienții cu LMC-FB/LLA Ph+. În Tabelul 5 de mai jos sunt descrise caracteristicile demografice la momentul inițial.

Tabelul 5 Caracteristici demografice și legate de boală

Caracteristici ale pacienților la intrarea în studiu	Populația totală în condiții de siguranță N=449
Vârstă	
Valoarea mediană, în ani (interval)	59 (18 - 94)
Sex, n (%)	
Masculin:	238 (53%)
Rasă, n (%)	
Asiatică	59 (13%)
Neagră/Afro-americană	25 (6%)
Albă	352 (78%)
Alta	13 (3%)
Status de performanță ECOG, n (%)	
ECOG=0 sau 1	414 (92%)
Istoricul bolii	
Valoarea mediană a intervalului de timp din momentul diagnosticului și până la administrarea primei doze (interval)	6,09 (0,33 – 28,47)
Rezistență la tratamentul anterior cu ITK*, n (%)	374 (88%)
Tratament anterior cu ITK – număr de regimuri terapeutice, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
Mutație BCR-ABL detectată la intrarea în studiu, n (%)	
Nu există.	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* dintre cei 427 pacienți care au raportat tratament cu ITK anterior, cu dasatinib sau nilotinib	

În total, 55% dintre pacienți au prezentat una sau mai multe mutații în domeniul kinazei BCR-ABL la intrarea în studiu, cele mai frecvente fiind: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) și E359V (4%). La 67% dintre pacienții cu LMC-FC în cohorta R/I nu s-au detectat mutații la intrarea în studiu.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 6, Tabelul 7 și Tabelul 8.

Tabelul 6 Eficacitatea Iclusig la pacienții cu LMC în fază cronică, cu rezistență sau intoleranță la tratament

	General (N=267)	Rezistență sau intoleranță	
		Cohortă R/I (N=203)	Cohortă T315I (N=64)
Răspuns citogenetic			
Major (RCiM) ^a % (Î95%)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Complet (RCiC) % (Î95%)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
Răspuns molecular major ^b % (Î95%)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
<p>^a Criteriul final principal pentru Cohortele LMC-FC a fost RCiM, care combină atât răspunsurile citogenetice complete (celule Ph+ nedetectabile) cât și parțiale (celule Ph+ între 1% și 35%).</p> <p>^b Măsurat în sângele periferic. Definit ca ≤0,1% din raportul BCR-ABL : ABL cu transcripție pe Scala Internațională (SI) (≤0,1% dintre pacienții cu BCR-ABL^{SI} trebuie să prezinte transcripția b2a2/b3a2 (p210)), în sângele periferic, măsurat prin reacția cantitativă de polimerizare în lanț a revers-transcriptazei (qRT PCR).</p>			

Pacienții cu LMC-FC cărora li s-a administrat anterior câțiva ITK au obținut răspunsuri citogenetice, hematologice și moleculare mai bune. Dintre pacienții cu LMC-FC tratați anterior cu unul, doi sau trei ITK, 81% (13/16), 61% (65/105) și, respectiv, 46% (66/143) au obținut un RCiM în timpul tratamentului cu Iclusig.

Dintre pacienții cu LMC-FC fără mutații detectate la intrarea în studiu, 46% (63/136) au obținut un RCiM.

Pentru fiecare mutație BCR-ABL detectată la mai mult de un pacient cu LMC-FC la intrarea în studiu, s-a obținut un RCiM în urma tratamentului cu Iclusig.

La pacienții cu LMC-FC la care s-a obținut un RCiM, valoarea mediană a timpului până la RciM a fost de 84 zile (cu limite cuprinse între 49 și 334 zile), iar la pacienții la care s-a obținut un RMM; valoarea mediană a timpului până la obținerea RMM a fost de 167 zile (cu limite cuprinse între 55 și 421 zile). La momentul raportării actualizate cu o perioadă minimă de urmărire de 27 de luni pentru toți pacienții care continuau studiul, duratele mediane ale RCiM și RMM nu fuseseră încă atinse. Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, se preconizează că 87% (Î95%: [78%–92%]) dintre pacienții cu LMC-FC (durata mediană a tratamentului: 866 zile) la care s-a obținut un RCiM și 66% (Î95%: [55%- 75%]) dintre pacienții cu LMC-FC la care s-a obținut un RMM vor menține acest răspuns după 24 luni.

Tabelul 7 Eficacitatea Iclusig la pacienții cu LMC în fază avansată, cu rezistență sau intoleranță

	LMC în fază accelerată			LMC în fază blastică		
	General (N=83)	Rezistență sau intoleranță		General (N=62)	Rezistență sau intoleranță	
		Cohortă R/I (N=65)	Cohortă T315I (N=18)		Cohortă R/I (N=38)	Cohortă T315I (N=24)
Rata răspunsului hematologic						
Major ^a (RHMa) % (Î95%)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26 - 74)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Complet ^b (RHC) % (Î95%)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Răspuns citogenetic major^c % (Î95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a Criteriul final principal pentru cohortele LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ a fost RHMa, care asociază răspunsul hematologic complet și absența dovezilor de leucemie. ^b RHC: LEU ≤ LSSVN, NAN ≥ 1000/mm ³ , trombocite ≥ 100000/mm ³ , absența de blaști sau promielocite în sângele periferic, blaști în măduva osoasă ≤ 5%, <5% mielocite și metamielocite în sângele periferic, bazofile <5% în sângele periferic, fără implicare extramedulară (incluzând absența hepatomegaliei sau splenomegaliei). ^c RCiM asociază atât răspunsurile citogenetice complete (absența celulelor detectabile Ph+) cât și parțiale (celule Ph+ în proporție de 1% - 35%).						

Tabelul 8 Eficacitatea Iclusig la pacienții cu LLA Ph+, cu rezistență sau intoleranță

	General (N=32)	Rezistență sau intoleranță	
		Cohortă R/I (N=10)	Cohortă T315I (N=22)
Rata răspunsului hematologic			
Major ^a (RHMa) % (Î95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Complet ^b (RHC) % (Î95%)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Răspuns citogenetic major^c % (Î95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a Criteriul final principal pentru cohortele LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ a fost RHMa, care asociază răspunsul hematologic complet și absența dovezilor de leucemie. ^b RHC: LEU ≤ LSSVN, NAN ≥ 1000/mm ³ , trombocite ≥ 100000/mm ³ , absența de blaști sau promielocite în sângele periferic, blaști în măduva osoasă ≤ 5%, <5% mielocite și metamielocite în sângele periferic, bazofile <5% în sângele periferic, fără implicare extramedulară (incluzând absența hepatomegaliei sau splenomegaliei). ^c RCiM asociază atât răspunsurile citogenetice complete (absența celulelor detectabile Ph+) cât și parțiale (celule Ph+ în proporție de 1% - 35%).			

În cazul pacienților cu LMC-FA, LMC-FB și LLA Ph+ la care s-a obținut un RHMa, durata mediană a timpului până la obținerea RHMa a fost de 21 zile (cu limite cuprinse între 12 și 176 zile), 29 zile (cu limite cuprinse între 12 și 113 zile) și, respectiv, 20 zile (cu limite cuprinse între 11 și 168 zile). La momentul raportării actualizate cu o perioadă minimă de urmărire de 27 de luni pentru toți pacienții

care continuau studiul, durata mediană a RHMa pentru pacienții cu LMC-FA (durata mediană a tratamentului: 590 zile), LMC-FB (durata mediană a tratamentului: 89 zile) și LLA Ph+ (durata mediană a tratamentului: 81 zile) a fost estimată ca fiind de 13,1 luni (cu limite cuprinse între 1,2 și peste 35,8+ luni), 6,1 luni (cu limite cuprinse între 1,8 și peste 31,8+ luni) și, respectiv, de 3,3 luni (cu limite cuprinse între 1,8 și peste 13,0 luni).

Pentru toți pacienții din studiul de faza 2, relația dintre intensitatea dozei și siguranța a indicat creșteri semnificative în evenimentele adverse de grad ≥ 3 (insuficiență cardiacă, tromboză arterială, hipertensiune arterială, trombocitopenie, pancreatită, neutropenie, erupții cutanate, creșterea valorii ALAT, creșterea valorii ASAT, creșterea lipazei, mielosupresie), în intervalul de doze de la 15 la 45 mg o dată pe zi.

Analiza relației dintre intensitatea dozei și siguranța în studiul de faza 2 a concluzionat că, după ajustarea pentru covariate, intensitatea dozei în ansamblu este asociată semnificativ cu un risc crescut de ocluzie vasculară, cu un raport al cotelor de aproximativ 1,6 pentru fiecare creștere de 15 mg. În plus, rezultatele analizelor de regresie logistică a datelor de la pacienții din studiul de faza 1 sugerează existența unei relații între expunerea sistemică (ASC) și apariția evenimentelor trombotice arteriale. Prin urmare, este de așteptat ca o reducere a dozei să ducă la diminuarea riscului de evenimente de ocluzie vasculară; cu toate acestea, analiza a sugerat că ar putea exista un efect de „transfer” al dozelor mai mari, astfel încât ar putea dura câteva luni până când reducerea dozei să se manifeste sub forma reducerii riscului. Alte covariate care indică o asociere semnificativă statistic cu producerea unor evenimente de ocluzie vasculară în această analiză sunt antecedentele medicale de ischemie și vârsta.

Reducerea dozei la pacienții cu LMC-FC

În studiul de fază 2, s-au recomandat reduceri ale dozelor ca urmare a evenimentelor adverse; în plus, în octombrie 2013 în acest studiu au fost introduse noi recomandări pentru reducerea prospectivă a dozei la toți pacienții cu LMC-FC în absența evenimentelor adverse, cu scopul de a reduce riscul de evenimente de ocluzie vasculară.

Siguranța

În studiul de fază 2, 87 de pacienți cu LMC-FC au obținut un RCiM la o doză de 45 mg, 45 de pacienți cu LMC-FC au obținut un RCiM după reducerea dozei la 30 mg, în general pentru reacții adverse. Evenimentele de ocluzie vasculară s-au produs la 44 din acești 132 de pacienți. Cele mai multe dintre aceste evenimente s-au produs la doza la care pacientul a obținut un RCiM; după reducerea dozei s-au produs mai puține evenimente.

Tabelul 9 Primele evenimente adverse de ocluzie vasculară la pacienții cu LMC-FC care au obținut RCiM la 45 mg sau 30 mg (date extrase la 7 aprilie 2014)

	Doza cea mai recentă la debutul primului eveniment de ocluzie vasculară		
	45 mg	30 mg	15 mg
RCiM obținut la 45 mg (N=87)	19	6	0
RCiM obținut la 30 mg (N=45)	1	13	5

Eficacitatea

Sunt disponibile date preliminare din studiul de faza 2 privind menținerea răspunsului (RCiM și RMM) la toți pacienții cu LMC-FC cărora le-a fost redusă doza din orice motiv. Tabelul 10 prezintă aceste date pentru pacienții care au obținut RCiM și RMM la 45 mg; sunt disponibile date similare pentru pacienții care au obținut RCiM și RMM la 30 mg.

Majoritatea pacienților cărora le-a fost redusă doza au menținut răspunsul (RCiM și RMM) pe durata perioadei de urmărire disponibilă în prezent. Pentru majoritatea pacienților a căror doză a fost redusă în cele din urmă la 15 mg, doza fusese redusă inițial la 30 mg pentru o perioadă. O parte dintre pacienți nu au urmat nicio reducere a dozei, pe baza unei evaluări beneficiu-risc individuale.

Sunt necesare date suplimentare cu privire la menținerea răspunsului, pentru a putea formula o recomandare formală privind modificările dozei în absența unui eveniment advers, ca strategie de reducere a riscului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Tabelul 10 Menținerea răspunsului la pacienții cu LMC-FC care au obținut un RCiM sau RMM la doza de 45 mg (date extrase la 7 aprilie 2014)

	RCiM obținut la 45 mg (N=87)		RMM obținut la 45 mg (N=63)	
	Numărul pacienților	RCiM menținut	Numărul pacienților	RMM menținut
Fără reducerea dozei	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Reducerea dozei numai până la 30 mg	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 zile reducere până la 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 zile reducere până la 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 zile reducere până la 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Orice reducere a dozei până la 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 zile reducere până la 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 zile reducere până la 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 zile reducere până la 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Activitatea antileucemică a Iclusig a fost de asemenea evaluată într-un studiu de fază 1 cu creșterea treptată a dozei, în care au fost incluși 65 pacienți cu LMC și LLA Ph+; studiul este în desfășurare. Dintre cei 43 pacienți cu LMC-FC, 31 pacienți cu LMC-FC au obținut un RCiM cu o durată mediană a perioadei de urmărire de 25,3 luni (cu limite cuprinse între 1,7 și 38,4 luni). În momentul raportării, 25 pacienți cu LMC-FC prezentau un RCiM (durata mediană a RCiM nu a fost atinsă).

Electrofiziologie cardiacă

Posibilitatea prelungirii intervalului QT de către Iclusig a fost evaluată la 39 pacienți cu leucemie, cărora li s-a administrat Iclusig în doze de 30 mg, 45 mg, sau 60 mg o dată pe zi. S-au efectuat ECG-uri seriale la momentul inițial și la starea de echilibru, pentru a evalua efectul ponatinibului asupra intervalelor QT. În cadrul studiului nu au fost detectate modificări clinice semnificative ale intervalului mediu QTc (>20 ms) față de momentul inițial. În plus, modelele farmacocinetice-farmacodinamice nu au demonstrat o relație expunere-efect, cu o valoare estimată a modificării medii a QTcF de -6,4 ms (valoarea superioară a intervalului de încredere de -0,9 ms) la C_{max} pentru grupul cărui i s-a administrat doza de 60 mg.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Iclusig la toate subgrupele de copii de la naștere până la vârsta de sub 1 an, în LMC și LLA Ph+. Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Iclusig la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 an și până la sub 18 ani în LMC și LLA Ph+ (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrația plasmatică maximă a ponatinibului se observă după aproximativ 4 ore de la administrarea orală. În cadrul intervalului de doze relevante din punct de vedere clinic, evaluate la pacienți (15 mg - 60 mg), ponatinibul a prezentat creșteri proporționale cu doza atât în cazul C_{max} , cât și în cazul ASC. La starea de echilibru, mediile geometrice (coeficientul de variație, CV%) ale expunerilor C_{max} și $ASC_{(0-\tau)}$ atinse în cazul administrării de ponatinib în doză de 45 mg pe zi au fost de 77 ng/ml (50%) și, respectiv, 1296 ng•ora/ml (48%). În urma administrării unei mese cu conținut lipidic fie crescut, fie și scăzut, expunerile plasmatiche ale ponatinibului (C_{max} și ASC) nu au fost diferite comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Iclusig poate fi administrat cu sau fără alimente. Administrarea concomitentă de Iclusig cu un inhibitor puternic al secreției de acid gastric a avut ca rezultat o reducere minoră a valorii C_{max} a ponatinibului, fără a se înregistra o reducere a valorii $ASC_{0-\infty}$.

Distribuție

In vitro, ponatinibul este legat în proporție crescută (>99%) de proteinele plasmatiche. Raportul sânge/plasmă al ponatinibului este 0,96. Ponatinibul nu este deplasat la administrarea concomitentă de ibuprofen, nifedipin, propranolol, acid salicilic sau warfarină. La doze zilnice de 45 mg, media geometrică (CV%) a volumului de distribuție aparent la starea de echilibru este 1101 l (94%), ceea ce sugerează faptul că ponatinibul este distribuit în proporție extinsă în spațiul extravascular. Studiile *in vitro* sugerează că ponatinibul nu este un substrat sau este un substrat slab, atât pentru P-gp, cât și pentru proteina de rezistență la cancerul mamar, BCRP. Ponatinibul nu este un substrat pentru polipeptidele transportatoare de anioni organici la om, P1TAOB1, P1TAOB3 și pentru transportorul de cationi organici TOC-1.

Metabolizare

Ponatinibul este metabolizat în acid carboxilic inactiv prin intermediul esterazelor și/sau amidazelor și este metabolizat de către izoenzima CYP3A4 la un metabolit N-desmetil, care este de 4 ori mai puțin activ decât ponatinibul. Acidul carboxilic și metabolitul N-desmetil reprezintă 58% și, respectiv, 2% din concentrația circulantă de ponatinib.

La concentrații plasmatiche terapeutice *in vitro*, ponatinibul nu a inhibat P1TAOB1 sau P1TAOB3, TOC1 sau TOC2, transportorii anionilor organici TAO1 sau TAO3, sau pompa exportatoare de săruri biliare (PESB). Prin urmare, este puțin probabil să apară interacțiuni medicamentoase clinice ca rezultat al inhibării substraturilor acestor transportori, mediate de către ponatinib. Studiile *in vitro* indică faptul că interacțiunile medicamentoase clinice sunt puțin probabile ca rezultat al inhibării, mediate de către ponatinib, a substraturilor pentru izoenzimele CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A sau CYP2D6.

Un studiu *in vitro* al hepatocitelor la om a indicat faptul că interacțiunile medicamentoase clinice sunt de asemenea puțin probabile ca rezultat al inducției, mediate de către ponatinib, a metabolizării substraturilor pentru izoenzimele CYP1A2, CYP2B6, sau CYP3A.

Eliminare

În urma administrării unor doze unice și repetate de Iclusig 45 mg, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ponatinibului a fost de 22 ore, iar condițiile stării de echilibru sunt atinse, în mod obișnuit, pe parcursul unei săptămâni de administrare continuă a dozei. În cazul administrării unei doze unice zilnice, expunerile plasmatiche ale ponatinibului cresc de aproximativ 1,5 ori în intervalul de timp cuprins între administrarea primei doze și atingerea stării de echilibru. Cu toate că expunerile plasmatiche ale ponatinibului au crescut până la atingerea stării de echilibru la administrarea continuă a dozei, o analiză farmacocinetică a populației indică o creștere limitată a clearance-ului oral aparent în primele două săptămâni de administrare continuă a dozei, fapt care nu este considerat relevant clinic. Ponatinibul se elimină în principal prin materii fecale. În urma administrării unei doze orale de ponatinib marcat radioactiv [^{14}C], aproximativ 87% din doza radioactivă este recuperată în materii fecale și aproximativ 5% în urină. Ponatinibul sub formă nemodificată s-a regăsit în proporție de 24%

și <1% din doza administrată în materii fecale și, respectiv, în urină, restul dozei fiind reprezentat de metaboliți.

Insuficiență renală

Iclusig nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate că excreția renală nu reprezintă calea principală de eliminare a ponatinibului, nu s-a stabilit dacă insuficiența renală moderată sau severă poate să afecteze eliminarea hepatică (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Ponatinib a fost administrat într-o doză unică de 30 mg la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă și la voluntari sănătoși cu funcție hepatică normală. Valoarea C_{max} a ponatinibului a fost comparabilă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și voluntarii sănătoși cu funcție hepatică normală. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, valorile C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale ponatinibului au fost mai mici, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a ponatinibului a fost mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, dar nu a fost semnificativ diferit din punct de vedere clinic față de voluntarii sănătoși cu funcție hepatică normală.

Nu s-au observat diferențe majore în FC ponatinibului la pacienți care au prezentat diverse grade de insuficiență hepatică, comparativ cu voluntarii sănătoși cu funcție hepatică normală. Nu este necesară o reducere a dozei inițiale de Iclusig la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Factorii intrinseci care influențează farmacocinetica ponatinibului

Nu s-au efectuat studii specifice pentru a evalua efectele sexului, vârstei, rasei și greutatei corporale asupra farmacocineticii ponatinibului. O analiză integrată privind farmacocinetica populațională, finalizată pentru ponatinib, sugerează faptul că vârsta poate reprezenta un factor predictiv al variabilității pentru clearance-ul oral aparent al ponatinibului (CL/F). Sexul, rasa și greutatea corporală nu sunt factori predictivi care să explice variabilitatea interindividuală a farmacocineticii ponatinibului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Iclusig a fost evaluat în cadrul unor studii farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și fototoxicitatea.

Ponatinibul nu a demonstrat proprietăți genotoxice atunci când a fost evaluat în sisteme standard *in vitro* și *in vivo*.

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la nivele de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, sunt descrise mai jos.

Depleția organelor limfoide a fost observată în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la șobolani și la maimuțe cynomolgus. Efectele s-au dovedit a fi reversibile la întreruperea tratamentului.

În cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolani s-au observat modificări hiperplazice / hipoplazice ale condrocitelor la nivel epifizar.

În urma dozării cronice la șobolan, s-au observat modificări inflamatorii asociate cu creșteri ale neutrofilelor, monocitelor, eozinofilelor și valorilor fibrinogenului la nivelul glandelor prepuțiale și clitorale.

În studiile privind toxicitatea efectuate la maimuțe cynomolgus s-au observat modificări cutanate sub formă de cruste, hipercheratoză sau eritem. În studiile privind toxicitatea efectuate la șobolan s-a observat piele uscată, descuamată.

În cadrul unui studiu efectuat la șobolani cărora li s-au administrat ponatinib 5 mg/kg și 10 mg/kg s-au observat edem cornean difuz cu infiltrație de neutrofile și modificări hiperplazice la nivelul epiteliului lenticular, ceea ce sugerează o reacție fototoxică ușoară.

La maimuțele cynomolgus, s-a observat un murmur sistolic cardiac fără corelații macroscopice sau microscopice la unele animale la care s-au administrat doze de 5 mg/kg și 45 mg/kg în cadrul unui studiu privind toxicitatea după o doză unică și de 1 mg/kg, 2,5 mg/kg și 5 mg/kg în cadrul unui studiu privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de 4 săptămâni. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații.

La maimuțele cynomolgus, atrofia foliculară a glandei tiroide cel mai frecvent asociată cu o reducere a concentrațiilor plasmatice ale T3 și o tendință de creștere a concentrațiilor plasmatice ale TSH a fost observată în cadrul unui studiu privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de 4 săptămâni, efectuat la maimuțele cynomolgus.

În cadrul unui studiu privind toxicitatea după doze repetate administrate la maimuțele cynomolgus s-au observat aspecte microscopice legate de ponatinib la nivelul ovarelor (atrezie foliculară crescută) și testiculelor (degenerare minimă a celulelor germinale) la animale cărora li s-a administrat ponatinib 5 mg/kg.

În cadrul unui studiu farmacologic privind evaluarea siguranței efectuat la șobolani, ponatinibul în doze de 3 mg/kg, 10 mg/kg, și 30 mg/kg a produs creșteri ale debitului urinar și ale eliminărilor de electroliți și a provocat o scădere a timpului de evacuare gastrică.

La șobolani s-a observat toxicitate embrionară și fetală sub formă de avorturi post-implantare, greutate corporală fetală redusă și modificări multiple la nivelul țesuturilor moi și scheletului în cazul administrării de doze toxice la mamă. De asemenea s-au observat modificări multiple ale țesuturilor moi și scheletului la fetus în cazul administrării de doze non-toxice la mamă.

La puii de șobolan s-a observat mortalitate asociată cu efectele inflamatorii la animalele tratate cu 3 mg/kg/zi și diminuarea creșterii ponderale la doze de 0,75, 1,5 și 3 mg/kg/zi în faza de tratament pre-sevraj și la începutul fazei de tratament post-sevraj. În studiul privind toxicitatea juvenilă, ponatinibul nu a afectat negativ parametrii importanți de dezvoltare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Amidon glicolat de sodiu
Siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

Talc
Macrogol 4000
Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Flaconul conține un recipient sigilat cu desicant sită moleculară. A se păstra recipientul în flacon.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu dopuri cu filet, care conțin 60 sau 180 comprimate filmate, împreună cu un recipient de plastic cu desicant sită moleculară.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Eliminare:

Fără cerințe speciale la eliminare.

Manipulare:

Pacienții trebuie atenționați să nu înghită capsula desicantă aflată în flacon.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 1 iulie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iclusig 45 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ponatinib 45 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 120 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimate).

Comprimat filmat biconvex, rotund, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 9 mm, inscripționat cu „AP4” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Iclusig este indicat în tratamentul pacienților adulți cu:

- leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I
- cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.

Vezi pct. 4.2 Evaluarea status-ului cardiovascular înainte de începerea tratamentului și 4.4 Situațiile în care poate fi avut în vedere un tratament alternativ.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic specializat în diagnosticul și tratamentul pacienților cu leucemie. Dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic, în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite și factorii de creștere hematopoietici.

Înainte de începerea tratamentului cu ponatinib, trebuie evaluat status-ul cardiovascular al pacientului, inclusiv antecedentele și examenul obiectiv, iar factorii de risc cardiovascular trebuie abordați în mod activ. Status-ul cardiovascular trebuie monitorizat în continuare, iar tratamentul medical și de susținere

pentru afecțiunile care contribuie la riscul cardiovascular trebuie optimizat în timpul tratamentului cu ponatinib.

Doze

Doza inițială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi. Pentru doza standard de 45 mg o dată pe zi, sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg. Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile.

Pacienții trebuie monitorizați pentru răspuns în conformitate cu recomandările clinice standard.

În cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului.

Riscul evenimentelor de ocluzie vasculară este probabil să fie dependent de doză. Nu există suficiente date disponibile pentru recomandări formale privind reducerea dozei (în absența unei reacții adverse) la pacienții cu LMC în faza cronică (FC) care au obținut un răspuns citogenetic major. Dacă se are în vedere reducerea dozei, următorii factori trebuie luați în considerare în evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc: riscul cardiovascular, reacțiile adverse ale tratamentului cu ponatinib, timpul până la răspunsul citogenetic și nivelurile transcripției BCR-ABL (vezi pct. 4.4 și 5.1). În cazul în care se efectuează reducerea dozei, este recomandată monitorizarea atentă a răspunsului.

Abordarea terapeutică a efectelor toxice:

Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice hematologice și non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării. În cazul reacțiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt.

Pentru pacienții ale căror reacții adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea Iclusig și se poate avea în vedere creșterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariția reacției adverse, conform indicațiilor clinice.

Pentru doza de 30 mg sau 15 mg o dată pe zi, sunt disponibile comprimate filmate de 15 mg.

Mielosupresie

În Tabelul 1 sunt rezumate modificările dozei în cazul neutropeniei ($\text{NAN}^* < 1,0 \times 10^9/\text{l}$) și trombocitopeniei (număr de trombocite $< 50 \times 10^9/\text{l}$) care nu sunt legate de leucemie.

Tabelul 1 Modificări ale dozei în cazul mielosupresiei

NAN* $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau trombocite $< 50 \times 10^9/\text{l}$	Prima apariție: <ul style="list-style-type: none">Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza inițială de 45 mg după refacerea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$
	A doua apariție: <ul style="list-style-type: none">Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$
	A treia apariție: <ul style="list-style-type: none">Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$
*NAN = număr absolut de neutrofile	

Ocluzie vasculară

La un pacient la care se suspectează că va apărea un eveniment ocluziv arterial sau venos, administrarea Iclusig trebuie întreruptă imediat. Decizia de a reîncepe tratamentul cu Iclusig trebuie luată ținând cont de evaluarea raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.4 și 4.8) după ce evenimentul a fost soluționat.

Hipertensiunea arterială poate contribui la riscul de apariție a evenimentelor trombotice arteriale. Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt temporar dacă hipertensiunea arterială nu este controlată medical.

Pancreatită

Modificările recomandate pentru reacțiile adverse la nivel pancreatic sunt rezumate în Tabelul 2.

Tabelul 2 Modificări ale dozei în caz de pancreatită și creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lipazei/amilazei

Pancreatită de gradul 2 și/sau creșteri asimptomatice ale valorilor plasmatice ale lipazei/amilazei	Se continuă tratamentul cu Iclusig în aceeași doză
Numai creșterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori LSSVN)	<p>Apariție la doza de 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la \leq Gradul 1 (< 1,5 x LSSVN) <p>Repariție la doza de 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 15 mg după recuperare la \leq Gradul 1 (< 1,5 x LSSVN) <p>Repariție la doza de 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se va lua în considerare oprirea administrării Iclusig
Pancreatită de gradul 3	<p>Apariție la doza de 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la < Gradul 2 <p>Repariție la doza de 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 15 mg după recuperare la < Gradul 2 <p>Repariție la doza de 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se va lua în considerare oprirea administrării Iclusig
Pancreatită de gradul 4	Se oprește administrarea Iclusig
*LSSVN = limita superioară stabilită a valorilor normale	

Pacienți vârstnici

Dintre cei 449 pacienți care au participat la studiul clinic cu Iclusig, 155 (35%) aveau vârsta \geq 65 ani. În comparație cu pacienții cu vârsta < 65 ani, pacienții mai vârstnici sunt mai predispuși să prezinte reacții adverse.

Insuficiență hepatică

Pacienților cu insuficiență hepatică li se poate administra doza inițială recomandată. Se recomandă prudență atunci când se administrează Iclusig la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Excreția renală nu reprezintă calea principală de eliminare a ponatinibului. Iclusig nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Pacienților cu un clearance al creatininei estimat de \geq 50 ml/min ar trebui să li se poată administra Iclusig în condiții de siguranță, fără ajustarea dozajului. Se recomandă prudență atunci când se administrează Iclusig la pacienți cu un clearance al creatininei estimat < 50 ml/min, sau cu boală renală în stadiul terminal.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Iclusig la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi. Pacienții nu trebuie să sfărâme sau să dizolve comprimatele. Iclusig poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pacienții trebuie atenționați să nu înghită capsula desicantă aflată în flacon.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse importante

Mielosupresie

Iclusig se asociază cu trombocitopenie, neutropenie și anemie severă (de gradul 3 sau 4, conform Criteriilor terminologice comune pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)). Frecvența acestor reacții adverse este mai mare la pacienții cu LMC în fază accelerată (LMC-FA) sau în fază blastică (LMC-FB)/LLA Ph+ comparativ cu pacienții cu LMC în fază cronică (LMC-FC). Hemograma completă trebuie efectuată la intervale de 2 săptămâni în primele 3 luni și apoi lunar, conform indicațiilor clinice. Mielosupresia a fost în general reversibilă și de obicei a fost controlată prin întreruperea temporară a administrării Iclusig sau prin reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Ocluzie vasculară

La pacienții tratați cu Iclusig au apărut tromboză și ocluzii arteriale și venoase, incluzând infarct miocardic fatal, accident vascular cerebral, stenoză a vaselor arteriale cerebrale mari, boală vasculară periferică severă și necesitate urgentă de efectuare a procedurilor de revascularizare. Aceste evenimente au apărut la pacienți cu și fără factori de risc cardiovascular, incluzând pacienți cu vârsta de 50 ani sau mai tineri. Reacțiile adverse de ocluzie vasculară au fost cu atât mai frecvente cu cât vârsta a fost mai ridicată, precum și la pacienții cu antecedente de ischemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat sau hiperlipidemie.

Riscul de evenimente de ocluzie vasculară este probabil să fie dependent de doză (vezi pct. 4.2 și 5.1). În studiul de faza 2, reacțiile adverse de ocluzie arterială și venoasă s-au produs la 23% dintre pacienți (frecvențe rezultate în urma tratamentului). Unii pacienți au prezentat mai mult de 1 tip de eveniment. Reacțiile adverse de ocluzie arterială cardiovasculară, cerebrovasculară și vasculare periferice (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 9,6%, 7,3% și respectiv 6,9% dintre pacienții tratați cu Iclusig. Reacțiile de ocluzie venoasă (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 5,0% dintre pacienți.

În studiul de faza 2, reacțiile adverse grave de ocluzie arterială și venoasă s-au produs la 18% dintre pacienți (frecvențe rezultate în urma tratamentului). Reacțiile adverse grave de ocluzie arterială cardiovasculară, cerebrovasculară și vasculare periferice (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 6,7%, 5,6% și respectiv 5,1% dintre pacienții tratați cu Iclusig. Reacțiile grave de ocluzie venoasă (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 4,5% dintre pacienți (vezi pct. 4.8).

Iclusig nu trebuie utilizat la pacienți cu antecedente de infarct miocardic, revascularizare anterioară sau accident vascular cerebral decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul potențial (vezi pct. 4.2 și 4.8). La acești pacienți trebuie avute în vedere și opțiuni terapeutice alternative înainte de începerea tratamentului cu ponatinib.

Înainte de începerea tratamentului cu ponatinib, trebuie evaluat status-ul cardiovascular al pacientului, inclusiv antecedentele și examenul obiectiv, iar factorii de risc cardiovascular trebuie abordați în mod activ. Status-ul cardiovascular trebuie monitorizat în continuare, iar tratamentul medical și de susținere pentru afecțiunile care contribuie la riscul cardiovascular trebuie optimizat în timpul tratamentului cu ponatinib.

Trebuie efectuată monitorizarea pentru depistarea semnelor de tromboembolie și ocluzie vasculară, iar administrarea Iclusig trebuie întreruptă imediat în caz de ocluzie vasculară. Decizia de a reîncepe tratamentul cu Iclusig trebuie luată ținând cont de evaluarea raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hipertensiunea arterială poate contribui la riscul de apariție a evenimentelor trombotice arteriale. În timpul tratamentului cu Iclusig, tensiunea arterială trebuie monitorizată și tratată la fiecare examinare clinică, iar hipertensiunea arterială trebuie tratată până când tensiunea revine la valorile normale. Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt temporar dacă hipertensiunea arterială nu este controlată medical (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu Iclusig, în urma tratamentului a apărut hipertensiunea arterială. Pacienții pot necesita intervenția clinică de urgență pentru hipertensiune arterială asociată stării de confuzie, cefaleei, durerilor în piept sau dificultăților de respirație.

Insuficiență cardiacă congestivă

Insuficiența cardiacă letală și gravă sau disfuncția ventriculară stângă au fost observate la pacienții tratați cu Iclusig, inclusiv manifestări legate de evenimente de ocluzie vasculară anterioare. Se recomandă monitorizarea pacienților pentru semne sau simptome care indică insuficiența cardiacă și tratați după cum este indicat clinic, inclusiv prin întreruperea tratamentului cu Iclusig. Trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului la pacienții care dezvoltă insuficiență cardiacă gravă (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Pancreatită și lipază serică

Iclusig se asociază cu pancreatită. Frecvența pancreatitei este mai mare în primele 2 luni de administrare. Lipemia trebuie controlată la interval de 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi periodic. Poate fi necesară întreruperea sau reducerea dozei. Dacă creșterile concentrațiilor plasmatice ale lipazei se asociază cu simptome abdominale, administrarea Iclusig trebuie întreruptă și pacienții trebuie evaluați în vederea identificării semnelor de pancreatită (vezi pct. 4.2). Se impune prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită sau abuz de alcool etilic. Tratamentul pacienților cu hipertrigliceridemie severă sau foarte severă trebuie efectuat în mod adecvat, pentru a reduce riscul de pancreatită.

Anomalii ale funcției hepatice

Iclusig poate determina creștere a concentrațiilor plasmatice ale ALAT, ASAT, bilirubinei și fosfatazei alcaline. Testele funcției hepatice trebuie efectuate înaintea inițierii tratamentului și monitorizate periodic, conform indicațiilor clinice.

Hemoragie

La pacienții tratați cu Iclusig s-au produs evenimente de sângerare gravă și hemoragie gravă, inclusiv decese. Incidența evenimentelor de sângerare gravă a fost mai mare la pacienții cu LMC-FA, LMC-FB și LLA Ph+. Hemoragia cerebrală și hemoragia gastrointestinală au fost evenimente de sângerare gravă întâlnite cel mai frecvent. Majoritatea evenimentelor hemoragice, dar nu toate, au apărut la pacienți cu trombocitopenie de grad 3/4. Se recomandă întreruperea tratamentului cu Iclusig în cazurile de hemoragie gravă sau severă și evaluarea acestora.

Interacțiuni medicamentoase

Se impune prudență atunci când se administrează concomitent Iclusig și inhibitori moderați și puternici ai izoenzimei CYP3A și inductori moderați și puternici ai izoenzimei CYP3A (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă a ponatinibului cu anticoagulanți trebuie să se facă cu prudență la pacienții care pot prezenta un risc de evenimente de sângerare (vezi „Mielosupresia” și „Hemoragia”). Nu au fost efectuate studii oficiale cu ponatinib și medicamente anticoagulante.

Prelungirea intervalului QT

Posibilitatea prelungirii intervalului QT în cazul administrării Iclusig a fost evaluată la 39 pacienți cu leucemie și nu s-a observat o prelungire a intervalului QT semnificativă din punct de vedere clinic

(vezi pct. 5.1.). Cu toate acestea, nu s-a efectuat un studiu complet privind intervalul QT și prin urmare nu se poate exclude un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra intervalului QT.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Pacienților cu insuficiență hepatică li se poate administra doza inițială recomandată. Se recomandă prudență atunci când se administrează Iclusig la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Se recomandă prudență atunci când se administrează Iclusig la pacienți cu un clearance al creatininei estimat < 50 mL/min, sau cu boală renală în stadiul terminal (vezi pct. 4.2).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză - galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Substanțe care pot crește concentrațiile plasmatice de ponatinib

Inhibitori ai izoenzimei CYP3A4

Ponatinibul este metabolizat de către izoenzime CYP3A4.

Administrarea concomitentă a Iclusig în doză orală unică de 15 mg și a ketoconazolului (400 mg pe zi), un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A, a determinat o creștere moderată a expunerii sistemice a ponatinibului, cu valori ale $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale ponatinibului cu 78% și, respectiv, 47% mai mari decât cele observate în cazul în care ponatinib a fost administrat în monoterapie.

Se impune prudență și se recomandă luarea în considerare a reducerii dozei inițiale de Iclusig până la 30 mg, la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A, cum sunt claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, troleandomicină, voriconazol și suc de grapefruit.

Substanțe care pot scădea concentrațiile plasmatice de ponatinib

Inductori ai izoenzimei CYP3A

Administrarea concomitentă a Iclusig într-o doză unică de 45 mg, în prezența rifampicinei (600 mg zilnic), un inductor puternic al izoenzimei CYP3A, la 19 voluntari sănătoși, a determinat scăderea valorilor $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale ponatinibului cu 62% și, respectiv 42%, în comparație cu administrarea ponatinibului în monoterapie.

Se recomandă evitarea administrării concomitente a ponatinibului cu inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4, cum sunt carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutină, rifampicină și sunătoare, fiind de preferat alternative la inductorul izoenzimei CYP3A4, cu excepția cazului în care beneficiul depășește riscul posibil de subexpunere la ponatinib.

Substanțe ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de către ponatinib

Substraturi transportoare

In vitro, ponatinibul este un inhibitor al P-gp și BCRP. Ca urmare, ponatinibul poate avea potențialul de a crește concentrațiile plasmatice ale substraturilor P-gp (de exemplu digoxină, dabigatran, colchicină, pravastatină) sau BCRP (de exemplu metotrexat, rosuvastatină, sulfasalazină) administrate concomitent și pot crește efectul terapeutic și reacțiile adverse ale acestora. Se recomandă supravegherea clinică îndeaproape atunci când ponatinibul se administrează împreună cu aceste medicamente.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeilor aflate la vârsta fertilă și cărora li se administrează tratament cu Iclusig trebuie să li se recomande să nu rămână gravide iar bărbaților cărora li se administrează tratament cu Iclusig trebuie să li se recomande să nu procreze în timpul tratamentului. În timpul tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă eficientă. Nu se cunoaște dacă ponatinibul afectează eficacitatea contraceptivelor hormonale sistemice. Se va utiliza o metodă contraceptivă alternativă sau suplimentară.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea Iclusig la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Iclusig trebuie utilizat în timpul sarcinii numai în cazul în care este absolut necesar. Dacă medicamentul este administrat în timpul sarcinii, pacienta trebuie să fie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Iclusig se elimină în laptele uman. Datele farmacodinamice și toxicologice disponibile nu pot exclude eliminarea posibilă în laptele uman. Alăptarea trebuie oprită în cursul tratamentului cu Iclusig.

Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul Iclusig asupra fertilității la bărbați și femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Iclusig are influență mică asupra capacității de conduce vehicule și de a folosi utilaje. Reacții adverse cum sunt letargie, amețeli și vedere încețoșată au fost asociate cu administrarea Iclusig. În consecință, se recomandă prudență în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse descrise la acest punct au fost identificate în cadrul unui studiu cu un singur braț, deschis, internațional, multicentric, la care au participat 449 pacienți cu LMC și LLA Ph+ care prezentau rezistență sau intoleranță la tratamentul anterior cu inhibitori ai tirozinkinazei (ITK), incluzând cei cu mutație BCR-ABL T315I. La toți pacienții s-a administrat Iclusig 45 mg o dată pe zi. Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice ale tratamentului au fost permise ajustări ale dozei la 30 mg o dată pe zi sau 15 mg o dată pe zi. În momentul raportării, toți pacienții care continuau studiul aveau o durată minimă de urmărire de 27 de luni. Durata mediană a tratamentului cu Iclusig a fost de 866 zile la pacienții cu LMG-FC, 590 zile la pacienții cu LMC-FA și 86 zile la pacienții cu LMC-FB / LLA Ph+. Valoarea mediană a dozei a fost de 36 mg, sau 80% din doza preconizată de 45 mg.

Reacțiile adverse grave cele mai frecvente >1% (frecvențe rezultate în urma tratamentului) au fost: pancreatită (5,6%), febră (4,2%), durere abdominală (4,0%), infarct miocardic (3,6%), fibrilație atrială (3,3%), anemie (3,3%), scădere a numărului de trombocite (3,1%), neutropenie febrilă (2,9%), insuficiență cardiacă (2,0%), creștere a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (1,8%), dispnee (1,6%), diaree (1,6%), scădere a numărului de neutrofile (1,3%), pancitopenie (1,3%) și revărsat pericardic (1,3%).

Reacțiile adverse grave de ocluzie arterială cardiovasculară, cerebrovasculară și vasculare periferice (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 6,7%, 5,6% și respectiv 5,1% dintre pacienții tratați cu Iclusig. Reacțiile grave de ocluzie venoasă (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 4,5% dintre pacienți.

În general, reacțiile adverse cele mai frecvente ($\geq 20\%$) au fost: scădere a numărului de trombocite, erupție cutanată tranzitorie, xerodermie și durere abdominală.

Reacțiile adverse de ocluzie arterială cardiovasculară, cerebrovasculară și vasculare periferice (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 9,6%, 7,3% și respectiv 6,9% dintre pacienții tratați cu Iclusig. Reacțiile de ocluzie venoasă (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 5,0% dintre pacienți. Per ansamblu, reacțiile adverse de ocluzie arterială și venoasă s-au produs la 23% dintre pacienții tratați cu Iclusig din studiul de fază 2, reacțiile adverse grave apărând la 18% dintre pacienți. Unii pacienți au prezentat mai mult de un tip de eveniment.

Frecvențele reacțiilor adverse legate de tratament, care au dus la întreruperea acestuia, au fost de 14% în cazul LMC-FC, 7% în cazul LMC-FA și 4% în cazul LMC-FB/LLA Ph+.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la toți pacienții cu LMC și LLA Ph+ sunt prezentate în Tabelul 3. Categoriile de frecvență sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3 Reacții adverse observate la pacienții cu LMC și LLA Ph+ - frecvență raportată în funcție de incidența reacțiilor adverse apărute în urma tratamentului

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator superior
	Frecvente	pneumonie, sepsis, foliculită
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	anemie, scădere a numărului de trombocite, scădere a numărului de neutrofile
	Frecvente	pancitopenie, neutropenie febrilă, scădere a numărului de globule albe sanguine
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar
	Frecvente	deshidratare, retenție de lichide, hipocalcemie, hiperglicemie, hiperuricemie, hipofosfatemie, hipertrigliceridemie, hipopotasemie, scădere ponderală
	Mai puțin frecvente	sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice	Foarte frecvente	insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	cefalee, amețeli
	Frecvente	accident vascular cerebral, infarct cerebral, neuropatie periferică, letargie, migrenă, hiperestezie, hipoestezie, parestezie, accident vascular ischemic tranzitor
	Mai puțin frecvente	stenoză a arterei cerebrale
Tulburări oculare	Frecvente	vedere încețoșată, xeroftalmie, edem periorbital, edem palpebral
	Mai puțin frecvente	tromboză a venei retiniene, ocluzie a venei retiniene, ocluzia arterei retiniene, tulburări de vedere
Tulburări cardiace	Frecvente	insuficiență cardiacă, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă, boală arterială coronariană, angină pectorală, revărsat pericardic, fibrilație atrială, scădere a fracției de ejeție

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
	Mai puțin frecvente	ischemie miocardică, sindrom coronarian acut, disconfort cardiac, cardiomiopatie ischemică, arteriospasm coronarian, disfuncție a ventriculului stâng, flutter atrial
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	hipertensiune arterială
	Frecvente	boală arterială periferică ocluzivă, ischemie periferică, stenoză arterială periferică, claudicație intermitentă, tromboză venoasă profundă, bufeuri, hiperemie facială
	Mai puțin frecvente	circulație periferică slabă, infarct splenic, embolie venoasă, tromboză venoasă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	dispnee, tuse
	Frecvente	embolie pulmonară, revărsat pleural, epistaxis, disfonie, hipertensiune pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	durere abdominală, diaree, vărsături, constipație, greață, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale lipazei
	Frecvente	pancreatită, creștere a amilazemiei boală de reflux gastroesofagian, stomatită, dispepsie, distensie abdominală, disconfort abdominal, xerostomie
	Mai puțin frecvente	gastroragie
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	creștere a concentrațiilor plasmaticice ale alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei
	Frecvente	creștere a bilirubinemiei, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline, gamma-glutamyltransferazei
	Mai puțin frecvente	hepatotoxicitate, icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie, xerodermie
	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie exfoliativă, eritem, alopecie, prurit, exfoliere cutanată, transpirații nocturne, hiperhidroză, peteșii, echimoze, durere cutanată, dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	durere osoasă, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere lombară, spasme musculare
	Frecvente	durere musculo-scheletică, durere de ceafă, durere toracică musculo-scheletică
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	fatigabilitate, astenie, edem periferic, pirexie, durere
	Frecvente	frisoane, sindrom pseudo-gripal, durere toracică non-cardiacă, nodul palpabil, edem facial

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Ocluzie vasculară (vezi pct. 4.2 și 4.4)

La pacienții tratați cu Iclusig a apărut ocluzie vasculară gravă, incluzând evenimente cardiovasculare, vasculare cerebrale și vasculare periferice, precum și evenimente trombotice venoase. Aceste evenimente au apărut la pacienți cu și fără factori de risc cardiovascular, incluzând pacienți cu vârsta de 50 ani sau mai tineri. Reacțiile adverse vasculare ocluzive au fost cu atât mai frecvente cu cât vârsta a fost mai ridicată, precum și la pacienții cu antecedente de ischemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat sau hiperlipidemie.

Mielosupresie

Mielosupresia a fost raportată frecvent la toate grupele de pacienți. Frecvența trombocitopeniei, neutropeniei și anemiei de gradul 3 sau 4 a fost mai mare la pacienții cu LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ decât la pacienții cu LMC-FC (vezi Tabelul 4). Mielosupresia a fost raportată la pacienți cu valori normale ale analizelor de laborator la momentul inițial precum și la pacienți cu valori de laborator anormale preexistente.

Oprirea tratamentului din cauza mielosupresiei a fost mai puțin frecventă (trombocitopenie 4,5%, neutropenie și anemie, fiecare cu 1%).

Tabelul 4 Incidența valorilor de laborator anormale de gradul 3/4* relevante din punct de vedere clinic la $\geq 2\%$ dintre pacienți în fiecare grup de boală

Analiza de laborator	Toți pacienții (N=449) (%)	LMC-FC (N=270) (%)	LMC-FA (N=85) (%)	LMC-FB/LLA Ph+ (N=94) (%)
<i>Parametrii hematologici</i>				
Trombocitopenie (număr de trombocite scăzut)	40	35	49	46
Neutropenie (NAN scăzut)	34	23	52	52
Leucopenie (LEU scăzut)	25	12	37	53
Anemie (Hgb scăzută)	20	8	31	46
Limfopenie	17	10	25	28
<i>Parametrii biochimici</i>				
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale lipazei	13	12	13	14
Scădere a concentrațiilor plasmatice ale fosforului	9	9	12	9
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale glicemiei	7	7	12	1
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale ALAT	6	4	8	7
Scădere a concentrațiilor plasmatice ale sodiului	5	5	6	2
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale ASAT	4	3	6	3
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului	2	2	1	3
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline	2	1	4	2
Bilirubină	1	<1	2	1
Scădere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului	2	<1	5	2
Creștere a concentrațiilor plasmatice ale amilazei	3	3	2	3
Scădere a concentrațiilor plasmatice ale calciului	1	<1	2	1
ALAT=alanin aminotransferază, NAN=număr absolut de neutrofile, ASAT=aspartat aminotransferază, Hgb=hemoglobină, LEU=număr de leucocite.				

* Raportate prin utilizarea criteriilor terminologice comune pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versiunea 4.0

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice au existat rapoartări privind supradozajul neintenționat cu Iclusig. Dozele unice de 165 mg și o doză estimată de 540 mg la doi pacienți nu au provocat reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic. Dozele repetate de 90 mg pe zi, timp de 12 zile, administrate la un pacient, au dus la pneumonie, răspuns inflamator sistemic, fibrilație atrială și revărsat pericardic moderat, asimptomatic. Tratamentul a fost întrerupt, reacțiile adverse rezolvate și administrarea Iclusig a fost reluată în doză de 45 mg o dată pe zi. În caz de supradozaj cu Iclusig, pacientul trebuie monitorizat și trebuie să i se administreze un tratament de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicament antineoplazic, inhibitor al kinazei proteice, codul ATC: L01XE24

Ponatinibul este un inhibitor pan BCR-ABL puternic, cu elemente structurale care includ o triplă legătură carbon-carbon, care oferă o înaltă afinitate de legare la BCR-ABL nativ și la forme mutante ale ABL kinazei. Ponatinibul inhibă activitatea tirozin kinazei ABL și ABL-mutantei T315I, cu valori ale CI_{50} de 0,4 și, respectiv, 2,0 nM. În studiile celulare, ponatinibul a reușit să depășească rezistența la imatinib, dasatinib și nilotinib, mediată prin mutații în domeniul kinazei BCR-ABL. În studiile preclinice privind mutageneza s-a determinat faptul că valoarea de 40 nM reprezintă concentrația de ponatinib suficientă pentru a inhiba viabilitatea celulelor care exprimă mutante BCR-ABL cu > 50% (incluzând T315I) și suprimă apariția clonelor mutante. Într-un test de mutageneză accelerată pe bază de celule nu s-a detectat nicio mutație BCR-ABL care ar fi putut provoca rezistența la ponatinib 40 nM. Ponatinib a amplificat reducerea tumorală și a prelungit timpul de supraviețuire la șoareci care aveau tumori care prezentau expresia BCR-ABL nativă sau cu mutație T315I. La doze de 30 mg sau mai mari, concentrațiile plasmatice minime ale ponatinibului la starea de echilibru au depășit, în mod obișnuit, 21 ng/ml (40 nM). La doze de 15 mg sau mai mari, 32 din 34 pacienți (94%) au demonstrat o reducere de $\geq 50\%$ a fosforilării CRKL, un biomarker al inhibării BCR-ABL, în monocitele din sângele periferic. Ponatinibul inhibă activitatea altor kinaze relevante din punct de vedere clinic, cu valori ale CI_{50} sub 20 nM și a demonstrat activitate celulară împotriva RET, FLT3 și KIT și împotriva membrilor familiilor de kinaze FGFR, PDGFR și VEGFR.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Iclusig la pacienții cu LMC și LLA Ph+ care prezentau rezistență sau intoleranță la tratamentul anterior cu inhibitori ai tirozin kinazei (ITK) au fost evaluate în cadrul unui studiu cu un singur braț, deschis, internațional, multicentric. Tuturor pacienților li s-au administrat 45 mg Iclusig o dată pe zi, cu posibilitatea scăderii treptate și întreruperii dozei, urmate de reluarea administrării dozei și reluarea creșterii treptate a dozei. Pacienții au fost repartizați la câte una din 6 cohorte în funcție de faza bolii (LMC-FC; LMC-FA; sau LMC-FB/LLA Ph+); rezistență sau intoleranță (R/I) la dasatinib sau nilotinib și prezența mutației T315I. Studiul este în desfășurare.

În cazul LMC-FC, rezistența a fost definită prin eșecul de a obține un răspuns hematologic complet (în decurs de 3 luni), un răspuns citogenetic minor (în decurs de 6 luni) sau un răspuns citogenetic major (în decurs de 12 luni) în timpul tratamentului cu dasatinib sau nilotinib. Pacienții cu LMC-FC care au prezentat lipsa unui răspuns sau apariția unei mutații în domeniul kinazelor, în absența unui răspuns citogenetic complet, sau progresia către LMC-FA sau LMC-FB în orice moment în decursul tratamentului cu dasatinib sau nilotinib au fost, de asemenea, considerați ca având rezistență la tratament. În cazul LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+, rezistența a fost definită prin eșecul de a obține un răspuns hematologic major (pentru LMC-FA în decurs de 3 luni, pentru LMC-FB/LLA Ph+ în decurs de 1 lună), pierderea răspunsului hematologic major (în orice moment), sau dezvoltarea unei mutații în domeniul kinazelor în absența unui răspuns hematologic major pe parcursul tratamentului cu dasatinib sau nilotinib.

Intoleranța a fost definită prin întreruperea tratamentului cu dasatinib sau nilotinib din cauza efectelor toxice, în pofida abordării terapeutice optime, în absența unui răspuns citogenetic complet pentru pacienții cu LMC-FC sau a unui răspuns hematologic major pentru pacienții cu LMC-FA, LMC-FB sau LLA Ph+.

Criteriul final primar de eficacitate în cazul LMC-FC a fost răspunsul citogenetic major (RCiM), care a inclus răspunsuri citogenetice complete și parțiale (RCiC și RCiP). Criteriile finale secundare de eficacitate în cazul LMC-FC au fost răspunsul hematologic complet (RHC) și răspunsul molecular major (RMM).

Criteriul final principal de eficacitate în cazul LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ a fost răspunsul hematologic major (RHMa), definit fie ca răspuns hematologic complet (RHC), fie ca absența dovezilor de leucemie (ADL). Criteriile finale secundare de eficacitate în cazul LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ au fost RCiM și RMM.

Pentru toți pacienții, criteriile finale secundare suplimentare privind eficacitatea au inclus: RCiM confirmat, timpul până la apariția răspunsului, durata răspunsului, supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală.

În cadrul studiului au fost înrolați 449 pacienți, dintre care 444 au fost eligibili pentru analiză. 267 pacienți cu LMC-FC (Cohorta R/I: n=203, Cohorta T315I: n=64), 83 pacienți cu LMC-FA (Cohorta R/I: n=65, Cohorta T315I: n=18), 62 pacienți cu LMC-FB (Cohorta R/I: n=38, Cohorta T315I: n=24) și 32 pacienți cu LLA Ph+ (Cohorta R/I: n=10, Cohorta T315I: n=22). Un RCiM anterior sau un răspuns (RCiM, RMM sau RMC) mai bun la dasatinib sau nilotinib a fost obținut la numai 26% dintre pacienții cu LMC-FC iar un RHMa anterior sau un răspuns (RHMa, RCiM, RMM sau RMC) mai bun a fost obținut la numai 21% dintre pacienții cu LMC-FA și, respectiv, la 24% dintre pacienții cu LMC-FB/LLA Ph+. În Tabelul 5 de mai jos sunt descrise caracteristicile demografice la momentul inițial.

Tabelul 5 Caracteristici demografice și legate de boală

Caracteristici ale pacienților la intrarea în studiu	Populația totală în condiții de siguranță N=449
Vârstă	
Valoarea mediană, în ani (interval)	59 (18 - 94)
Sex, n (%)	
Masculin:	238 (53%)
Rasă, n (%)	
Asiatică	59 (13%)
Neagră/Afro-americană	25 (6%)
Albă	352 (78%)
Alta	13 (3%)
Status de performanță ECOG, n (%)	
ECOG=0 sau 1	414 (92%)
Istoricul bolii	
Valoarea mediană a intervalului de timp din momentul diagnosticului și până la administrarea primei doze (interval)	6,09 (0,33 – 28,47)
Rezistență la tratamentul anterior cu ITK*, n (%)	374 (88%)
Tratament anterior cu ITK – număr de regimuri terapeutice, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
Mutație BCR-ABL detectată la intrarea în studiu, n (%)	
Nu există.	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* dintre cei 427 pacienți care au raportat tratament cu ITK anterior, cu dasatinib sau nilotinib	

În total, 55% dintre pacienți au prezentat una sau mai multe mutații în domeniul kinazei BCR-ABL la intrarea în studiu, cele mai frecvente fiind: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) și E359V (4%). La 67% dintre pacienții cu LMC-FC în cohorta R/I nu s-au detectat mutații la intrarea în studiu.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 6, Tabelul 7 și Tabelul 8.

Tabelul 6 Eficacitatea Iclusig la pacienții cu LMC în fază cronică, cu rezistență sau intoleranță la tratament

	General (N=267)	Rezistență sau intoleranță	
		Cohortă R/I (N=203)	Cohortă T315I (N=64)
Răspuns citogenetic			
Major(RCiM) ^a % (Î195%)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Complet (RCiC) % (Î195%)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
Răspuns molecular major ^b % (Î195%)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
<p>^a Criteriul final principal pentru Cohortele LMC-FC a fost RCiM, care combină atât răspunsurile citogenetice complete (celule Ph+ nedetectabile) cât și parțiale (celule Ph+ între 1% și 35%).</p> <p>^b Măsurat în sângele periferic. Definit ca $\leq 0,1\%$ din raportul BCR-ABL : ABL cu transcripție pe Scala Internațională (SI) ($\leq 0,1\%$ dintre pacienții cu BCR-ABL^{SI} trebuie să prezinte transcripția b2a2/b3a2 (p210)), în sângele periferic, măsurat prin reacția cantitativă de polimerizare în lanț a revers-transcriptazei (qRT PCR).</p>			

Pacienții cu LMC-FC cărora li s-a administrat anterior câțiva ITK au obținut răspunsuri citogenetice, hematologice și moleculare mai bune. Dintre pacienții cu LMC-FC tratați anterior cu unul, doi sau trei ITK, 81% (13/16), 61% (65/105) și, respectiv, 46% (66/143) au obținut un RCiM în timpul tratamentului cu Iclusig.

Dintre pacienții cu LMC-FC fără mutații detectate la intrarea în studiu, 46% (63/136) au obținut un RCiM.

Pentru fiecare mutație BCR-ABL detectată la mai mult de un pacient cu LMC-FC la intrarea în studiu, s-a obținut un RCiM în urma tratamentului cu Iclusig.

La pacienții cu LMC-FC la care s-a obținut un RCiM, valoarea mediană a timpului până la RCiM a fost de 84 zile (cu limite cuprinse între 49 și 334 zile), iar la pacienții la care s-a obținut un RMM; valoarea mediană a timpului până la obținerea RMM a fost de 167 zile (cu limite cuprinse între 55 și 421 zile). La momentul raportării actualizate cu o perioadă minimă de urmărire de 27 de luni pentru toți pacienții care continuau studiul, duratele mediane ale RCiM și RMM nu fuseseră încă atinse. Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, se preconizează că 87% (Î195%: [78%-92%]) dintre pacienții cu LMC-FC (durata mediană a tratamentului: 866 zile) la care s-a obținut un RCiM și 66% (Î195%: [55%- 75%]) dintre pacienții cu LMC-FC la care s-a obținut un RMM vor menține acest răspuns după 24 luni.

Tabelul 7 Eficacitatea Iclusig la pacienții cu LMC în fază avansată, cu rezistență sau intoleranță

	LMC în fază accelerată			LMC în fază blastică		
	General (N=83)	Rezistență sau intoleranță		General (N=62)	Rezistență sau intoleranță	
		Cohortă R/I (N=65)	Cohortă T315I (N=18)		Cohortă R/I (N=38)	Cohortă T315I (N=24)
Rata răspunsului hematologic						
Major ^a (RHMa) % (Î95%)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26 - 74)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Complet ^b (RHC) % (Î95%)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Răspuns citogenetic major^c % (Î95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

^a Criteriul final principal pentru cohortele LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ a fost RHMa, care asociază răspunsul hematologic complet și absența dovezilor de leucemie.
^b RHC: LEU ≤ LSSVN, NAN ≥ 1000/mm³, trombocite ≥ 100000/mm³, absența de blaști sau promielocite în sângele periferic, blaști în măduva osoasă ≤ 5%, <5% mielocite și metamielocite în sângele periferic, bazofile <5% în sângele periferic, fără implicare extramedulară (incluzând absența hepatomegaliei sau splenomegaliei).
^c RCiM asociază atât răspunsurile citogenetice complete (absența celulelor detectabile Ph+) cât și parțiale (celule Ph+ în proporție de 1% - 35%).

Tabelul 8 Eficacitatea Iclusig la pacienții cu LLA Ph+, cu rezistență sau intoleranță

	General (N=32)	Rezistență sau intoleranță	
		Cohortă R/I (N=10)	Cohortă T315I (N=22)
Rata răspunsului hematologic			
Major ^a (RHMa) % (Î95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Complet ^b (RHC) % (Î95%)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Răspuns citogenetic major^c % (Î95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

^a Criteriul final principal pentru cohortele LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ a fost RHMa, care asociază răspunsul hematologic complet și absența dovezilor de leucemie.
^b RHC: LEU ≤ LSSVN, NAN ≥ 1000/mm³, trombocite ≥ 100000/mm³, absența de blaști sau promielocite în sângele periferic, blaști în măduva osoasă ≤ 5%, <5% mielocite și metamielocite în sângele periferic, bazofile <5% în sângele periferic, fără implicare extramedulară (incluzând absența hepatomegaliei sau splenomegaliei).
^c RCiM asociază atât răspunsurile citogenetice complete (absența celulelor detectabile Ph+) cât și parțiale (celule Ph+ în proporție de 1% - 35%).

În cazul pacienților cu LMC-FA, LMC-FB și LLA Ph+ la care s-a obținut un RHMa, durata mediană a timpului până la obținerea RHMa a fost de 21 zile (cu limite cuprinse între 12 și 176 zile), 29 zile (cu limite cuprinse între 12 și 113 zile) și, respectiv, 20 zile (cu limite cuprinse între 11 și 168 zile). La

momentul raportării actualizate cu o perioadă minimă de urmărire de 27 de luni pentru toți pacienții care continuau studiul, durata mediană a RHMa pentru pacienții cu LMC-FA (durata mediană a tratamentului: 590 zile), LMC-FB (durata mediană a tratamentului: 89 zile) și LLA Ph+ (durata mediană a tratamentului: 81 zile) a fost estimată ca fiind de 13,1 luni (cu limite cuprinse între 1,2 și peste 35,8+ luni), 6,1 luni (cu limite cuprinse între 1,8 și peste 31,8+ luni) și, respectiv, de 3,3 luni (cu limite cuprinse între 1,8 și peste 13,0 luni).

Pentru toți pacienții din studiul de faza 2, relația dintre intensitatea dozei și siguranța a indicat creșteri semnificative în evenimentele adverse de grad ≥ 3 (insuficiență cardiacă, tromboză arterială, hipertensiune arterială, trombocitopenie, pancreatită, neutropenie, erupții cutanate, creșterea valorii ALAT, creșterea valorii ASAT, creșterea lipazei, mielosupresie), în intervalul de doze de la 15 la 45 mg o dată pe zi.

Analiza relației dintre intensitatea dozei și siguranța în studiul de faza 2 a concluzionat că, după ajustarea pentru covariate, intensitatea dozei în ansamblu este asociată semnificativ cu un risc crescut de ocluzie vasculară, cu un raport al cotelor de aproximativ 1,6 pentru fiecare creștere de 15 mg. În plus, rezultatele analizelor de regresie logistică a datelor de la pacienții din studiul de faza 1 sugerează existența unei relații între expunerea sistemică (ASC) și apariția evenimentelor trombotice arteriale. Prin urmare, este de așteptat ca o reducere a dozei să ducă la diminuarea riscului de evenimente de ocluzie vasculară; cu toate acestea, analiza a sugerat că ar putea exista un efect de „transfer” al dozelor mai mari, astfel încât ar putea dura câteva luni până când reducerea dozei să se manifeste sub forma reducerii riscului. Alte covariate care indică o asociere semnificativă statistic cu producerea unor evenimente de ocluzie vasculară în această analiză sunt antecedentele medicale de ischemie și vârsta.

Reducerea dozei la pacienții cu LMC-FC

În studiul de fază 2, s-au recomandat reduceri ale dozelor ca urmare a evenimentelor adverse; în plus, în octombrie 2013 în acest studiu au fost introduse noi recomandări pentru reducerea prospectivă a dozei la toți pacienții cu LMC-FC în absența evenimentelor adverse, cu scopul de a reduce riscul de evenimente de ocluzie vasculară.

Siguranța

În studiul de fază 2, 87 de pacienți cu LMC-FC au obținut un RCiM la o doză de 45 mg, 45 de pacienți cu LMC-FC au obținut un RCiM după reducerea dozei la 30 mg, în general pentru reacții adverse. Evenimentele de ocluzie vasculară s-au produs la 44 din acești 132 de pacienți. Cele mai multe dintre aceste evenimente s-au produs la doza la care pacientul a obținut un RCiM; după reducerea dozei s-au produs mai puține evenimente.

Tabelul 9 Primele evenimente adverse de ocluzie vasculară la pacienții cu LMC-FC care au obținut RCiM la 45 mg sau 30 mg (date extrase la 7 aprilie 2014)

	Doza cea mai recentă la debutul primului eveniment de ocluzie vasculară		
	45 mg	30 mg	15 mg
RCiM obținut la 45 mg (N=87)	19	6	0
RCiM obținut la 30 mg (N=45)	1	13	5

Eficacitatea

Sunt disponibile date preliminare din studiul de faza 2 privind menținerea răspunsului (RCiM și RMM) la toți pacienții cu LMC-FC cărora le-a fost redusă doza din orice motiv. Tabelul 10 prezintă aceste date pentru pacienții care au obținut RCiM și RMM la 45 mg; sunt disponibile date similare pentru pacienții care au obținut RCiM și RMM la 30 mg.

Majoritatea pacienților cărora le-a fost redusă doza au menținut răspunsul (RCiM și RMM) pe durata perioadei de urmărire disponibilă în prezent. Pentru majoritatea pacienților a căror doză a fost redusă în cele din urmă la 15 mg, doza fusese redusă inițial la 30 mg pentru o perioadă. O parte dintre pacienți nu au urmat nicio reducere a dozei, pe baza unei evaluări beneficiu-risc individuale.

Sunt necesare date suplimentare cu privire la menținerea răspunsului, pentru a putea formula o recomandare formală privind modificările dozei în absența unui eveniment advers, ca strategie de reducere a riscului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Tabelul 10 Menținerea răspunsului la pacienții cu LMC-FC care au obținut un RCiM sau RMM la doza de 45 mg (date extrase la 7 aprilie 2014)

	RCiM obținut la 45 mg (N=87)		RMM obținut la 45 mg (N=63)	
	Numărul pacienților	RCiM menținut	Numărul pacienților	RMM menținut
Fără reducerea dozei	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Reducerea dozei numai până la 30 mg	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 zile reducere până la 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 zile reducere până la 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 zile reducere până la 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Orice reducere a dozei până la 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 zile reducere până la 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 zile reducere până la 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 zile reducere până la 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Activitatea antileucemică a Iclusig a fost de asemenea evaluată într-un studiu de fază 1 cu creșterea treptată a dozei, în care au fost incluși 65 pacienți cu LMC și LLA Ph+; studiul este în desfășurare. Dintre cei 43 pacienți cu LMC-FC, 31 pacienți cu LMC-FC au obținut un RCiM cu o durată mediană a perioadei de urmărire de 25,3 luni (cu limite cuprinse între 1,7 și 38,4 luni). În momentul raportării, 25 pacienți cu LMC-FC prezentau un RCiM (durata mediană a RCiM nu a fost atinsă).

Electrofiziologie cardiacă

Posibilitatea prelungirii intervalului QT de către Iclusig a fost evaluată la 39 pacienți cu leucemie, cărora li s-a administrat Iclusig în doze de 30 mg, 45 mg, sau 60 mg o dată pe zi. S-au efectuat ECG-uri seriale la momentul inițial și la starea de echilibru, pentru a evalua efectul ponatinibului asupra intervalelor QT. În cadrul studiului nu au fost detectate modificări clinice semnificative ale intervalului mediu QTc (>20 ms) față de momentul inițial. În plus, modelele farmacocinetice-farmacodinamice nu au demonstrat o relație expunere-efect, cu o valoare estimată a modificării medii a QTcF de -6,4 ms (valoarea superioară a intervalului de încredere de -0,9 ms) la C_{max} pentru grupul cărui i s-a administrat doza de 60 mg.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Iclusig la toate subgrupele de copii de la naștere până la vârsta de sub 1 an, în LMC și LLA Ph+. Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Iclusig la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 an și până la sub 18 ani în LMC și LLA Ph+ (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrația plasmatică maximă a ponatinibului se observă după aproximativ 4 ore de la administrarea orală. În cadrul intervalului de doze relevante din punct de vedere clinic, evaluate la pacienți (15 mg - 60 mg), ponatinibul a prezentat creșteri proporționale cu doza atât în cazul C_{max} , cât și în cazul ASC. La starea de echilibru, mediile geometrice (coeficientul de variație, CV%) ale expunerilor C_{max} și $ASC_{(0-\tau)}$ atinse în cazul administrării de ponatinib în doză de 45 mg pe zi au fost de 77 ng/ml (50%) și, respectiv, 1296 ng•ora/ml (48%). În urma administrării unei mese cu conținut lipidic fie crescut, fie și scăzut, expunerile plasmatiche ale ponatinibului (C_{max} și ASC) nu au fost diferite comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Iclusig poate fi administrat cu sau fără alimente. Administrarea concomitentă de Iclusig cu un inhibitor puternic al secreției de acid gastric a avut ca rezultat o reducere minoră a valorii C_{max} a ponatinibului, fără a se înregistra o reducere a valorii $ASC_{0-\infty}$.

Distribuție

In vitro, ponatinibul este legat în proporție crescută (>99%) de proteinele plasmatiche. Raportul sânge/plasmă al ponatinibului este 0,96. Ponatinibul nu este deplasat la administrarea concomitentă de ibuprofen, nifedipin, propranolol, acid salicilic sau warfarină. La doze zilnice de 45 mg, media geometrică (CV%) a volumului de distribuție aparent la starea de echilibru este 1101 l (94%), ceea ce sugerează faptul că ponatinibul este distribuit în proporție extinsă în spațiul extravascular. Studiile *in vitro* sugerează că ponatinibul nu este un substrat sau este un substrat slab, atât pentru P-gp, cât și pentru proteina de rezistență la cancerul mamar, BCRP. Ponatinibul nu este un substrat pentru polipeptidele transportatoare de anioni organici la om, P1TAOB1, P1TAOB3 și pentru transportorul de cationi organici TOC-1.

Metabolizare

Ponatinibul este metabolizat în acid carboxilic inactiv prin intermediul esterazelor și/sau amidazelor și este metabolizat de către izoenzima CYP3A4 la un metabolit N-desmetil, care este de 4 ori mai puțin activ decât ponatinibul. Acidul carboxilic și metabolitul N-desmetil reprezintă 58% și, respectiv, 2% din concentrația circulantă de ponatinib.

La concentrații plasmatiche terapeutice *in vitro*, ponatinibul nu a inhibat P1TAOB1 sau P1TAOB3, TOC1 sau TOC2, transportorii anionilor organici TAO1 sau TAO3, sau pompa exportatoare de săruri biliare (PESB). Prin urmare, este puțin probabil să apară interacțiuni medicamentoase clinice ca rezultat al inhibării substraturilor acestor transportori, mediate de către ponatinib. Studiile *in vitro* indică faptul că interacțiunile medicamentoase clinice sunt puțin probabile ca rezultat al inhibării, mediate de către ponatinib, a substraturilor pentru izoenzimele CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A sau CYP2D6.

Un studiu *in vitro* al hepatocitelor la om a indicat faptul că interacțiunile medicamentoase clinice sunt de asemenea puțin probabile ca rezultat al inducției, mediate de către ponatinib, a metabolizării substraturilor pentru izoenzimele CYP1A2, CYP2B6, sau CYP3A.

Eliminare

În urma administrării unor doze unice și repetate de Iclusig 45 mg, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ponatinibului a fost de 22 ore, iar condițiile stării de echilibru sunt atinse, în mod obișnuit, pe parcursul unei săptămâni de administrare continuă a dozei. În cazul administrării unei doze unice zilnice, expunerile plasmatiche ale ponatinibului cresc de aproximativ 1,5 ori în intervalul de timp cuprins între administrarea primei doze și atingerea stării de echilibru. Cu toate că expunerile plasmatiche ale ponatinibului au crescut până la atingerea stării de echilibru la administrarea continuă a dozei, o analiză farmacocinetică a populației indică o creștere limitată a clearance-ului oral aparent în primele două săptămâni de administrare continuă a dozei, fapt care nu este considerat relevant clinic. Ponatinibul se elimină în principal prin materii fecale. În urma administrării unei doze orale de ponatinib marcat radioactiv [^{14}C], aproximativ 87% din doza radioactivă este recuperată în materii fecale și aproximativ 5% în urină. Ponatinibul sub formă nemodificată s-a regăsit în proporție de 24%

și <1% din doza administrată în materii fecale și, respectiv, în urină, restul dozei fiind reprezentat de metaboliți.

Insuficiență renală

Iclusig nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate că excreția renală nu reprezintă calea principală de eliminare a ponatinibului, nu s-a stabilit dacă insuficiența renală moderată sau severă poate să afecteze eliminarea hepatică (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Ponatinib a fost administrat într-o doză unică de 30 mg la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă și la voluntari sănătoși cu funcție hepatică normală. Valoarea C_{max} a ponatinibului a fost comparabilă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și voluntarii sănătoși cu funcție hepatică normală. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, valorile C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale ponatinibului au fost mai mici, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a ponatinibului a fost mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, dar nu a fost semnificativ diferit din punct de vedere clinic față de voluntarii sănătoși cu funcție hepatică normală.

Nu s-au observat diferențe majore în FC ponatinibului la pacienți care au prezentat diverse grade de insuficiență hepatică, comparativ cu voluntarii sănătoși cu funcție hepatică normală. Nu este necesară o reducere a dozei inițiale de Iclusig la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Factorii intrinseci care influențează farmacocinetica ponatinibului

Nu s-au efectuat studii specifice pentru a evalua efectele sexului, vârstei, rasei și greutateii corporale asupra farmacocineticii ponatinibului. O analiză integrată privind farmacocinetica populațională, finalizată pentru ponatinib, sugerează faptul că vârsta poate reprezenta un factor predictiv al variabilității pentru clearance-ul oral aparent al ponatinibului (CL/F). Sexul, rasa și greutatea corporală nu sunt factori predictivi care să explice variabilitatea interindividuală a farmacocineticii ponatinibului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Iclusig a fost evaluat în cadrul unor studii farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și fototoxicitatea.

Ponatinibul nu a demonstrat proprietăți genotoxice atunci când a fost evaluat în sisteme standard *in vitro* și *in vivo*.

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la nivele de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, sunt descrise mai jos.

Depleția organelor limfoide a fost observată în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la șobolani și la maimuțe cynomolgus. Efectele s-au dovedit a fi reversibile la întreruperea tratamentului.

În cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolani s-au observat modificări hiperplazice / hipoplazice ale condrocitelor la nivel epifizar.

În urma dozării cronice la șobolan, s-au observat modificări inflamatorii asociate cu creșteri ale neutrofilelor, monocitelor, eozinofilelor și valorilor fibrinogenului la nivelul glandelor prepuțiale și clitorale.

În studiile privind toxicitatea efectuate la maimuțe cynomolgus s-au observat modificări cutanate sub formă de cruste, hipercheratoză sau eritem. În studiile privind toxicitatea efectuate la șobolan s-a observat piele uscată, descuamată.

În cadrul unui studiu efectuat la șobolani cărora li s-au administrat ponatinib 5 mg/kg și 10 mg/kg s-au observat edem cornean difuz cu infiltrație de neutrofile și modificări hiperplazice la nivelul epiteliului lenticular, ceea ce sugerează o reacție fototoxică ușoară.

La maimuțele cynomolgus, s-a observat un murmur sistolic cardiac fără corelații macroscopice sau microscopice la unele animale la care s-au administrat doze de 5 mg/kg și 45 mg/kg în cadrul unui studiu privind toxicitatea după o doză unică și de 1 mg/kg, 2,5 mg/kg și 5 mg/kg în cadrul unui studiu privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de 4 săptămâni. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații.

La maimuțele cynomolgus, atrofia foliculară a glandei tiroide cel mai frecvent asociată cu o reducere a concentrațiilor plasmatice ale T3 și o tendință de creștere a concentrațiilor plasmatice ale TSH a fost observată în cadrul unui studiu privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de 4 săptămâni, efectuat la maimuțe cynomolgus.

În cadrul unui studiu privind toxicitatea după doze repetate administrate la maimuțele cynomolgus s-au observat aspecte microscopice legate de ponatinib la nivelul ovarelor (atrezie foliculară crescută) și testiculelor (degenerare minimă a celulelor germinale) la animale cărora li s-a administrat ponatinib 5 mg/kg.

În cadrul unui studiu farmacologic privind evaluarea siguranței efectuat la șobolani, ponatinibil în doze de 3 mg/kg, 10 mg/kg, și 30 mg/kg a produs creșteri ale debitului urinar și ale eliminărilor de electroliți și a provocat o scădere a timpului de evacuare gastrică.

La șobolani s-a observat toxicitate embrionară și fetală sub formă de avorturi post-implantare, greutate corporală fetală redusă și modificări multiple la nivelul țesuturilor moi și scheletului în cazul administrării de doze toxice la mamă. De asemenea s-au observat modificări multiple ale țesuturilor moi și scheletului la fetus în cazul administrării de doze non-toxice la mamă.

La puii de șobolan s-a observat mortalitate asociată cu efectele inflamatorii la animalele tratate cu 3 mg/kg/zi și diminuarea creșterii ponderale la doze de 0,75, 1,5 și 3 mg/kg/zi în faza de tratament pre-sevraj și la începutul fazei de tratament post-sevraj. În studiul privind toxicitatea juvenilă, ponatinibil nu a afectat negativ parametrii importanți de dezvoltare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Amidon glicolat de sodiu
Siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

Talc
Macrogol 4000
Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Flaconul conține un recipient sigilat cu desicant sită moleculară. A se păstra recipientul în flacon.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu dopuri cu filet, care conțin 30 sau 90 comprimate filmate, împreună cu un recipient de plastic cu desicant sită moleculară.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Eliminare:

Fără cerințe speciale la eliminare.

Manipulare:

Pacienții trebuie atenționați să nu înghită capsula desicantă aflată în flacon.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 1 iulie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTECONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Haupt Pharma - AMAREG GmbH

Donaustauer Strasse 378

D-93055 Regensburg

Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

Un PMR actualizat trebuie depus până la 24 noiembrie 2014.

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

În fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață stabilește formatul și conținutul programului educațional, inclusiv mijloace de comunicare, modalități de distribuție, precum și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea națională competentă.

Programul educațional are drept scop furnizarea de informații care să ajute la identificarea pacienților eligibili pentru tratament, înțelegerea modului în care ponatibul trebuie utilizat în condiții de siguranță, a riscurilor pentru pacienți și a reacțiilor adverse importante pentru care se recomandă monitorizarea și ajustarea dozelor.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care

ICLUSIG este comercializat, tuturor medicilor care ar urma să prescrie ICLUSIG li se pune la dispoziție Broșura profesionistului din domeniul sănătății.

Elementele-cheie ale Broșurii profesionistului din domeniul sănătății:

- Importanța evaluării riscurilor înainte de începerea tratamentului cu ponatinib.
 - Date disponibile cu privire la relația dintre doză și riscul de evenimente de ocluzie vasculară. Factori care trebuie avuți în vedere dacă este luată în considerare reducerea dozei la pacienți cu LMC-FC care au obținut un RCiM în absența unei reacții adverse. Recomandare pentru monitorizarea atentă a răspunsului în cazul în care se trece la reducerea dozei.
 - Recomandarea de a avea în vedere întreruperea ponatinibului dacă nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile).
 - Informații cu privire la reacții adverse importante pentru care monitorizarea și/sau ajustarea dozei sunt recomandate, potrivit RCP: pancreatită, creșterea valorilor amilazei și lipazei, mielosupresia, anomalii ale testelor funcției hepatice, hemoragie, insuficiență cardiacă/disfuncție ventriculară stângă, evenimente de ocluzie vasculară și hipertensiune arterială.
 - Instrucțiuni privind abordarea reacțiilor adverse, bazate pe monitorizare și modificări ale dozei sau retragerii tratamentului.
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
În scopul de a determina doza inițială optimă de Iclusig și pentru a caracteriza siguranța și eficacitatea Iclusig după reducerile dozei, în urma obținerii unui RCiM la pacienții cu LMC-FC, DAPP trebuie să realizeze și să prezinte rezultatele unui studiu pentru stabilirea intervalului de dozare.	iunie 2019

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ PENTRU CUTIE ȘI FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iclusig 15 mg comprimate filmate
Ponatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ponatinib 15 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate
180 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Cutie:
Nu înghițiți capsula desicantă aflată în flacon.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/839/001	60 comprimate filmate
EU/1/13/839/002	180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cutie
Iclusig 15 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ PENTRU CUTIE ȘI FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iclusig 45 mg comprimate filmate
Ponatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ponatinib 45 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate
90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Cutie:

Nu înghițiți capsula desicantă aflată în flacon.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/839/003	30 comprimate filmate
EU/1/13/839/004	90 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cutie
Iclusig 45 mg

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Iclusig 15 mg comprimate filmate Iclusig 45 mg comprimate filmate ponatinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Iclusig și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Iclusig
3. Cum să luați Iclusig
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Iclusig
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Iclusig și pentru ce se utilizează

Iclusig este **utilizat** la adulți, **pentru tratamentul** următoarelor tipuri de **leucemie**, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită diferență genetică denumită mutație T315I:

- leucemie mieloidă cronică (LMC): un cancer al sângelui care implică prea multe globule albe anormale în sânge și în măduva osoasă (unde se formează celulele sângelui)
- leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+): un tip de leucemie care implică prea multe globule albe imature în sânge și în măduva osoasă din care se formează sângele. În acest tip de leucemie, o parte a ADN-ului (materialul genetic) a fost rearanjat pentru a forma un cromozom anormal, cromozomul Philadelphia.

Iclusig aparține unui grup de medicamente numite inhibitori de tirozin kinază. La pacienții cu LMC și LLA Ph+, modificările ADN-ului declanșează un semnal care spune corpului să producă globule albe anormale ale sângelui. Iclusig blochează acest semnal, oprind astfel producerea acestor celule.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Iclusig

Nu luați Iclusig

- dacă sunteți **alergic** la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să luați Iclusig dacă:

- aveți o afecțiune a ficatului sau pancreasului sau funcție scăzută a rinichilor. Este posibil ca medicul dumneavoastră să ia măsuri de precauție suplimentare.
- aveți antecedente de abuz de alcool etilic
- ați avut vreodată atac de cord sau accident vascular cerebral
- ați avut vreodată cheaguri de sânge în vasele de sânge
- aveți probleme la inimă, incluzând insuficiență cardiacă, bătăi neregulate ale inimii și prelungire a intervalului QT
- aveți tensiune arterială crescută
- aveți antecedente de probleme de sângerare

Medicul dumneavoastră va efectua:

- Evaluări ale funcționării inimii și stării arterelor și venelor dumneavoastră
- O analiză a sângelui (hemogramă) completă.
În primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni. După aceea, se va efectua lunar sau conform indicațiilor medicului.
- Controlul unei proteine din sânge cunoscută sub numele de lipază.
Valorile unei proteine din sânge numită lipază vor fi controlate la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi periodic. Atunci când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei.
- Analize ale ficatului
Analizele funcției ficatului trebuie efectuate periodic, conform indicațiilor medicului dumneavoastră

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu există date disponibile la copii și adolescenți.

Iclusig împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele medicamente pot influența efectul Iclusig sau pot fi influențate de către Iclusig:

- **ketoconazol, itraconazol, voriconazol:** medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** medicamente pentru tratamentul infecțiilor cu HIV
- **claritromicină, telitromicină, troleandomicină:** medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
- **nefazodonă:** un medicament utilizat pentru tratamentul depresiei
- **sunătoare:** un produs pe bază de plante utilizat pentru tratamentul depresiei
- **carbamazepină:** un medicament utilizat pentru tratamentul epilepsiei, stărilor de euforie/depresie și anumitor afecțiuni asociate cu dureri.
- **fenobarbital, fenitoină:** medicamente utilizate pentru tratamentul epilepsiei
- **rifabutină, rifampicină:** medicamente utilizate pentru tratamentul tuberculozei sau anumitor altor infecții
- **digoxină:** un medicament utilizat pentru tratamentul insuficienței cardiace
- **dabigatran:** un medicament utilizat pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge
- **colchicină:** un medicament pentru tratamentul atacurilor de gută
- **pravastatină, rosuvastatină:** medicamente utilizate pentru tratamentul valorilor mari de colesterol.
- **metotrexat:** un medicament utilizat pentru tratamentul inflamațiilor articulare severe (artrită reumatoidă), cancerului și psoriazisului, o boală de piele
- **sulfasalazină:** un medicament utilizat pentru tratamentul inflamațiilor severe ale intestinului și articulațiilor reumatice

Iclusig împreună cu alimente și băuturi

A se evita produsele pe bază de grapefruit, cum este sucul de grapefruit.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Recomandări privind contracepția la bărbați și femei**
Femeile aflate la vârsta fertilă și cărora li se administrează Iclusig nu trebuie să rămână gravide. Bărbaților cărora li se administrează tratament cu Iclusig li se recomandă să nu facă un copil pe parcursul tratamentului. În timpul tratamentului trebuie utilizate metode contraceptive eficiente. Utilizați Iclusig în timpul sarcinii **numai dacă medicul vă spune că acest lucru este absolut necesar**, deoarece sunt posibile riscuri pentru făt.
- **Alăptarea**
Opriti alăptarea în timpul tratamentului cu Iclusig. Nu se cunoaște dacă Iclusig trece în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie să aveți grijă deosebită atunci când conduceți vehicule și utilizați mașini, deoarece pacienții cărora li se administrează Iclusig pot prezenta tulburări de vedere, amețeli, somnolență și oboseală.

Iclusig conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la zahărul din lapte (lactoză), adresați-vă medicului înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Iclusig

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul cu Iclusig trebuie prescris numai de către un medic specializat în tratamentul leucemiei.

Iclusig este disponibil sub formă de:

- un comprimat filmat de 45 mg pentru doza recomandată.
- un comprimat filmat de 15 mg pentru ajustările dozei.

Doza inițială recomandată este de un comprimat filmat de 45 mg administrat o dată pe zi.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza sau să vă spună să opriți temporar administrarea Iclusig dacă:

- numărul globulelor albe din sânge, numite neutrofile, este scăzut
- numărul de plachete în sânge este scăzut
- apare o reacție adversă severă, care nu afectează sângele
 - inflamație a pancreasului
 - valori crescute ale unor proteine din sânge, lipaze sau amilaze
- apar probleme la inimă sau la nivelul vaselor de sânge

Administrarea Iclusig poate fi reluată cu aceeași doză sau cu o doză redusă, după ce reacția adversă s-a rezolvat sau este controlată. Medicul dumneavoastră poate evalua răspunsul dumneavoastră la tratament la intervale regulate.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente. Nu sfărâmați sau nu dizolvați comprimatele.

Nu înghițiți capsula desicantă aflată în flacon.

Durata administrării

Aveți grijă să luați Iclusig zilnic, atâta timp cât v-a fost prescris. Acesta este un tratament pe termen lung.

Dacă luați mai mult Iclusig decât trebuie

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă are loc acest lucru.

Dacă uitați să luați Iclusig

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați doza următoare la momentul obișnuit.

Dacă încetați să luați Iclusig

Nu încetați să luați Iclusig fără acordul medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este mai probabil ca reacțiile adverse să afecteze pacienții cu vârsta de 65 ani și peste.

Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse grave.

Dacă se primesc rezultate neobișnuite la testele de sânge, se impune contactarea imediată a unui medic.

Reacții adverse grave (frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100):

- inflamația pancreasului. Informați-vă imediat medicul dacă apare inflamația pancreasului. Simptomele sunt dureri severe la nivelul stomacului și spatelui
- febră, de multe ori împreună cu alte semne de infecție din cauza numărului scăzut de celule albe din sânge
- infarct miocardic
- schimbări în valorile din sânge:
 - număr scăzut de celule roșii din sânge (simptomele includ: senzație de slăbiciune, amețeală, oboseală)
 - număr scăzut de trombocite din sânge (simptomele includ: tendință crescută de sângerare sau vânătăi)
 - număr scăzut de celule albe din sânge numite neutrofile (simptomele includ: tendință crescută de infectare)
 - valori crescute ale unei proteine din sânge cunoscute sub numele de lipază
- o tulburare în ritmul de bătaie al inimii, puls neobișnuit
- insuficiență cardiacă (simptomele includ: slăbiciune, oboseală, picioare umflate)

- dificultăți de respirație
- diaree
- cheag de sânge într-o venă profundă, obstrucție bruscă a venelor, cheaguri de sânge într-un vas de sânge de la nivelul plămânului (simptomele includ: bufeuri, congestie, înroșirea feței, dificultăți de respirație)
- accident vascular cerebral (simptomele includ: dificultatea de vorbire sau mișcare, somnolență, migrenă, senzații anormale)
- probleme cu circulația sângelui (simptomele includ: dureri la nivelul picioarelor sau brațelor, senzație de răceală la nivelul extremităților membrelor)
- tendință crescută de sângerare sau vânătăi

Alte reacții adverse posibile care pot apărea cu următoarele frecvențe sunt:

Reacții adverse foarte frecvente (afectează mai mult de 1 din 10 utilizatori):

- infecție a căilor respiratorii superioare
- scăderea apetitului
- insomnie
- durere de cap, amețală
- tensiune arterială mare
- tuse
- diaree, vărsături, constipație, greață
- creșterea concentrațiilor din sânge ale unor enzime hepatice numite:
 - alanină aminotransferază
 - aspartat aminotransferază
- erupții pe piele, piele uscată
- dureri la nivelul oaselor, articulațiilor, spatelui, brațelor sau picioarelor, spasme musculare
- oboseală, acumulare de lichid la nivelul brațelor și/sau picioarelor, febră, durere

Reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100):

- infecție a plămânului, infecție în sânge, inflamarea foliculilor de păr
- retenție de lichide
- deshidratare
- concentrații scăzute ale calciului, fosfatului sau potasiului în sânge
- concentrații crescute ale glucozei sau acidului uric în sânge, valori ridicate ale grăsimilor numite trigliceride în sânge
- scădere în greutate
- accident vascular cerebral minor, infarct cerebral
- tulburări nervoase la nivelul brațelor și/sau picioarelor (de multe ori cauzează amorțeală și dureri la nivelul mâinilor și picioarelor)
- letargie, migrenă
- simț tactil sau senzații crescute sau scăzute, senzații neobișnuite de înțepături, furnicături și mâncărime
- vedere încețoșată, senzație de uscăciunea ochilor
- umflarea țesuturilor de la nivelul pleoapelor sau în jurul ochilor, provocată de lichidul în exces
- presiune neconfortabilă, senzație de plin, strângere sau durere în centrul de la piept (angină pectorală)
- palpitații
- dureri la nivelul unuia sau ambelor picioare în timpul mersului sau efectuării de exerciții fizice, care dispare după câteva minute de odihnă
- bufeuri, înroșirea feței
- lichid la nivelul toracelui (poate provoca dificultăți de respirație), sângerări de la nivelul nasului, dificultatea de producere a sunetelor vocale, tensiune arterială mare la nivelul plămânilor
- creșterea a concentrațiilor din sânge ale enzimelor hepatice și pancreatice:
 - amilază
 - fosfatază alcalină
 - gamma-glutamyltransferază

- senzație de arsură în capul pieptului, provocată de refluxul sucurilor de la nivelul stomacului, inflamație la nivelul gurii, umflare sau disconfort abdominal sau indigestie, senzație de uscăciune a gurii
- creștere a concentrației din sânge de bilirubină - substanța galbenă de descompunere a pigmentului sângelui
- durere la nivelul mușchilor, sistemului scheletic, gâtului sau pieptului.
- erupție pe piele, mâncărime, descumarea pielii, roșeață, vânătăi, durere la nivelul pielii, căderea părului
- umflarea țesuturilor la nivelul feței, provocată de excesul de lichid
- transpirații nocturne, transpirație abundentă
- dureri în piept care nu au legătură cu inima
- incapacitatea de a obține sau a menține o erecție
- frisoane, boală asemănătoare gripei

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000):

- tulburări metabolice provocate de produși de degradare a celulelor canceroase distruse
- îngustarea arterelor de la nivelul creierului
- obstrucție a vaselor de sânge de la nivelul ochiului
- tulburări de vedere
- probleme la nivelul inimii, probleme la nivelul vaselor de sânge din mușchiul inimii, dureri în partea stângă a pieptului, disfuncție a camerelor inimii stângi
- îngustarea vaselor de sânge, circulație proastă a sângelui
- probleme de circulație la nivelul splinei
- sângerarea stomacului (simptomele includ: dureri de stomac, vărsături cu sânge)
- leziuni hepatice, icter (simptomele includ: îngălbenirea pielii și a ochilor)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Iclusig

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a se proteja de lumină.

Flaconul conține un recipient sigilat de plastic cu desicant sită moleculară. A se păstra recipientul în flacon. A nu se înghiți recipientul cu desicant.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Iclusig

- Substanța activă este ponatinib.
Fiecare comprimat filmat de 15 mg conține ponatinib 15 mg sub formă de clorhidrat.
Fiecare comprimat filmat de 45 mg conține ponatinib 45 mg sub formă de clorhidrat.
- Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, amidon glicolat de sodiu, dioxid de siliciu (coloidal anhidru), stearat de mangan, talc, macrogol 4000, alcool polivinilic, dioxid de titan (E171).

Cum arată Iclusig și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Iclusig sunt rotunde și rotunjite pe marginile superioară și inferioară, de culoare albă.

Iclusig 15 mg comprimate filmate au diametrul de aproximativ 6 mm, inscripționate cu „A5” pe una din fețe.

Iclusig 45 mg comprimate filmate au diametrul de aproximativ 9 mm, inscripționate cu „AP4” pe una din fețe.

Iclusig este disponibil în flacoane din plastic care conțin fiecare un recipient cu desicant sită moleculară. Flacoanele sunt ambalate în cutii de carton.

Flacoanele de Iclusig 15 mg conțin 60 sau 180 comprimate filmate.

Flacoanele de Iclusig 45 mg conțin 30 sau 90 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Marea Britanie

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>