

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iclusig 15 mg tabletki powlekane
Iclusig 30 mg tabletki powlekane
Iclusig 45 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg laktozy jednowodnej.

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg laktozy jednowodnej.

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 45 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 120 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 6 mm, z symbolem „A5” wytłoczonym z jednej strony.

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 8 mm, z symbolem „C7” wytłoczonym z jednej strony.

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 9 mm, z symbolem „AP4” wytłoczonym z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Iclusig jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z:

- fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.

- ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.

Patrz ocena stanu układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia w punkcie 4.2 oraz sytuacje, w których można rozważyć alternatywne leczenie w punkcie 4.4.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z białaczką. Podczas leczenia można stosować wspomaganie układu krwiotwórczego przez przetaczanie płytek krwi i hematopoetycznych czynników wzrostu, jeśli będzie to wskazane klinicznie.

Przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatynibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi 45 mg ponatynibu raz na dobę. Dostępne są tabletki powlekane 45 mg umożliwiające podawanie standardowej dawki 45 mg. Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia odpowiedzi na leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi.

Należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy (90 dni).

Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Iclusig do 15 mg u pacjentów z fazą przewlekłą (CP) CML, którzy osiągnęli większą odpowiedź cytogenetyczną, biorąc pod uwagę następujące czynniki w indywidualnej ocenie pacjenta: ryzyko ze strony układu krążenia, działania niepożądane leczenia ponatynibem, czas do wystąpienia odpowiedzi oraz poziomu transkryptów BCR-ABL (patrz punkty 4.4 i 5.1). W razie zmniejszania dawki zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi. U pacjentów z utratą odpowiedzi, dawkę produktu leczniczego Iclusig można ponownie zwiększyć do wcześniej tolerowanej dawki 30 mg lub 45 mg doustnie raz na dobę.

Postępowanie w razie działań toksycznych:

W leczeniu hematologicznej i niehematologicznej toksyczności należy rozważyć modyfikację dawki lub przerwanie podawania produktu. W razie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy wstrzymać leczenie.

U pacjentów, u których działania niepożądane ustąpiły lub zmniejszyło się ich nasilenie, można rozważyć wznowienie podawania produktu Iclusig i stopniowe zwiększenie dawki do dawki dobowej podawanej przed wystąpieniem danego działania niepożądanego, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Dostępne są tabletki powlekane 15 mg i 30 mg umożliwiające podawanie dawki 15 mg lub 30 mg.

Mielosupresja

W Tabeli 1 przedstawione są modyfikacje dawki w przypadku neutropenii ($BLN^* < 1,0 \times 10^9/l$) i małopłytkowości (liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$), które nie są związane z białaczką.

Tabela 1 Modyfikacje dawki w przypadku mielosupresji

BLN* < 1,0 x 10 ⁹ /l albo liczba płytek < 50 x 10 ⁹ /l	Pierwsze wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie tej samej dawki po powrocie do BLN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczby płytek $\geq 75 \times 10^9/l$
	Ponowne wystąpienie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie dawki 30 mg po powrocie do BLN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczby płytek $\geq 75 \times 10^9/l$
	Ponowne wystąpienie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie dawki 15 mg po powrocie do BLN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczby płytek $\geq 75 \times 10^9/l$
*BLN = bezwzględna liczba neutrofilii	

Niedrożność tętnic i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W razie podejrzenia wystąpienia u pacjenta zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic lub żylną chorobą zakrzepowo-zatorową należy natychmiast przerwać leczenie produktem Iclusig. Decyzja o wznowieniu leczenia produktem Iclusig po ustąpieniu zdarzenia powinna być oparta na ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Nadciśnienie może zwiększać ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic. Jeżeli nadciśnienia nie da się opanować leczeniem farmakologicznym, należy tymczasowo wstrzymać leczenie produktem Iclusig.

Zapalenie trzustki

W Tabeli 2 przedstawione są zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych dotyczących trzustki.

Tabela 2 Modyfikacje dawki w przypadku zapalenia trzustki i zwiększenia aktywności lipazy/amylazy

Zapalenie trzustki stopnia 2. i (lub) bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy/amylazy	Należy kontynuować leczenie produktem Iclusig w tej samej dawce.
Tylko bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy/amylazy stopnia 3. lub 4. (> 2,0 x IGGN*)	<p>Wystąpienie po dawce 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 30 mg po powrocie do \leq stopnia 1. (< 1,5 x IGGN) <p>Wystąpienie po dawce 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 15 mg po powrocie do \leq stopnia 1. (< 1,5 x IGGN) <p>Wystąpienie po dawce 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Iclusig
Zapalenie trzustki stopnia 3.	<p>Wystąpienie po dawce 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 30 mg po powrocie do < stopnia 2. <p>Wystąpienie po dawce 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 15 mg po powrocie do < stopnia 2. <p>Wystąpienie po dawce 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Iclusig
Zapalenie trzustki stopnia 4.	Należy przerwać leczenie produktem Iclusig
*IGGN = górna granica normy przyjęta w danej placówce	

Hepatotoksyczność

Może być konieczne przerwanie podawania lub odstawienie produktu zgodnie z opisem podanym w Tabeli 3.

Tabela 3 Zalecane modyfikacje dawki z powodu hepatotoksyczności

Zwiększenie aktywności aminotransferazy wątrobowej $> 3 \times \text{GGN}^*$ Długotrwałe utrzymywanie się stopnia 2. (powyżej 7. dni) Stopień 3 lub wyższy	Występowanie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy przerwać podawanie produktu Iclusig i monitorować czynność wątrobyNależy wznowić podawanie produktu Iclusig w dawce 30 mg po powrocie do wartości \leq stopień 1 ($< 3 \times \text{GGN}$) lub do wartości sprzed leczenia Występowanie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy przerwać podawanie produktu Iclusig i wznowić w dawce 15 mg po powrocie do wartości \leq stopień 1 lub do wartości sprzed leczenia Występowanie po dawce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy przerwać leczenie produktem Iclusig
Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT $\geq 3 \times \text{GGN}$ z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times \text{GGN}$ i aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times \text{GGN}$	Należy przerwać leczenie produktem Iclusig

*GGN = górna granica normy dla laboratorium

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród 449 pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym produktu Iclusig, 155 (35%) miało ≥ 65 lat. W porównaniu do pacjentów w wieku < 65 lat, u starszych pacjentów większe było prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą otrzymać zalecaną dawkę początkową. Zaleca się ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Wydalenie przez nerki nie jest ważnym szlakiem eliminacji ponatynibu. Nie przeprowadzono badań produktu Iclusig u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Pacjenci z szacowanym klirensiem kreatyniny ≥ 50 ml/min powinni być w stanie bezpiecznie przyjmować produkt Iclusig bez dostosowywania dawki. Należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig pacjentom z szacowanym klirensiem kreatyniny < 50 ml/min lub w schyłkowej fazie niewydolności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Iclusig u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Iclusig jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości. Pacjenci nie powinni kruszyć ani rozpuszczać tabletek. Produkt Iclusig może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Pacjentów należy poinformować, aby nie połykali pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Istotne działania niepożądane

Mielosupresja

Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z ciężką małopłytkowością, neutropenią i niedokrwistością (stopień 3 lub 4 wg kryteriów NCI CTCAE [wspólnych kryteriów oceny zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka]). U większości pacjentów z małopłytkowością, neutropenią lub niedokrwistością stopnia 3. lub 4. stwierdzono wystąpienie tych zdarzeń w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Częstość występowania tych zdarzeń jest większa u pacjentów z fazą akceleracji CML (AP-CML) lub fazą przełomu blastycznego CML (BP-CML)/Ph+ ALL niż z fazą przewlekłą CML (CP-CML). Pełną morfologię krwi należy oznaczać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Mielosupresja była generalnie odwracalna i zwykle ustępowała po okresowym odstawieniu produktu Iclusig lub zmniejszeniu jego dawki (patrz punkt 4.2).

Niedrożność tętnic

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały przypadki niedrożności tętniczej, w tym przypadki zawału mięśnia sercowego zakończone zgonem, udaru, niedrożności tętnic siatkówki wiążące się niekiedy z trwałym uszkodzeniem wzroku lub jego utratą, stenozy dużych naczyń tętnicznych w mózgu, ciężkiej choroby tętnic obwodowych, zwężenia tętnicy nerkowej (z towarzyszącym nasilającym się, niestabilnym lub opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym) i konieczność pilnych zabiegów rewaskularyzacyjnych. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane związane z niedrożnością tętnic występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie.

Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki (patrz punkty 4.2 i 5.1).

W badaniu II fazy PACE wystąpiły działania niepożądane związane z niedrożnością tętnic, w tym poważne (patrz punkt 4.8). U części pacjentów wystąpiły zdarzenia więcej niż jednego typu.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z niedrożnością tętnicznych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych i naczyń obwodowych wynosiła, odpowiednio, 351, 611 i 605 dni.

Nie należy stosować produktu Iclusig u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, zabiegiem rewaskularyzacji lub udarem w wywiadzie, chyba że potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym zagrożeniem (patrz punkty 4.2 i 4.8). U pacjentów takich należy także rozważyć alternatywne możliwości leczenia przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem.

Przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatynibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe.

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów niedrożności naczyń tętnicznych, zaś w przypadku pogorszenia wzroku lub wystąpienia nieostrego widzenia należy wykonać badanie okulistyczne (w tym fundoskopię). W razie wystąpienia niedrożności naczyń tętnicznych przerwać natychmiast leczenie produktem Iclusig. Decyzja o wznowieniu leczenia produktem Iclusig powinna być oparta na ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniu II fazy PACE wystąpiły działania niepożądane w postaci żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, w tym poważne (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów choroby zakrzepowo-zatorowej. W razie wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej należy natychmiast przerwać leczenie produktem Iclusig. Przed wznowieniem leczenia produktem Iclusig należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów leczonych produktem Iclusig stwierdzono występowanie niedrożności naczyń żylnych siatkówki, która w niektórych przypadkach wiązała się z nieodwracalnym pogorszeniem wzroku lub utratą wzroku. W przypadku pogorszenia wzroku lub wystąpienia nieostrego widzenia należy wykonać badanie okulistyczne (w tym funduskopię).

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie może zwiększać ryzyko zdarzeń zakrzepowych w naczyniach tętniczych, w tym ryzyko zwężenia tętnicy nerkowej. Podczas leczenia produktem Iclusig należy monitorować ciśnienie krwi pacjenta podczas każdej wizyty w przychodni; w razie nadciśnienia należy je leczyć do uzyskania wartości prawidłowych. Jeżeli nadciśnienie nie da się opanować leczeniem farmakologicznym, należy tymczasowo wstrzymać leczenie produktem Iclusig (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia istotnego, nasilającego się, niestabilnego lub opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i rozważyć przeprowadzenie badań w celu wykluczenia zwężenia tętnicy nerkowej.

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały podczas leczenia epizody nadciśnienia (w tym przełom nadciśnieniowy). Pacjenci mogą wymagać pilnej interwencji w razie nadciśnienia z towarzyszącym splątaniem, bólem głowy, bólem w klatce piersiowej lub dusznością.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Iclusig należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały przypadki dysfunkcji lewej komory serca lub poważne i prowadzące do zgonu przypadki niewydolności serca, w tym zdarzenia związane z uprzednią niedrożnością naczyń. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na niewydolność serca i wdrożyć odpowiednie leczenie w zależności od sytuacji klinicznej, w tym z przerwaniem podawania produktu Iclusig. W przypadku pacjentów, u których wystąpi poważna niewydolność serca należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zapalenie trzustki i aktywność lipazy w surowicy

Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z zapaleniem trzustki. Częstość występowania zapalenia trzustki jest większa w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Należy oznaczać aktywność lipazy w surowicy co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie okresowo. Konieczne może być przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki. Jeżeli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy w obrębie jamy brzusznej, przerwać stosowanie produktu Iclusig i ocenić pacjenta pod kątem objawów zapalenia trzustki (patrz punkt 4.2). Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z przebyłym zapaleniem trzustki lub nadużywaniem alkoholu w wywiadzie. U pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką hipertriglicydemią należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, aby zmniejszyć ryzyko zapalenia trzustki.

Hepatotoksyczność

Produkt Iclusig może spowodować zwiększenie wyników oznaczenia AlAT, AspAT, bilirubiny i fosfatazy zasadowej. U większości pacjentów, u których stwierdzono hepatotoksyczność, pierwsze zdarzenie hepatotoksyczności zaobserwowano w pierwszym roku leczenia. Stwierdzono przypadki niewydolności wątroby (w tym zakończone zgonem). Testy wątrobowe należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać je okresowo, w odstępach zgodnych ze wskazaniami klinicznymi.

Krwotok

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały ciężkie krwotoki, w tym przypadki zakończone zgonem. Częstość występowania ciężkiego krwawienia była większa u pacjentów z AP-CML, BP-CML i Ph+ ALL. Najczęściej zgłaszane epizody krwawienia stopnia 3. lub 4. obejmowały krwotok z przewodu pokarmowego i krwiak podtwardówkowy. Większość zdarzeń krwotocznych, choć nie wszystkie, wystąpiła u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3/4. W razie wystąpienia poważnego lub ciężkiego krwotoku należy przerwać leczenie produktem Iclusig i ocenić stan pacjenta.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Iclusig. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Iclusig, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów leczonych produktem Iclusig stwierdzono przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (*ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*) po wprowadzeniu produktu do obrotu.

PRES to schorzenie neurologiczne, które może się wiązać z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak: napad drgawkowy, ból głowy, zmniejszenie czujności, zmienione funkcjonowanie psychiczne, utrata widzenia oraz inne zaburzenia wzrokowe i neurologiczne.

W przypadku jego zdiagnozowania należy przerwać leczenie produktem Iclusig i ponownie rozpocząć leczenie dopiero po ustąpieniu zdarzenia i jeśli korzyść z kontynuacji leczenia przewyższa ryzyko związane z PRES.

Interakcje z produktami leczniczymi

Należy także zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Iclusig z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A oraz z umiarkowanymi i silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

U pacjentów zagrożonych występowaniem epizodów krwawienia należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania ponatynibu i leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty „Mielosupresja“ i „Krwotok“). Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających jednoczesne stosowanie ponatynibu i przeciwzakrzepowych produktów leczniczych.

Wydłużenie odstępu QT

Możliwość wydłużania odstępu QT przez produkt Iclusig oceniano u 39 pacjentów z białaczką i nie zaobserwowano znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Jednakże nie

przeprowadzono wszechstronne badania oceniającego odstęp QT, w związku z czym nie można wykluczyć klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT.

Specjalne populacje

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą otrzymać zalecaną dawkę początkową. Zaleca się ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Iclusig pacjentom z szacowanym klirensiem kreatyniny < 50 ml/min lub w schyłkowej fazie niewydolności nerek (patrz punkt 4.2).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje, które mogą zwiększyć stężenie ponatynibu w surowicy

Inhibitory CYP3A

Ponatynib jest metabolizowany przez CYP3A4.

Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 15 mg produktu Iclusig w obecności ketokonazolu (400 mg na dobę), silnego inhibitora CYP3A, spowodowało pewne zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na ponatynib, gdzie wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{maks} ponatynibu były większe o, odpowiednio, 78% i 47% w porównaniu z podawaniem samego ponatynibu.

Należy także zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie początkowej dawki produktu Iclusig do 30 mg przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, troleandomycyna, worykonazol oraz sok grejfrutowy.

Substancje, które mogą zmniejszyć stężenie ponatynibu w surowicy

Induktory CYP3A

Jednoczesne podanie 19 zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 45 mg produktu Iclusig w trakcie leczenia ryfampicyną (600 mg na dobę), silnym induktorem CYP3A, zmniejszyło $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dla ponatynibu odpowiednio o 62% i 42%, w porównaniu z podawaniem samego ponatynibu.

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4, takich jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutyna, ryfampicyna oraz ziele dziurawca z ponatynibem i poszukiwać preparatów alternatywnych dla induktorów CYP3A4, chyba że korzyści z ich stosowania przewyższają możliwe ryzyko zmniejszonej ekspozycji na ponatynib.

Substancje, na których stężenie w surowicy może mieć wpływ ponatynib

Substraty transporterów

Ponatynib w warunkach *in vitro* jest inhibitorem P-gp i BCRP. W związku z tym ponatynib może teoretycznie zwiększać stężenie w osoczu podawanych jednocześnie substratów P-gp (np. digoksyny, dabigatranu, kolchicyny, prawastatyny) lub BCRP (np. metotreksatu, rozuwastatyny, sulfasalazyny), nasilając w ten sposób ich działanie lecznicze i działania niepożądane. Zaleca się ścisłą obserwację kliniczną w razie podawania ponatynibu z takimi produktami leczniczymi.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do poczęcia/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom zdolnym do poczęcia leczonym produktem Iclusig należy odradzić zachodzenie w ciążę, a mężczyznom leczonym produktem Iclusig należy odradzić płodzenie dziecka w okresie leczenia. W trakcie leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Nie wiadomo czy ponatynib wpływa na skuteczność ogólnoustrojowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Należy stosować alternatywną lub dodatkową metodę antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Iclusig u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt Iclusig można stosować w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Jeżeli produkt ten jest stosowany w okresie ciąży, należy poinformować pacjentkę o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Iclusig przenika do mleka karmiącej matki. Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne nie wykluczają możliwości jego przenikania do mleka matki. Podczas leczenia produktem Iclusig należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu ponatynibu na płodność u ludzi. U szczurów leczenie ponatynibem wywierało wpływ na płodność samic, a płodność samców pozostawała niezmienną (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych wyników dla płodności człowieka jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Iclusig wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z takimi działaniami niepożądanymi, jak ospałość, zawroty głowy i nieostre widzenie. W związku z tym zaleca się ostrożność przy prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn.

4.8 Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu II fazy PACE (patrz punkt 5.1) najczęstsze poważne działania niepożądane > 2% (częstość występowania podczas leczenia) obejmowały zapalenie płuc (7,3%); zapalenie trzustki (5,8%); ból w jamie brzusznej (4,7%); migotanie przedsionków (4,5%); gorączkę (4,5%), zawał mięśnia sercowego (4,0%), niedrożność tętniczych naczyń obwodowych (3,8%); niedokrwistość; (3,8%); dusznicę bolesną (3,3%); zmniejszenie liczby płytek krwi (3,1%); gorączkę neutropeniczną (2,9%); nadciśnienie (2,9%); chorobę tętnic wieńcowych (2,7%), zastoinową niewydolność serca (2,4%); epizod naczyniowo-mózgowy (2,4%); sepsę (2,4%), zapalenie tkanki łącznej (2,2%), ostre uszkodzenie nerek (2,0%), zakażenie dróg moczowych (2,0%) i zwiększenie aktywności lipazy (2,0%).

Poważne działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 10%, 7% i 9% pacjentów leczonych produktem Iclusig. Poważne działania obejmujące niedrożność naczyń żylnych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u 5% pacjentów.

Działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u,

odpowiednio, 13%, 9% i 11% pacjentów leczonych produktem Iclusig. W sumie działania niepożądane w postaci niedrożności naczyń tętniczych i żylnych wystąpiły u 25% pacjentów leczonych produktem Iclusig w badaniu fazy II PACE z obserwacją trwającą minimum 64 miesiące, a poważne działania niepożądane wystąpiły u 20% pacjentów. U części pacjentów wystąpiły zdarzenia więcej niż jednego typu.

Żylna powikłania zakrzepowo-zatorowe (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u 6% pacjentów. Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jest większa u pacjentów z Ph+ ALL lub BP-CML niż u pacjentów z AP-CML lub CP-CML. Żadne zdarzenie związane z niedrożnością naczyń żylnych nie zakończyło się zgonem.

Po okresie obserwacji trwającym minimum 64 miesiące częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wynosiła 20% u pacjentów z CP-CML, 11% u pacjentów z AP-CML, 15% u pacjentów z BP-CML oraz 9% u pacjentów z Ph+ ALL.

W badaniu II fazy OPTIC (patrz punkt 5.1), w którym mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 31,1 miesiąca, łącznie wystąpiły działania niepożądane w postaci niedrożności tętnic u 10% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg), a u 4,3% pacjentów (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg) wystąpiły poważne działania niepożądane. Działania niepożądane obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i chorobę zarostową naczyń obwodowych (częstości związane z leczeniem) wystąpiły odpowiednio u 4,3%, 2,1% i 3,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg). Spośród 94 pacjentów w kohorcie otrzymującej dawkę 45 mg u 1 pacjenta wystąpiła żylna reakcja zakrzepowo-zatorowa.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych opiera się na 449 pacjentach z CML i Ph+ALL narażonych na działanie ponatynibu w badaniu II fazy PACE. Informacje na temat podstawowej charakterystyki uczestników badania podano w punkcie 5.1. Działania niepożądane zgłoszone u wszystkich pacjentów z CML i Ph+ ALL przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością w Tabeli 4. Zastosowane częstości występowania to: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4 Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z CML i Ph+ ALL – częstość podana dla zdarzeń występujących podczas leczenia

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
	Często	zapalenie płuc, posocznica, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby neutrofilii
	Często	pancytopenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	odwodnienie, zatrzymanie płynów, hipokalcemia, hiperglikemia, hiperurykemia, hipofosfatemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, hiponatremia

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy, zawroty głowy
	Często	zdarzenie naczyniowo-mózgowe, udar niedokrwienno mózgu, neuropatia obwodowa, ospałość, migrena, hiperestezja, hipestezja, parestezja, przemijający napad niedokrwienno
	Niezbyt często	zwężenie tętnic mózgowych, krwotok mózgowy, krwotok śródczaszkowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii*
Zaburzenia oka	Często	nieostre widzenie, suchość oka, obrzęk okołoczołowy, obrzęk powiek, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia
	Niezbyt często	zakrzepica żył siatkówki, niedrożność żył siatkówki, niedrożność tętnic siatkówki
Zaburzenia serca	Często	niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienno serca, dusznica bolesna, wysięk osierdziowy, migotanie przedsionków, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, ostry zespół wieńcowy, trzepotanie przedsionków
	Niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dyskomfort ze strony serca, kardiomiopatia niedokrwienno, skurcz tętnic wieńcowych, dysfunkcja lewej komory serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	nadciśnienie tętnicze
	Często	choroba zarostowa tętnic obwodowych, niedokrwienie obwodowe, stenoza tętnic obwodowych, chromanie przestankowe, zakrzepica żył głębokich, uderzenia gorąca, niekiedy z zaczerwieniem skóry
	Niezbyt często	słabe krążenie obwodowe, zawał śledziony, zatorowość żylna, zakrzepica żylna, przełom nadciśnieniowy, zwężenie tętnicy nerkowej
	Częstość nieznana	tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	duszność, kaszel
	Często	zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, dysfonia, nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	ból jamy brzusznej, biegunka, wymioty, zaparcie, nudności, zwiększenie stężenia lipazy
	Często	zapalenie trzustki, zwiększenie stężenia amylazy we krwi, choroba refluksowa przełyku, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie jamy brzusznej, dyskomfort w jamie brzusznej, suchość ust, krwotok żołądkowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
	Często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy
	Niezbyt często	hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	wysypka, suchość skóry, świąd
	Często	swędząca wysypka, złuszcząca wysypka, rumień, łysienie, łuszczenie się skóry, nocne poty, nadmierna potliwość, wybroczyny, krwawe podbiegnięcia, ból skóry, złuszczące zapalenie skóry, hiperkeratoza, hiperpigmentacja skóry
	Rzadko	zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból kości, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból pleców, kurcze mięśni
	Często	ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi, ból klatki piersiowej
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	zaburzenia wzrodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, ból
	Często	dreszcze, choroba grypopodobna, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, powstanie wyczuwalnego guzka, obrzęk twarzy

* Spontaniczne raporty związane z doświadczeniem po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedrożność naczyń (patrz punkty 4.2 i 4.4)

U pacjentów leczonych produktem Iclusig wystąpiły przypadki poważnej niedrożności naczyń, w tym zdarzenia sercowo-naczyniowe, naczyniowo-mózgowe i dotyczące naczyń obwodowych, jak również przypadki zakrzepicy żyłnej. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane w postaci niedrożności tętnic występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie.

W badaniu II fazy PACE (patrz punkt 5.1) z co najmniej 64-miesięczną obserwacją, działania niepożądane obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i chorobę zarostową naczyń obwodowych (częstości związane z leczeniem) wystąpiły odpowiednio u 13%, 9% i 11% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig. Łącznie działania niepożądane w postaci niedrożności tętnic wystąpiły u 25% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig podczas badania II fazy PACE, przy czym u 20% pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane. U niektórych pacjentów wystąpiło działanie niepożądane więcej niż jednego typu. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych przypadków sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych i choroby zarostowej naczyń obwodowych wynosiła odpowiednio 351, 611 i 605 dni w badaniu PACE. Żyłne reakcje zakrzepowo-zatorowe (częstości związane z leczeniem) wystąpiły u 6% pacjentów.

W badaniu II fazy OPTIC (patrz punkt 5.1) z medianą obserwacji wynoszącą 31,1 miesiąca działania niepożądane obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i chorobę zarostową naczyń obwodowych (częstości związane z leczeniem) wystąpiły odpowiednio u 4,3%, 2,1% i 3,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg). Łącznie

działania niepożądane w postaci niedrożności tętnic wystąpiły u 10% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg), przy czym u 4,3% pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg). Mediana czasu do wystąpienia pierwszych przypadków sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych i choroby zarostowej naczyń obwodowych wynosiła odpowiednio 295, 379 i 23 dni w badaniu OPTIC. Spośród 94 pacjentów w badaniu OPTIC (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg) u 1 pacjenta wystąpiła żylna reakcja zakrzepowo-zatorowa.

Mielosupresja

Mielosupresja była często obserwowana we wszystkich populacjach pacjentów. Częstość występowania małopłytkowości, neutropenii i niedokrwistości stopnia 3. lub 4. była większa u pacjentów z AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL, niż u pacjentów z CP-CML (patrz Tabela 5). Mielosupresja była obserwowana u pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wartościami laboratoryjnymi, jak również u pacjentów z uprzednio istniejącymi nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych.

Przerwanie leczenia z powodu mielosupresji zdarzało się rzadko (4% dla małopłytkowości, po < 1% dla neutropenii i niedokrwistości).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

Ciężkie reakcje skórne (takie jak zespół Stevensa-Johnsona) zgłaszano u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Należy powiadomić pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania podejrzewanych reakcji skórnych, w szczególności w przypadku występowania pęcherzy, łuszczenia się skóry, zmian błony śluzowej lub objawów ogólnoustrojowych.

Tabela 5 Częstość występowania klinicznie znaczących nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 3./4.* u $\geq 2\%$ pacjentów w poszczególnych grupach chorób w badaniu fazy II (N = 449): minimalny okres obserwacji wynoszący 64 miesiące u wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu

Test laboratoryjny	Wszyscy pacjenci (N = 449) (%)	CP-CML (N = 270) (%)	AP-CML (N = 85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
Hematologia				
Małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek)	40	35	49	46
Neutropenia (zmniejszenie ANC)	34	23	52	52
Leukopenia (zmniejszenie WBC)	25	12	37	53
Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia HGB)	20	8	31	46
Limfopenia	17	10	25	28
Biochemia				
Zwiększenie aktywności lipazy	14	14	13	14
Zmniejszenie stężenia fosforanów	10	10	13	9
Zwiększenie stężenia glukozy	7	8	13	1
Zwiększenie aktywności ALAT	6	4	8	7
Zmniejszenie stężenia sodu	5	6	6	2
Zwiększenie aktywności AspAT	4	3	5	3
Zwiększenie aktywności amylazy	4	4	4	3
Zmniejszenie stężenia potasu	2	< 1	6	2
Zwiększenie stężenia potasu	2	2	1	3
Zwiększenie fosfatazy alkalicznej	2	2	4	2
Bilirubina	1	< 1	2	1
Zmniejszenie stężenia wapnia	1	< 1	2	1
ALAT = aminotransferaza alaninowa, BLN = bezwzględna liczba neutrofilów, AspAT = aminotransferaza asparaginowa, HGB = hemoglobina, WBC = liczba białych krwinek. *Zgłoszone wg wspólnych kryteriów oceny zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI-CTCAE) wersji 4.0.				

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zgłoszono pojedyncze przypadki przypadkowego przedawkowania produktu Iclusig. Pojedyncze dawki wynoszące 165 mg oraz szacowane 540 mg u dwóch pacjentów nie spowodowały żadnych klinicznie znaczących działań niepożądanych. Wielokrotne dawki 90 mg na dobę podawane przez 12 dni spowodowały u pacjenta zapalenie płuc, ogólnoustrojową reakcję zapalną, migotanie przedsionków oraz bezobjawowy umiarkowany wysięk osierdziowy. Po przerwaniu leczenia zdarzenia te ustąpiły i wznowiono leczenie produktem Iclusig w dawce 45 mg na dobę. W razie przedawkowania produktu Iclusig należy objąć pacjenta obserwacją i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EA05

Ponatinib jest silnym inhibitorem pan BCR-ABL z elementami budowy chemicznej, w tym z potrójnym wiązaniem węglowym, zapewniającymi duże powinowactwo do naturalnej BCR-ABL, jak również do zmutowanych form kinazy ABL. Ponatinib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością IC_{50} wynosząca, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM. W testach komórkowych ponatinib był w stanie pokonać oporność na imatynib, dazatynib i nilotynib zależną od mutacji domeny kinazy BCR-ABL. W nieklinicznych testach mutagenetyki stwierdzono, że stężenie ponatinibu wynoszące 40 nM jest wystarczające do zmniejszenia żywotności komórek z ekspresją wszystkich badanych mutacji BCR-ABL (w tym T315I) o > 50% i zahamowania występowania klonów mutacji. W komórkowym teście przyspieszonej mutagenetyki nie wykryto żadnej mutacji BCR-ABL, która wykazałaby oporność na ponatinib w stężeniu 40 nM. Ponatinib powodował kurczenie się guza i wydłużał przeżywalność myszy z nowotworem z ekspresją normalnej BCR-ABL lub jej mutacji T315I. Po dawkach 30 mg lub większych minimalne stężenie ponatinibu w osoczu w stanie równowagi zwykle przekraczało 21 ng/ml (40 nM). Po dawkach 15 mg lub większych u 32 z 34 pacjentów (94%) wykazano $\geq 50\%$ zmniejszenie fosforylacji CRK-like (CRKL), biologicznego wskaźnika inhibicji BCR-ABL, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Ponatinib hamuje aktywność innych klinicznie znaczących kinaz przy wartościach IC_{50} poniżej 20 nM i wykazuje aktywność komórkową wobec RET, FLT3 i KIT członków rodzin kinaz FGFR, PDGFR i VEGFR.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie PACE

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z CML i Ph+ ALL opornych na lub nietolerujących uprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej oceniane są w międzynarodowym wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie. Wszyscy pacjenci otrzymywali 45 mg produktu Iclusig raz na dobę z możliwością zmniejszenia dawki lub wstrzymania podawania, a następnie wznowienia podawania lub ponownego zwiększenia dawki. Pacjenci zostali przydzieleni do jednej z sześciu kohort w zależności od fazy choroby (CP-CML; AP-CML lub BP-CML/Ph+ ALL), oporności lub nietolerancji (R/I) na dazatynib lub nilotynib oraz obecności mutacji T315I.

Oporność w CP-CML zdefiniowano jako nieosiągnięcie pełnej odpowiedzi hematologicznej (w ciągu 3 miesięcy), mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej (w ciągu 6 miesięcy) lub większej odpowiedzi cytogenetycznej (w ciągu 12 miesięcy) podczas leczenia dazatynibem lub nilotynibem. Pacjenci z CP-CML, u których doszło do utraty odpowiedzi lub mutacji domeny kinazy przy braku pełnej odpowiedzi cytogenetycznej lub progresji do AP-CML lub BP-CML w dowolnym momencie podczas leczenia dazatynibem lub nilotynibem również zostali uznani za opornych. Oporność w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL zdefiniowano jako nieosiągnięcie pełnej odpowiedzi hematologicznej (AP-CML w ciągu 3 miesięcy, BP-CML/Ph+ ALL w ciągu 1 miesiąca), utratę większej odpowiedzi hematologicznej (w dowolnym momencie) lub wystąpienie mutacji domeny kinazy przy braku większej odpowiedzi hematologicznej podczas leczenia dazatynibem lub nilotynibem.

Nietolerancję zdefiniowano jako przerwanie leczenia dazatynibem lub nilotynibem z powodu toksyczności pomimo optymalnego postępowania przy braku pełnej odpowiedzi cytogenetycznej dla pacjentów z CP-CML lub większej odpowiedzi hematologicznej u pacjentów z AP-CML, BP-CML lub Ph+ ALL.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w CP-CML była większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR), co obejmowało pełną lub częściową odpowiedź cytogenetyczną (CCyR i PCyR) w czasie do 12 miesięcy. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności w CP-CML były: pełna odpowiedź hematologiczna (CHR) i większa odpowiedź molekularna (MMR).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była większa odpowiedź hematologiczna (MaHR), zdefiniowana jako pełna odpowiedź hematologiczna (CHR) lub brak dowodów białaczki (NEL). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL były MCyR i MMR.

Dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności dla wszystkich pacjentów obejmowały potwierdzoną MCyR, czas do odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, okres przeżycia bez progresji choroby i ogólną przeżywalność. Przeprowadzono również analizy post hoc oceniające zależność między większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) i większą odpowiedzią molekularną (MMR) w krótkim okresie a wynikami PFS i OS w długim okresie, utrzymaniem odpowiedzi (MCyR i MMR) po zmniejszeniu dawki oraz wynikami PFS i OS według statusu zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic.

Do badania włączono 449 pacjentów, z których 444 kwalifikowało się do analizy: 267 pacjentów z CP-CML (kohorta R/I: n = 203, kohorta T315I: n = 64), 83 pacjentów z AP-CML (kohorta R/I: n = 65, kohorta T315I: n = 18), 62 pacjentów z BP-CML (kohorta R/I: n = 38, kohorta T315I: n = 24) oraz 32 pacjentów z Ph+ ALL (kohorta R/I: n = 10, kohorta T315I: n = 22). Uprzednia MCyR lub lepsza (MCyR, MMR lub CMR) na dazatynib lub nilotynib osiągnięta została tylko u 26% pacjentów z CP-CML, a uprzednia MaHR lub lepsza (MaHR, MCyR, MMR lub CMR) osiągnięta została tylko u 21% i 24% pacjentów z, odpowiednio, AP-CML, and BP-CML/Ph+ALL. Wyjściowa charakterystyka demograficzna przedstawiona jest w Tabeli 6 poniżej.

Tabela 6 Dane demograficzne i charakterystyka choroby dla badania PACE

Charakterystyka pacjentów włączonych do badania	Łączna populacja bezpieczeństwa N = 449
Wiek	
Mediana, lata (zakres)	59 (18 - 94)
Płeć, n (%)	
Męska	238 (53%)
Rasa, n (%)	
Żółta	59 (13%)
Czarna/Afroamerykańska	25 (6%)
Biała	352 (78%)
Inna	13 (3%)
Ocena sprawności w skali ECOG, n (%)	
ECOG = 0 lub 1	414 (92%)
Historia choroby	
Mediana czasu od rozpoznania do pierwszej dawki, lata (zakres)	6,09 (0,33 - 28,47)
Oporność na uprzednie leczenie TKI ^{a*} , n (%)	374 (88%)
Uprzednie leczenie TKI - liczba schematów, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutacja BCR-ABL wykryta przy włączeniu, n (%)^b	
Brak	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)

Charakterystyka pacjentów włączonych do badania	Łączna populacja bezpieczeństwa N = 449
Choroby współistniejące	
Nadciśnienie tętnicze	159 (35%)
Cukrzyca	57 (13%)
Hipercholesterolemia	100 (22%)
Choroba niedokrwienna serca w wywiadzie	67 (15%)
^{a*} z 427 pacjentów zgłaszających uprzednie leczenie TKI dazatynibem lub nilotynibem. ^b wśród pacjentów, u których wykryto co najmniej jedną mutację domeny kinazy BCR-ABL w momencie włączenia, wykryto 37 indywidualnych mutacji	

W sumie 55% pacjentów miało jedną lub więcej mutacji domeny kinazy BCR-ABL przy włączeniu do badania, z których najczęstsze były: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) i F359V (4%). U 67% pacjentów z CP-CML z kohorty R/I nie wykryto żadnej mutacji przy włączeniu do badania.

Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione w Tabeli 7, 8 i 9.

Tabela 7 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z przewlekłą fazą CML opornych na lub nietolerujących poprzedniego leczenia

	Razem (N = 267)	Oporni lub nietolerujący	
		R/I Kohorta (N = 203)	T315I Kohorta (N = 64)
Odpowiedź cytogenetyczna			
Większa-(MCyR) ^a % (95% CI)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Pełna (CCyR) % (95% CI)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Większa odpowiedź molekularna^b % (95% CI)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
^a Głównym punktem końcowym oceny w kohortach CP-CML była MCyR obejmująca zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną. ^b Oznaczana we krwi obwodowej. Zdefiniowana jako stosunek transkryptów BCR-ABL do ABL ≤ 0,1% w Skali Międzynarodowej (IS) (tzn. ≤ 0,1% BCR-ABL ^{IS} ; pacjenci muszą mieć transkrypt b2a2/b3a2 (p210)) we krwi obwodowej, oznaczany przy użyciu ilościowej reakcji polimerazy łańcuchowej odwrotnej transkryptazy (qRT PCR). Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.			

Pacjenci z CP-CML, którzy otrzymywali uprzednio mniej TKI mieli lepsze odpowiedzi cytogenetyczne, hematologiczne i molekularne. Wśród pacjentów z CP-CML leczonych uprzednio jednym, dwoma, trzema lub czterema TKI, podczas leczenia produktem Iclusig MCyR osiągnęło, odpowiednio, 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) i 58% (7/12). Mediana stosowanej dawki dobowej wynosiła 28 mg/dobę lub 63% oczekiwanej dawki 45 mg.

Wśród pacjentów z CP-CML bez mutacji przy włączeniu do badania, 49% (66/136) osiągnęło MCyR.

Dla każdej mutacji BCR-ABL wykrytej u więcej niż jednego pacjenta z CP-CML przy włączeniu do badania, po leczeniu produktem Iclusig osiągnięto MCyR.

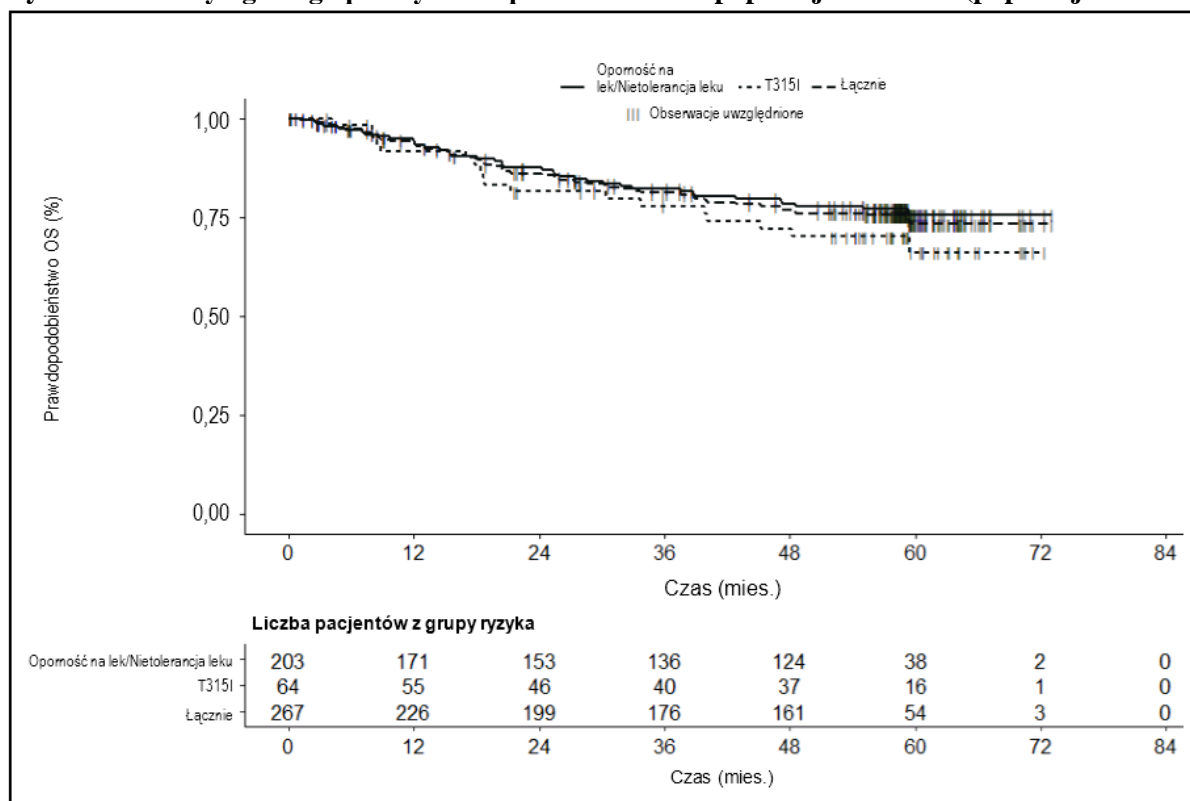
U pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR, mediana czasu do MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 1,6 do 11,3 miesiąca), a u pacjentów, którzy osiągnęli MMR, mediana czasu do MMR wynosiła 5,5 miesiąca (zakres od 1,8 do 55,5 miesiąca). W momencie składania uaktualnionego raportu, przy minimalnym okresie obserwacji wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w

badaniu wynoszącym 64 miesiące, nie osiągnięto jeszcze mediany czasu trwania MCyR ani MMR. Opierając się na szacunkach Kaplana-Meiera przewiduje się, że u 82% (95% CI: [74%-88%]) pacjentów z CP-CML (mediana okresu leczenia: 32,2 miesiąca), którzy osiągnęli MCyR, odpowiedź ta utrzyma się po 48 miesiącach i u 61% (95% CI: [51%-70%]) pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MMR, odpowiedź ta utrzyma się po 36 miesiącach. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi MCyR i MMR u wszystkich pacjentów z CP-CML nie uległo dalszej zmianie po rozszerzeniu analizy do 5 lat.

Podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 64 miesiące u 3,4% (9/267) pacjentów z CP-CML zaobserwowano przekształcenie choroby ze stadium AP-CML do stadium BP-CML.

W przypadku pacjentów z CP-CML (N = 267) łącznie oraz pacjentów z CP-CML R/I z kohorty A (N = 203) i pacjentów z T315I z kohorty B (N = 64), mediana ogólnej przeżywalności (OS) nie została jeszcze osiągnięta. W przypadku całej grupy pacjentów z CP-CML prawdopodobieństwo przeżycia po 2, 3, 4 i 5 latach szacuje się odpowiednio na 86,0%, 81,2%, 76,9% i 73,3% zgodnie z ryc. 1.

Rycina 1 - Oceny ogólnego przeżycia Kaplana-Meiera w populacji CP-CML (populacja leczona)



U pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli większą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) lub większą odpowiedź molekularną (MMR) w pierwszym roku leczenia, zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS) w porównaniu z pacjentami, którzy nie osiągnęli przełomowych etapów w leczeniu. Większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) po upływie przełomowego okresu 3 miesięcy wykazywała silną i statystycznie istotną korelację z czasem przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitym czasem przeżycia (OS) (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0006$). Statystyczną istotność osiągnięto w korelacji czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS) z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) po upływie przełomowego okresu 12 miesięcy (odpowiednio $p = < 0,0001$ i $p = 0,0012$).

Tabela 8 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z zaawansowaną fazą CML opornych lub nietolerujących poprzedniego leczenia

	Zaawansowana faza CML			Faza przełomu blastycznego CML		
	Razem (N = 83)	Oporni lub nietolerujący		Razem (N = 62)	Oporni lub nietolerujący	
		R/I Kohorta (N = 65)	T315I Kohorta (N = 18)		R/I Kohort a (N = 38)	T315I Kohort a (N = 24)
Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej						
Większa ^a (MaHR) % (95% CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Pełna ^b (CHR) % (95% CI)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Większa odpowiedź cytogenetyczna^c % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a Głównym punktem końcowym oceny dla kohort AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była MaHR obejmująca pełną odpowiedź hematologiczną i brak dowodów białaczki. ^b CHR: WBC ≤ ULN w danej placówce, BLN ≥ 1000/mm ³ , liczba płytek ≥ 100 000/mm ³ , brak blastów i promielocytów we krwi obwodowej, zawartość blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów i metamielocytów łącznie we krwi obwodowej, < 5% bazofilów we krwi obwodowej, bez zajęcia przez chorobę obszarów poza szpikiem kostnym (w tym brak powiększenia wątroby i śledziony). ^c MCyR obejmuje zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną. Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.						

Mediana stosowanej dawki dobowej wynosiła 32 mg/dobę u pacjentów z AP-CML.

Tabela 9 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z Ph+ ALL opornych lub nietolerujących poprzedniego leczenia

	Razem (N = 32)	Oporni lub nietolerujący	
		R/I Kohorta (N = 10)	T315I Kohorta (N = 22)
Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej			
Większa ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Pełna ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Większa odpowiedź cytogenetyczna^c % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a Głównym punktem końcowym oceny dla kohort AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była MaHR obejmująca pełną odpowiedź hematologiczną i brak dowodów białaczki. ^b CHR: WBC ≤ GGN w danej placówce, BLN ≥ 1000/mm ³ , liczba płytek ≥ 100 000/mm ³ , brak blastów i promielocytów we krwi obwodowej, zawartość blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów i metamielocytów łącznie we krwi obwodowej, < 5% bazofilów we krwi obwodowej, bez zajęcia przez chorobę obszarów poza szpikiem kostnym (w tym brak powiększenia wątroby i śledziony). ^c MCyR obejmuje zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną. Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.			

Mediana stosowanej dawki dobowej wynosiła 44 mg/dobę u pacjentów z PB CML/Ph+ ALL.

Mediana czasu do MaHR u pacjentów z AP-CML, BP-CML i Ph+ ALL wynosiła, odpowiednio, 0,7 miesiąca (zakres od 0,4 do 5,8 miesiąca), 1,0 miesiąc (zakres od 0,4 do 3,7 miesiąca) i 0,7 miesiąca (zakres od 0,4 do 5,5 miesiąca). W momencie składania uaktualnionego raportu, przy minimalnym okresie obserwacji wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu wynoszącym 64 miesiące szacowana mediana czasu trwania MaHR u pacjentów z AP-CML (mediana okresu leczenia: 19,4 miesiąca), BP-CML (mediana okresu leczenia: 2,9 miesiąca) i Ph+ ALL (mediana okresu leczenia: 2,7 miesiąca), wynosiła, odpowiednio, 12,9 miesiąca (zakres od 1,2 do 68,4 miesiąca), 6,0 miesięcy (zakres od 1,8 do 59,6 miesiąca) i 3,2 miesiąca (zakres od 1,8 do 12,8 miesiąca).

U wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu fazy II PACE zależność między wielkością dawki a parametrami bezpieczeństwa wskazuje na znaczący wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (niewydolność serca, zakrzepica tętnicza, nadciśnienie, małopłytkowość, zapalenie trzustki, neutropenia, wysypka, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności lipazy, mielosupresja, artralgia) w zakresie dawek 15 do 45 mg raz na dobę.

Analiza zależności między wielkością dawki a parametrami bezpieczeństwa w tym badaniu fazy II PACE wskazuje, że, po skorygowaniu wobec współzmiennych, ogólna wielkość dawki jest znamienne związane ze zwiększonym ryzykiem niedrożności tętnic, przy ilorazie szans wynoszącym około 1,6 na każde zwiększenie dawki o 15 mg. Ponadto, wyniki analiz regresji logistycznej danych pochodzących od pacjentów z badania fazy I sugerują istnienie związku między ekspozycją ogólnoustrojową (AUC) a występowaniem zdarzeń zakrzepowych w naczyniach tętniczych. W związku z tym oczekuje się, że zmniejszenie dawki spowoduje zmniejszenie ryzyka przypadków niedrożności naczyń, jednakże z analizy wynika istnienie efektu „przeniesienia” większych dawek, w związku z czym może upłynąć kilka miesięcy, zanim zmniejszenie dawki przyniesie zmniejszenie ryzyka. Inne współzmiennie wykazujące statystycznie znamienne związku z występowaniem zdarzeń niedrożności naczyń to obecność niedokrwienia w wywiadzie i wiek pacjenta.

Zmniejszenie dawki u pacjentów z CP-CML

W badaniu fazy II PACE zmniejszenie dawki zalecane było po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo wprowadzono w niniejszym badaniu nowe zalecenia prospektywnego zmniejszania dawki u wszystkich pacjentów z CP-CML przy braku zdarzeń niepożądanych, w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń.

Podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy i około 2 lata po zaleceniu potencjalnego zmniejszenia dawki w badaniu uczestniczyło 110 pacjentów z CP-CML. Zgłoszono, że większość tych pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu (82/110 pacjentów; 75%) otrzymywała 15 mg w ostatniej dawce, natomiast 24/110 pacjentów (22%) otrzymywało dawkę 30 mg, zaś 4/110 (4%) pacjentów otrzymywało dawkę 45 mg. W czasie rozpoczęcia zamykania badania (po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 64 miesiące i po ponad 3 latach po zaleceniu przyszłego zmniejszenia dawki), 99 pacjentów z CP-CML kontynuowało badanie, a 77 (78%) z nich otrzymało 15 mg jako ostatnią dawkę leku w ramach badania.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu fazy II PACE 86 pacjentów z CP-CML osiągnęło MCyR po dawce 45 mg, a 45 pacjentów z CP-CML osiągnęło MCyR po zmniejszeniu dawki do 30 mg, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia związane z niedrożnością naczyń wystąpiły u 44 z tych 131 pacjentów. Większość z tych zdarzeń wystąpiła po dawce, po której dany pacjent osiągnął MCyR; mniejszość wystąpiła po zmniejszeniu dawki.

Tabela 10 Pierwsze zdarzenie niepożądane w postaci niedrożności naczyń u pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR po dawce 45 mg lub 30 mg (dane uzyskane 7 kwietnia 2014 r.)

	Dawka przyjmowana w momencie wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego w postaci niedrożności naczyń		
	45 mg	30 mg	15 mg
Osiągnięcie MCyR po dawce 45 mg (N = 86)	19	6	0
Osiągnięcie MCyR po dawce 30 mg (N = 45)	1	13	5

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niedrożności naczyń wieńcowych, mózgowych lub tętnic obwodowych wynosiła odpowiednio 351, 611 i 605 dni. Po korekcie uwzględniającej ekspozycję, częstość występowania pierwszego zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic była największa w pierwszych dwóch latach obserwacji i malała wraz ze zmniejszaniem dawki dobowej (na skutek zalecenia przewidywanego zmniejszenia dawki). Na ryzyko wystąpienia niedrożności naczyń tętniczych mogą wpływać również inne czynniki niż wielkość dawki.

Skuteczność

Dostępne są dane z badania fazy II PACE dotyczące utrzymywania się odpowiedzi (MCyR i MMR) u wszystkich pacjentów z CP-CML, u których zastosowano zmniejszenie dawki z dowolnego powodu. W Tabeli 11 przedstawione są te dane dla pacjentów, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 45 mg; dostępne są podobne dane dla pacjentów, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 30 mg. U większości pacjentów, u których zmniejszono dawki, odpowiedź (MCyR lub MMR) utrzymywała się przez aktualnie dostępny okres obserwacji. U pewnego odsetka pacjentów nie zmniejszono dawki w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Tabela 11 Utrzymywanie się odpowiedzi u pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 45 mg (dane uzyskane 6 lutego 2017 r.)

	Osiągnięcie MCyR po 45 mg (N = 86)		Osiągnięcie MMR po 45 mg (N = 63)	
	Liczba pacjentów	Utrzymanie MCyR	Liczba pacjentów	Utrzymanie MMR
Bez zmniejszenia dawki	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Zmniejszenie dawki tylko do 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 miesiące zmniejszenia do 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 miesiące zmniejszenia do 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Dowolne zmniejszenie do 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 miesiące zmniejszenia do 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ 24 miesiące zmniejszenia do 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

Aktywność produktu Iclusig wobec białaczki była oceniana także w zakończonym badaniu Fazy I ze zwiększaniem dawki obejmującym 65 pacjentów z CML i Ph+ ALL. Z 43 pacjentów z CP-CML, 31 pacjentów osiągnęło MCyR przy medianie okresu obserwacji 55,5 miesiąca (zakres od 1,7 do 91,4 miesiąca). W momencie składania raportu u 25 pacjentów utrzymywała się MCyR (nie osiągnięto mediany czasu trwania MCyR).

Otwarte, randomizowane badanie II fazy OPTIC

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Iclusig oceniono w badaniu II fazy OPTIC z optymalizacją dawki. Pacjenci kwalifikujący się do udziału w badaniu mieli CP-CML, którą uznano za oporną na co najmniej 2 podawane wcześniej inhibitory kinazy lub u których występuje mutacja T315I. Oporność w CP-CML w czasie przyjmowania wcześniejszego inhibitora kinazy określono jako nieosiągnięcie pełnej odpowiedzi hematologicznej (w ciągu 3 miesięcy), mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej (w ciągu 6 miesięcy) lub większej odpowiedzi cytogenetycznej (w ciągu 12 miesięcy) lub rozwinięcie się nowej mutacji domeny kinazy BCR-ABL1 lub nowej ewolucji klonalnej. Podczas włączania pacjentów do badania wymagany był u nich wynik ponad 1% BCR-ABL1^{IS} (test z użyciem polimerazy łańcuchowej w czasie rzeczywistym). Pacjenci otrzymali jedną z trzech dawek początkowych: 45 mg doustnie raz na dobę, 30 mg doustnie raz na dobę lub 15 mg doustnie raz na dobę. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową 45 mg lub 30 mg, obowiązywała redukcja dawki do 15 mg raz na dobę po osiągnięciu ≤ 1% BCR-ABL1^{IS}. Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności był reakcją cząsteczkową opartą na osiągnięciu ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} w ciągu 12 miesięcy. Wszyscy pacjenci osiągnęli 12-miesięczny punkt czasowy (pierwszorzędowy punkt końcowy) do czasu zamknięcia bazy danych analizy początkowej. Średni

czas trwania obserwacji w odniesieniu do kohorty otrzymującej dawkę 45 mg (N = 94) wynosił 31,1 miesiąca (95% CI: 24,1, 36,0). Poniżej opisano jedynie wyniki skuteczności dla zalecanej dawki początkowej wynoszącej 45 mg. Łącznie 282 pacjentów otrzymało produkt Iclusig: 94 otrzymało dawkę początkową 45 mg, 94 otrzymało dawkę początkową 30 mg i 94 otrzymało dawkę początkową 15 mg. Podstawowa charakterystyka demograficzna pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową wynoszącą 45 mg, została opisana w Tabeli 12

Tabela 12 Dane demograficzne i charakterystyka choroby dla badania OPTIC

Charakterystyka pacjentów podczas włączania do badania	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Wiek	
Mediana lat (zakres)	46 (od 19 do 81)
Płeć, n (%)	
Mężczyzna	50 (53%)
Rasa, n (%)	
Biała	73 (78%)
Azjatycka	16 (17%)
Inna/Nieznana	4 (4%)
Czarna (afroamerykańska)	1 (1%)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	
ECOG 0 lub 1	93 (99%)
Wywiad medyczny	
Mediana czasu od rozpoznania do podania pierwszej dawki, lata (zakres)	5,5 (od 1 do 21)
Odporność na wcześniej podawany inhibitor kinazy, n (%)	92 (98%)
Obecność jednej lub więcej mutacji domeny kinazy BCR-ABL, n (%)	41 (44%)
Liczba wcześniej podawanych inhibitorów kinazy, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
Mutacja T315I w punkcie wyjściowym	25 (27%)
Choroby współistniejące	
Nadciśnienie tętnicze	29 (31%)
Cukrzyca	5 (5%)
Hipercholesterolemia	3 (3%)
Choroba niedokrwienna serca w wywiadzie	3 (3%)

Wyniki badania skuteczności przedstawiono w Tabeli 13.

Pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty u pacjentów, u których dawka początkowa wynosiła 45 mg

Łącznie u 44% pacjentów występowała jedna lub więcej mutacji domeny kinazy BCR-ABL podczas włączania pacjenta do badania, przy czym najczęściej występowała mutacja T315I (27%). Analiza w podgrupach na podstawie podstawowego stanu mutacji T315I wykazała podobne odsetki ≤ 1% BCR-ABL^{IS} po 2 miesiącach u pacjentów z mutacją T315I i bez niej (patrz Tabela 13 poniżej). Nie wykryto mutacji podczas włączania do badania u 54% pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową 45 mg

Po minimum dwóch latach obserwacji pacjentów z CP-CML odsetek pacjentów, u których występowało przekształcenie ich choroby do AP-CML lub BP-CML, wynosił odpowiednio 10,6% i 3,2%.

Tabela 13 Wyniki skuteczności u pacjentów z CP-CML, którzy otrzymywali produkt Iclusig przy początkowej dawce 45 mg w badaniu II fazy OPTIC

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)^(A)
Reakcja cząsteczkowa po 12 miesiącach^(b)	
Łącznie odsetek $\leq 1\%$ BCR-ABL1 ^{IS} % (n/N) (98,3% CI) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Pacjenci z mutacją T315I % (n/N) (95% CI)	44% (11/25) (24%, 65%)
Pacjenci bez mutacji T315I % (n/N) (95% CI)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Reakcja cytogenetyczna po 12 miesiącach	
Większa (MCyR) ^(e) % (n/N) (95% CI)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
Pacjenci z mutacją T315I % (n/N) (95% CI)	52% (13/25) (31%, 72%)
Pacjenci bez mutacji T315I % (n/N) (95% CI)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) populacja ITT (N = 93) zdefiniowana jako pacjenci, u których występowały transkrypty b2a2/b3a2 BCR-ABL1.

^(b) Odsetek pierwszorzędowego punktu końcowego wynosił $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS} po 12 miesiącach. Zdefiniowany jako stosunek transkryptów BCR-ABL do ABL $\leq 1\%$ w Skali Międzynarodowej (IS) (tzn. $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}; pacjenci muszą mieć transkrypt b2a2/b3a2 (p210)) we krwi obwodowej, oznaczony przy użyciu ilościowej reakcji polimerazy łańcuchowej odwrotnej transkryptazy (qRT-PCR).

^(c) 98,3% CI oblicza się z użyciem dokładnego rozkładu dwumianowego (Clopper-Pearson).

^(d) Spośród 93 pacjentów dwóch pacjentów nie miało oceny mutacji wyjściowej i zostało wyłączonych z odpowiedzi za pomocą analizy mutacji.

^(e) Drugorzędowym punktem końcowym była MCyR w ciągu 12 miesięcy, która obejmuje zarówno pełną (bez wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (od 1% do 35% komórek Ph+ w co najmniej 20 metafazach) odpowiedź cytogenetyczną.

^(f) Analiza opiera się na populacji cytogenetycznej ITT (N = 91) zdefiniowanej jako pacjenci, u których na początku badania przeprowadzono ocenę cytogenetyczną ze zbadaniem co najmniej 20 metafaz. Z analizy wyłączono jednego pacjenta, u którego na początku badania stwierdzono całkowitą odpowiedź cytogenetyczną.

^(g) Spośród 91 pacjentów u jednego pacjenta nie przeprowadzono oceny mutacji na początku badania i został wyłączony z odpowiedzi za pomocą analizy mutacji.

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały pełną odpowiedź cytogenetyczną (CCyR) w ciągu 12 miesięcy, większą odpowiedź cząsteczkową (MMR) w ciągu 12 i 24 miesięcy, pełną odpowiedź hematologiczną w ciągu 3 miesięcy, czas do wystąpienia odpowiedzi, czas utrzymywania się odpowiedzi, utrzymywanie się odpowiedzi, przeżycie bez progresji choroby (PFS) oraz całkowite przeżycie (OS). Ponadto dodatkowa ocena obejmowała szybkość odpowiedzi cząsteczkowej podczas każdej wizyty pacjenta w 3-miesięcznych odstępach czasu przez 36 miesięcy na podstawie osiągnięcia $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}.

- W czasie 12 miesięcy 34% (31/91) i 17% (16/93) pacjentów uzyskało odpowiednio CCyR i MMR. W czasie 24 miesięcy 24% (18/75) pacjentów uzyskało MMR. Mediana czasu trwania MMR nie została jeszcze osiągnięta.
- Mediana czasu trwania leczenia ponatynibem wynosiła 21 miesięcy.
- Spośród 45 pacjentów, u których obniżono dawkę po osiągnięciu $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}, u 28 pacjentów (62%) odpowiedź utrzymywała się przy obniżonej dawce przez co najmniej 90 dni. Spośród 28 pacjentów u 18 pacjentów (64%) odpowiedź utrzymywała się przez co najmniej jeden rok. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (MR2). Prawdopodobieństwo

utrzymywania się MR2 w ciągu 12 miesięcy i 24 miesięcy wynosiło odpowiednio 79,13% i 73,17%.

- Odsetki odpowiedzi cząsteczkowej (mierzone za pomocą osiągnięcia $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}) w ciągu 12 miesięcy były niższe u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie ≤ 2 TKI w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie ≥ 3 TKI (odpowiednio 40% w porównaniu do 48%).

Elektrofizjologia serca

Możliwość wydłużania odstępu QT przez produkt Iclusig oceniano u 39 pacjentów z białaczką, którzy otrzymywali 30 mg, 45 mg lub 60 mg produktu Iclusig raz na dobę. W punkcie początkowym i po uzyskaniu stanu równowagi wykonano serie EKG w trzech powtórzeniach, w celu oceny wpływu ponatynibu na odstęp QT. Podczas badania nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian średniego odstępu QTc (tzn. > 20 ms) wobec wartości wyjściowych. Ponadto w modelach farmakokinetycznych-farmakodynamicznych wykazano brak związku ekspozycji z efektem działania przy szacowanej średniej zmianie QTcF wynoszącej -6,4 ms (górną granicą przedziału ufności -0,9 ms) przy C_{maks} w grupie 60 mg.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Iclusig u dzieci z CML lub Ph+ ALL w wieku od urodzenia do 1 roku. Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Iclusig u pacjentów pediatrycznych z CML lub Ph+ ALL w wieku od 1 roku do 18 lat (stosowanie u dzieci, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie ponatynibu obserwowane jest po około 4 godzinach po podaniu doustnym. W zakresie dawek stosowanych klinicznie (15 mg do 60 mg), ponatynib wykazuje proporcjonalne do dawki zwiększenie C_{maks} i AUC. Średnia geometryczna (CV%) C_{maks} i $AUC_{(0-\tau)}$ ekspozycji osiągniętej dla ponatynibu w dawce 45 mg na dobę w stanie równowagi wynosiła, odpowiednio, 77 ng/ml (50%) i 1296 ng•godz/ml (48%). Ekspozycja na ponatynib w osoczu (C_{maks} i AUC) po wysoko- i niskotłuszczowym posiłku nie różniły się od ekspozycji na czczo. Produkt Iclusig może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Jednoczesne podawanie produktu Iclusig z produktem silnie hamującym wydzielanie kwasu solnego w żołądku powodowało niewielkie zmniejszenie C_{maks} ponatynibu bez zmniejszenia $AUC_{0-\infty}$.

Dystrybucja

Ponatynib wiąże się w wysokim stopniu ($> 99\%$) z białkami osocza w warunkach *in vitro*. Stosunek zawartości ponatynibu we krwi/osoczu wynosi 0,96. Jednoczesne podawanie ibuprofenu, nifedypiny, propranololu, kwasu salicylowego lub warfaryny nie powoduje wypierania ponatynibu z połączeń z białkami. Po dawkach dobowych 45 mg, średnia geometryczna (CV%) pozornej objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi 1101 L (94%), co sugeruje, że ponatynib ulega silnej dystrybucji do przestrzeni pozanaczyniowej. Z badań *in vitro* wynika, że ponatynib nie jest substratem lub jest słabym substratem zarówno P-gp, jak i białka oporności raka sutka (BCRP). Ponatynib nie jest substratem ludzkich polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1, OATP1B3) ani transporterów anionów organicznych OCT-1.

Metabolizm

Ponatynib jest metabolizowany do nieaktywnego kwasu karboksylowego przez esterazy i/lub amidazy oraz jest metabolizowany przez CYP3A4 do N-demetylo metabolitu, który jest 4 razy mniej aktywny od ponatynibu. Kwas karboksylowy i N-demetylo metabolit stanowią, odpowiednio, 58% i 2% stężenia ponatynibu w krwioobiegu.

Ponatynib w terapeutycznym stężeniu w surowicy w warunkach *in vitro* nie hamuje OATP1B1 ani OATP1B3, OCT1 ani OCT2, transporterów anionów organicznych OAT1 ani OAT3, ani pompy eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP). W związku z tym wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib substratów tych transporterów

jest bardzo mało prawdopodobne. Badania *in vitro* wskazują, że wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib metabolizmu substratów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A lub CYP2D6 jest bardzo mało prawdopodobne.

Badanie *in vitro* na ludzkich hepatocytach wskazuje, że wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib metabolizmu substratów CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A jest także bardzo mało prawdopodobne.

Eliminacja

Po jednorazowym i wielokrotnym podaniu produktu Iclusig w dawce 45 mg, końcowy okres półtrwania eliminacji ponatynibu wynosił 22 godziny, a warunki stanu równowagi są zwykle osiągnięte w ciągu tygodnia nieprzerwanego podawania. Przy podawaniu raz na dobę ekspozycja na ponatynib w osoczu wzrasta o około 1,5 razy od podania pierwszej dawki do osiągnięcia stanu równowagi. Ekspozycja na ponatynib w osoczu wzrasta do stężenia stanu równowagi przy ciągłym podawaniu, jednakże analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje na możliwość ograniczonego wzrostu pozornego klirensu po podaniu doustnym w ciągu pierwszych dwóch tygodni ciągłego podawania; wzrost taki nie jest uważany za istotny klinicznie. Ponatynib jest eliminowany głównie ze stolcem. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki ponatynibu znakowanego [¹⁴C] około 87% radioaktywnej dawki znajduje się w stolcu, a około 5% w moczu. Niezmieniony ponatynib stanowi 24% i < 1% podanej dawki w, odpowiednio, stolcu i moczu; pozostałą część dawki stanowią metabolity.

Zaburzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu Iclusig u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Wydalanie przez nerki nie jest główną drogą eliminacji ponatynibu, jednakże nie oceniano możliwego wpływu umiarkowanego lub ciężkiego zaburzenia czynności nerek na eliminację przez wątrobę (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Pojedynczą dawkę 30 mg ponatynibu podano pacjentom z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oraz zdrowym ochotnikom z prawidłową czynnością wątroby. C_{max} ponatynibu było porównywalne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby. W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością wątroby, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stwierdzono mniejsze wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ ponatynibu, a u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby czas połowicznej eliminacji ponatynibu był dłuższy, jednak różnica nie była istotna klinicznie.

Dane z badań *in vitro* nie wykazały różnicy w wiązaniu białka w osoczu w próbkach pobranych od zdrowych uczestników oraz od uczestników z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi, umiarkowanymi oraz ciężkimi). W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością wątroby, nie stwierdzono istotnych różnic w wartości PK dla ponatynibu u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne zmniejszenie początkowej dawki produktu Iclusig (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaleca się ostrożność podczas podawania produktu Iclusig pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Produkt Iclusig nie był badany w dawkach powyżej 30 mg u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (klasy A, B i C w skali Childa-Pugha).

Związane z pacjentem czynniki wpływające na farmakokinetykę ponatynibu

Nie przeprowadzono szczegółowych badań oceniających wpływ płci, wieku, rasy i masy ciała na farmakokinetykę ponatynibu. Zintegrowana analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona do ponatynibu sugeruje, że wiek może być wskaźnikiem prognostycznym zmienności pozornego klirensu ponatynibu po podaniu doustnym. Płeć, rasa i masa ciała nie są wskaźnikami prognostycznym międzyosobniczej zmienności farmakokinetyki ponatynibu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt Iclusig był oceniany w badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na reprodukcję, fototoksyczności i rakotwórczości.

Ponatynib nie wykazuje właściwości genotoksycznych w standardowych systemach testów *in vitro* i *in vivo*.

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, są opisane poniżej.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp (makaków jawańskich) zaobserwowano zmniejszenie narządów limfatycznych. Wykazano, że działanie to jest odwracalne po odstawieniu leczenia.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów zaobserwowano zmiany hiper-/hipoplastyczne w chondrocytach chrząstek nasadowych kości.

U szczurów po wielokrotnym podaniu zaobserwowano zmiany zapalne z towarzyszącym zwiększeniem liczby neutrofilii, monocytów i eozynofili i stężenia fibrynogenu w gruczołach napletkowych i łechtaczkowych.

W badaniach toksyczności u makaków jawańskich zaobserwowano zmiany skórne w postaci strupów, nadmiernego rogowacenia i rumienia. W badaniach toksyczności u szczurów zaobserwowano suche łuszczenie się skóry.

W badaniach na szczurach, u zwierząt otrzymujących 5 i 10 mg ponatynibu na kg masy ciała, zaobserwowano rozlany obrzęk rogówki z naciekiem neutrofilii oraz zmiany hiperplastyczne nabłonka soczewki, co sugeruje łagodną reakcję fototoksyczną.

W badaniach toksyczności na makakach jawańskich, u pojedynczych zwierząt otrzymujących 5 i 45 mg/kg w badaniu toksyczności po podaniu jednorazowym oraz 1, 2,5 i 5 mg/kg w 4-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano skurczowe szmery w sercu, bez żadnych skorelowanych zmian makroskopowych ani mikroskopowych. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznanne.

W 4-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u makaków jawańskich zaobserwowano zanik pęcherzyków tarczycy, najczęściej skojarzony ze zmniejszeniem stężenia T3 i tendencją do zwiększenia stężenia TSH.

W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym na makakach jawańskich u zwierząt otrzymujących ponatynib w dawce 5 mg/kg zaobserwowano związane z ponatynibem mikroskopijne zmiany w jajnikach (nasiloną atrezją pęcherzyków) i jądrach (minimalne zwyrodnienie komórek germinalnych).

W badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego u szczurów ponatynib w dawce 3, 10 i 30 mg/kg powodował zwiększenie produkcji moczu i wydalanie elektrolitów oraz zmniejszenie opróżniania żołądka.

U szczurów, po dawkach toksycznych dla matek, zaobserwowano toksyczne działania na rozwój zarodkowo-płodowy w postaci utraty ciąży po zagnieżdżeniu, zmniejszonej masy ciała płodu oraz licznych zmian w tkankach miękkich i szkieletcie. Liczne zmiany w tkankach miękkich i szkieletcie zaobserwowano także przy dawkach nietoksycznych dla matek.

W badaniu płodności samców i samic szczurów płodność samic była zmniejszona przy poziomach dawki odpowiadających klinicznej ekspozycji u ludzi. Zaprezentowano dowód na obumarciu zarodków przed i po zagnieżdzeniu u szczurów, a zatem ponatynib może zaburzać płodność samic. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność samców. Znaczenie kliniczne tych wyników dla płodności człowieka jest nieznane.

U młodocianych szczurów, którym podawano 3 mg/kg/dobę zaobserwowano zgony związane ze stanem zapalnym, natomiast po dawkach 0,75, 1,5 i 3 mg/kg/dobę podawanych przed odstawieniem mleka matki i wcześniej po odstawieniu mleka matki zaobserwowano zmniejszony przyrost masy ciała. W badaniach toksyczności u młodocianych osobników ponatynib nie wpływał niekorzystnie na ważne parametry rozwojowe.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości u samców i samic szczurów doustne podawanie ponatynibu w dawkach 0,05, 0,1 i 0,2 mg/kg/dobę u samców oraz w dawce 0,2 i 0,4 mg/kg/dobę u samic nie powodowało żadnych skutków rakotwórczych. Dawka 0,8 mg/kg/dobę u samic skutkowałą z reguły poziomem ekspozycji osoczowej niższym lub równym ekspozycji człowieka w zakresie dawek od 15 do 45 mg na dobę. Po tej dawce obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania raka kolczystokomórkowego skóry gruczołu łechtaczkowego. Znaczenie kliniczne tych wyników dla ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

laktoza jednowodna
celuloza mikrokrystaliczna
karboksymetyloskrobia sodowa
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

talk
makrogol 4000
alkohol poliwinylowy
tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

Butelka zawiera jeden zapieczętowany pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego. Nie usuwać pojemnika z butelki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką, zawierające 30, 60 lub 180 tabletek powlekanych oraz plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego.

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką, zawierające 30 tabletek powlekanych oraz plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego.

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką, zawierające 30 lub 90 tabletek powlekanych oraz plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Usuwanie

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 lipca 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 lutego 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.