

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iclusig 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Iclusig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Iclusig 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

Iclusig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg ponatinib (ως υδροχλωρικό).

Έκδοχα με γνωστή δράση
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg μονοένυδρης λακτόζης.

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

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Iclusig 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Λευκό, αμφίκυρτο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που έχει διάμετρο περίπου 6 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «A5» στη μία πλευρά.

Iclusig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Λευκό, αμφίκυρτο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που έχει διάμετρο περίπου 8 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «C7» στη μία πλευρά.

Iclusig 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Λευκό, αμφίκυρτο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που έχει διάμετρο περίπου 9 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «AP4» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Iclusig ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς με

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Δοσολογία

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

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

Το ενδεχόμενο διακοπής του ponatinib θα πρέπει να εξετάζεται, εάν δεν έχει επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση έως 3 μήνες (90 ημέρες).

Ο κίνδυνος επεισοδίων αρτηριακής απόφραξης μπορεί να σχετίζεται με τη δόση. Το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του Iclusig σε 15 mg θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ (ΧΜΛ χρόνιας φάσης), οι οποίοι έχουν επιτύχει μείζονα κυτταρογενετική ανταπόκριση, λαμβάνοντας υπόψη τους ακόλουθους παράγοντες κατά την ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου του ασθενή: καρδιαγγειακός κίνδυνος, παρενέργειες της θεραπείας με ponatinib, χρόνος έως την κυτταρογενετική ανταπόκριση και επίπεδα μεταγραφημάτων της BCR-ABL (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Εάν αποφασιστεί μείωση της δόσης, συνιστάται στενή παρακολούθηση της ανταπόκρισης.

Διαχείριση τοξικότητας

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

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

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

Μυελοκαταστολή

Οι τροποποιήσεις δόσης για ουδετεροπενία (ANC* < 1,0 x 10⁹/L) και θρομβοπενία (αιμοπετάλια < 50 x 10⁹/L) οι οποίες δεν σχετίζονται με τη λευχαιμία συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Τροποποιήσεις δόσης για μυελοκαταστολή

ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /L ή αιμοπετάλια < 50 x 10 ⁹ /L	<p>Πρώτη εμφάνιση:</p> <ul style="list-style-type: none"> Το Iclusig θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να συνεχίζεται στην ίδια δόση μετά την ανάκτηση της τιμής του ANC σε $\geq 1,5 \times 10^9/L$ και της τιμής των αιμοπεταλίων σε $\geq 75 \times 10^9/L$
	<p>Επανεμφάνιση στα 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Το Iclusig θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να συνεχίζεται σε δόση 30 mg μετά την ανάκτηση της τιμής του ANC σε $\geq 1,5 \times 10^9/L$ και της τιμής των αιμοπεταλίων σε $\geq 75 \times 10^9/L$
	<p>Επανεμφάνιση στα 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Το Iclusig θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να συνεχίζεται σε δόση 15 mg μετά την ανάκτηση της τιμής του ANC σε $\geq 1,5 \times 10^9/L$ και της τιμής των αιμοπεταλίων σε $\geq 75 \times 10^9/L$
*ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	

Αρτηριακή απόφραξη και φλεβική θρομβοεμβολή

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

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

Παγκρεατίτιδα

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

Πίνακας 2 Τροποποιήσεις δόσης για παγκρεατίτιδα και αύξηση λιπάσης/αμυλάσης

Παγκρεατίτιδα Βαθμού 2 και/ή ασυμπτωματική αύξηση λιπάσης/αμυλάσης	Το Iclusig θα πρέπει να συνεχίζεται στην ίδια δόση
Βαθμού 3 ή 4 ασυμπτωματική αύξηση λιπάσης/αμυλάσης (> 2,0 x IULN*) μόνο	Εμφάνιση στα 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Το Iclusig θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να συνεχίζεται σε δόση 30 mg ύστερα από ανάκαμψη σε ≤ Βαθμό 1 (< 1,5 x IULN) Εμφάνιση στα 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Το Iclusig θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να συνεχίζεται σε δόση 15 mg ύστερα από ανάκαμψη σε ≤ Βαθμό 1 (< 1,5 x IULN) Εμφάνιση στα 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Iclusig
Παγκρεατίτιδα Βαθμού 3	Εμφάνιση στα 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Το Iclusig θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να συνεχίζεται σε δόση 30 mg ύστερα από ανάκαμψη σε < Βαθμό 2 Εμφάνιση στα 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Το Iclusig θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να συνεχίζεται σε δόση 15 mg ύστερα από ανάκαμψη σε < Βαθμό 2 Εμφάνιση στα 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Iclusig
Παγκρεατίτιδα Βαθμού 4	Το Iclusig θα πρέπει να διακόπτεται

*IULN = ανώτατο φυσιολογικό όριο ιδρύματος

Ηπατική τοξικότητα

Ενδέχεται να απαιτείται προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ηπατική τοξικότητα

Αύξηση της ηπατικής τρανσαμινάσης > 3 × ULN* Εμμένουσα βαθμού 2 (για διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών) Βαθμού 3 ή υψηλότερου	Εμφάνιση στα 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Το Iclusig θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και η ηπατική λειτουργία να παρακολουθείται • Το Iclusig θα πρέπει να συνεχίζεται σε δόση 30 mg ύστερα από ανάκαμψη σε ≤ Βαθμό 1 (< 3 × ULN) ή ανάκαμψη στο βαθμό πριν τη θεραπεία Εμφάνιση στα 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Το Iclusig θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να συνεχίζεται σε δόση 15 mg ύστερα από ανάκαμψη σε ≤ Βαθμό 1 ή ανάκαμψη στο βαθμό πριν τη θεραπεία Εμφάνιση στα 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Το Iclusig θα πρέπει να διακόπτεται
Αύξηση της AST ή ALT ≥ 3 × ULN ταυτόχρονα με αύξηση της χολερυθρίνης > 2 × ULN και της αλκαλικής φωσφατάσης < 2 × ULN	Το Iclusig θα πρέπει να διακόπτεται

*ULN = ανώτατο φυσιολογικό όριο για το εργαστήριο

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Από τους 449 ασθενείς στην κλινική μελέτη του Iclusig, 155 (35%) ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών.

Συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να εμφανίσουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να λάβουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Iclusig σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Μέθοδος χορήγησης

Το Iclusig προορίζεται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να σπάνε ή να διαλύουν τα δισκία. Το Iclusig μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Μυελοκαταστολή

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

Αρτηριακή απόφραξη

Αρτηριακή απόφραξη, όπως θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, αποφράξεις των αμφιβληστροειδικών αρτηριών που συνδέονται σε μερικές περιπτώσεις με μόνιμη οπτική δυσλειτουργία ή απώλεια της όρασης, στένωση μεγάλων αρτηριών του εγκεφάλου, οξεία περιφερική αγγειακή νόσος, στένωση νεφρικής αρτηρίας (συσχετιζόμενη με επιδεινούμενη, ασταθής ή ανθεκτική υπέρταση), καθώς και η ανάγκη για διαδικασίες επείγουσας επαναγγείωσης έχουν εκδηλωθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Iclusig. Τέτοια συμβάντα εμφανίστηκαν σε ασθενείς με και χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών ηλικίας 50 ετών ή λιγότερο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αρτηριακής απόφραξης ήταν συχνότερες σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμίας, υπέρτασης, διαβήτη ή υπερλιπιδαιμίας.

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

Στη δοκιμή φάσης 2 (με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης 64 μηνών), παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής απόφραξης στο 25% των ασθενών (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία). Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν πάνω από ένα είδος περιστατικούσυμβάντος. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής καρδιαγγειακής, αγγειοεγκεφαλικής και περιφερικής αγγειακής απόφραξης (συχνότητες περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν σε ποσοστό 13%, 9% και 11% των ασθενών που έλαβαν Iclusig, αντίστοιχα.

Στη δοκιμή φάσης 2, παρουσιάστηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής απόφραξης στο 20% των ασθενών (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία). Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής καρδιαγγειακής, αγγειοεγκεφαλικής, και περιφερικής αγγειακής απόφραξης (συχνότητες περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν σε ποσοστό 10%, 7% και 9% των ασθενών που έλαβαν Iclusig, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των πρώτων καρδιαγγειακών, αγγειοεγκεφαλικών και περιφερικών αγγειακών επεισοδίων αρτηριακής απόφραξης ήταν 351, 611 και 605 ημέρες, αντίστοιχα.

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

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

Πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση για ενδείξεις αρτηριακής απόφραξης και, εάν παρατηρηθεί μειωμένη όραση ή θαμπή όραση, θα πρέπει να πραγματοποιείται οφθαλμολογική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της βυθοσκόπησης). Το Iclusig πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε περίπτωση αρτηριακής απόφραξης. Η απόφαση για επανέναρξη της θεραπείας με Iclusig πρέπει να λαμβάνεται σταθμίζοντας τα οφέλη και τους κινδύνους (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Φλεβική θρομβοεμβολή

Στη δοκιμή φάσης 2 (με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης 64 μηνών), εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες φλεβικής θρομβοεμβολής στο 6% των ασθενών (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φλεβικής θρομβοεμβολής εμφανίστηκαν στο 5% των ασθενών (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) (βλ. παράγραφο 4.8).

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

Σε ασθενείς που λάμβαναν Iclusig, έχουν παρουσιαστεί αποφράξεις των αγγείων του αμφιβληστροειδή που συσχετίζονταν, σε μερικές περιπτώσεις, με μόνιμη οπτική δυσλειτουργία ή απώλεια όρασης. Εάν παρουσιαστεί μειωμένη όραση ή θάμβος όρασης, θα πρέπει να διεξαχθεί οφθαλμολογική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της βυθοσκόπησης).

Υπέρταση

Η υπέρταση ενδέχεται να συμβάλει στον κίνδυνο για εμφάνιση επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης νεφρικής αρτηρίας. Στη διάρκεια της θεραπείας με Iclusig, πρέπει να παρακολουθείται και να αντιμετωπίζεται σε κάθε επίσκεψη στο κέντρο η αρτηριακή πίεση,

και η υπέρταση πρέπει να αποκαθίσταται σε φυσιολογικά όρια. Η θεραπεία με Iclusig πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν η υπέρταση δεν βρίσκεται υπό έλεγχο με φαρμακευτική περίθαλψη (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση σημαντικής επιδεινούμενης, ασταθούς ή ανθεκτικής υπέρτασης, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης για στένωση νεφρικής αρτηρίας.

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

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

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

Παγκρεατίτιδα και λιπάση ορού

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

Ηπατοτοξικότητα

Το Iclusig μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ALT, της AST, της χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης. Οι περισσότεροι ασθενείς που παρουσίασαν συμβάν ηπατοτοξικότητας, είχαν το πρώτο τους συμβάν κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου θεραπείας. Έχει παρατηρηθεί ηπατική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης). Πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις για τη λειτουργία του ήπατος πριν από την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθούνται περιοδικά, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Αιμορραγία

Σοβαρή αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρα έκβαση, παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν Iclusig. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ, ΒΦ-ΧΜΛ και Ph+ ALL. Τα πιο συχνά αναφερόμενα αιμορραγικά επεισόδια βαθμού 3/4 ήταν η γαστρεντερική αιμορραγία και το υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Τα περισσότερα αιμορραγικά επεισόδια, αν και όχι όλα, εμφανίστηκαν σε ασθενείς με θρομβοπενία βαθμού 3/4. Το Iclusig θα πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς να αξιολογούνται για σοβαρή ή βαριά αιμορραγία.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (TKI) BCR-ABL. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση. Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με Iclusig. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν

θεραπείας με το Iclusig πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Iclusig έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ) μετά την κυκλοφορία.

Το ΣΟΑΕ είναι μια νευρολογική διαταραχή που μπορεί να εκδηλωθεί με σημεία και συμπτώματα όπως κρίση, κεφαλαλγία, μειωμένη εγρήγορση, μεταβολή της νοητικής λειτουργίας, απώλεια όρασης και άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές.

Εάν διαγνωσθείτε με ΣΟΑΕ, διακόψτε τη θεραπεία με Iclusig και συνεχίστε τη θεραπεία, μόνο εφόσον το συμβάν υποχωρήσει και εάν το όφελος από τη συνέχιση της θεραπείας υπερσκελίζει τον κίνδυνο για ΣΟΑΕ.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

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

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

Παράταση του QT

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να λάβουν τη συνιστώμενη δόση έναρξης. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Iclusig σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Λακτόζη

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ουσίες που ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του ponatinib στον ορό

Αναστολείς του CYP3A

Το ponatinib μεταβολίζεται από το CYP3A4.

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

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

Ουσίες που ενδέχεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του ponatinib στον ορό

Επαγωγείς του CYP3A

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

Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη, η ριφαμπουτίνη, η ριφαμυκίνη και το βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) με ponatinib θα πρέπει να αποφεύγεται, και θα πρέπει να αναζητηθούν εναλλακτικές επιλογές των επαγωγέων του CYP3A4, εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον πιθανό κίνδυνο από τη μειωμένη έκθεση στο ponatinib.

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

Υποστρώματα μεταφορέων

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

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

Κύηση

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο σε σχέση με την επίδραση του ponatinib στη γονιμότητα. Σε αρουραίους, η χορήγηση ponatinib έδειξε επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών, ενώ η γονιμότητα των αρσενικών δεν επηρεάστηκε (βλ. παράγραφο 5.3). Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων για τη γονιμότητα του ανθρώπου είναι άγνωστη.

4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Iclusig έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως λήθαργος, ζάλη και θαμπή όραση έχουν σχετιστεί με το Iclusig. Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο εντοπίστηκαν σε μία μονής ομάδας, ανοιχτής επισήμανσης, διεθνή, πολυκεντρική δοκιμή σε 449 ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ALL που εμφάνισαν αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με TKI, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μετάλλαξη BCR-ABL T315I. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν 45 mg Iclusig μία φορά ημερησίως. Για τη διαχείριση της τοξικότητας από τη θεραπεία επιτρέπονταν οι τροποποιήσεις της δόσης σε 30 mg άπαξ ημερησίως ή σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Επιπλέον, μετά από περίπου 2 χρόνια παρακολούθησης, σε όλους τους ασθενείς που λάμβαναν ακόμη δόση 45 mg ημερησίως συστήθηκε μια μείωση της δόσης, ακόμη και απουσία ανεπιθύμητων συμβάντων, λόγω της συνεχιζόμενης εμφάνισης αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων στην κλινική δοκιμή. Κατά το χρόνο της αναφοράς, όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς υποβάλλονταν σε παρακολούθηση για τουλάχιστον 64 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με Iclusig ήταν 32,2 μήνες σε ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ, 19,4 μήνες σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ και 2,9 μήνες σε ασθενείς με ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL. Η διάμεση ένταση της δόσης ήταν 28 mg/ημέρα σε ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ ή 63% της αναμενόμενης δόσης 45 mg. Η διάμεση ένταση της δόσης ήταν υψηλότερη σε προχωρημένες καταστάσεις νόσου (32 mg/ημέρα σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ και 44 mg/ημέρα σε ασθενείς με ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες >2% (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) ήταν πνευμονία (7,3%), παγκρεατίτιδα (5,8%), κοιλιακό άλγος (4,7%), κοιλιακή μαρμαρυγή (4,5%), πυρεξία (4,5%), έμφραγμα του μυοκαρδίου (4,0%), περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (3,8%), αναιμία (3,8%), στηθάγχη (3,3%), μείωση αριθμού αιμοπεταλίων (3,1%), εμπύρετη ουδετεροπενία (2,9%), υπέρταση (2,9%), νόσος των στεφανιαίων αρτηριών (2,7%), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (2,4%), αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο (2,4%), σήψη (2,4%), κυτταρίτιδα (2,2%), οξεία νεφρική βλάβη (2,0%), λοίμωξη των ουροφόρων οδών (2,0%) και αύξηση λιπάσης (2,0%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής καρδιαγγειακής, αγγειοεγκεφαλικής και περιφερικής αγγειακής απόφραξης (συχνότητες περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν σε ποσοστά 10%, 7% και 9% των ασθενών που έλαβαν Iclusig, αντίστοιχα. Σοβαρές αντιδράσεις φλεβικής απόφραξης (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν στο 5% των ασθενών.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής καρδιαγγειακής, αγγειοεγκεφαλικής, και περιφερικής αγγειακής απόφραξης (συχνότητες περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν σε ποσοστά 13%, 9% και 11% των ασθενών που έλαβαν Iclusig, αντίστοιχα. Παρουσιάστηκαν συνολικά ανεπιθύμητες αντιδράσεις αρτηριακής απόφραξης στο 25% των ασθενών που λάμβαναν Iclusig από τη δοκιμή φάσης 2, με τις σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις να εμφανίζονται στο 20% των ασθενών. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν πάνω από ένα είδος περιστατικού.

Αντιδράσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (συχνότητα περιστατικών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία) παρουσιάστηκαν στο 6% των ασθενών. Η συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι υψηλότερη σε ασθενείς με Ph+ ALL ή ΒΦ-ΧΜΛ από ό,τι σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ ή ΧΦ-ΧΜΛ. Κανένα φλεβοαποφρακτικό επεισόδιο δεν υπήρξε θανατηφόρο.

Μετά από παρακολούθηση τουλάχιστον 64 μηνών, τα ποσοστά των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που οδήγησαν σε διακοπή ήταν 20% για ΧΦ-ΧΜΛ, 11% για ΕΦ-ΧΜΛ, 15% για ΒΦ-ΧΜΛ και 9% για Ph+ ALL.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται σε όλους τους ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ALL παρατίθενται στον Πίνακα 4. Οι κατηγορίες συχνότητας είναι: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με φθίνουσα οξύτητα.

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ALL – συχνότητα με την οποία αναφέρθηκε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
	Συχνές	πνευμονία, σηψαιμία, θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	αναιμία, αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος
	Συχνές	πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος, αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Συχνές	υποθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη
	Συχνές	αφυδάτωση, κατακράτηση υγρών, υπασβεστιαϊμία, υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, υποφωσφαταιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υποκαλιαιμία, μείωση σωματικού βάρους, υπονατρίαϊμία
	Όχι συχνές	σύνδρομο λύσης του όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές	αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	κεφαλαλγία, ζάλη
	Συχνές	αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλικό έμφρακτο, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος, ημικρανία, υπεραισθησία, υπαισθησία, παραισθησία, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο
	Όχι συχνές	στένωση εγκεφαλικής αρτηρίας, εγκεφαλική αιμορραγία, ενδοκράνια αιμορραγία, σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας *
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	θαμπή όραση, ξηροφθαλμία, περικογχικό οίδημα, οίδημα βλεφάρου, επιπεφυκίτιδα, διαταραχή της όρασης
	Όχι συχνές	θρόμβωση φλέβας του αμφιβληστροειδούς, απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς, απόφραξη αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	καρδιακή δυσλειτουργία, έμφραγμα μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή δυσλειτουργία, πάθηση στεφανιαίας αρτηρίας, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή, κολπική μαρμαρυγή, μείωση κλάσματος εξώθησης, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, κολπικός πτερυγισμός
	Όχι συχνές	ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιακή δυσφορία, ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, στεφανιαίος αρτηριόσπασμος, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	υπέρταση
	Συχνές	περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, περιφερική ισχαιμία, περιφερική αρτηριακή στένωση, διαλείπουσα χωλότητα, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, έξαψη, ερυθρότητα
	Όχι συχνές	κακή περιφερική κυκλοφορία, έμφρακτο σπληνός, φλεβική εμβολή, φλεβική θρόμβωση, υπερτασική κρίση, στένωση νεφρικής αρτηρίας
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας
	Συχνές	πνευμονική εμβολή, υπεζωκοτική συλλογή, επίσταξη, δυσφωνία, πνευμονική υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	κοιλιακό άλγος, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, ναυτία, αύξηση λιπάσης
	Συχνές	παγκρεατίτιδα, αύξηση αμυλάσης αίματος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, στοματίτιδα, δυσπεψία, κοιλιακή διάταση, κοιλιακή δυσφορία, ξηροστομία, γαστρική αιμορραγία
Ηπατοχολικές διαταραχές	Πολύ συχνές	αύξηση αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης
	Συχνές	αύξηση χολερυθρίνης αίματος, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, αύξηση γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράσης
	Όχι συχνές	ηπατοτοξικότητα, ηπατική ανεπάρκεια, ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	εξάνθημα, ξηροδερμία, κνίδωση
	Συχνές	κνησμάδες εξάνθημα, απολεπιστικό εξάνθημα, ερύθημα, αλωπεκία, αποφολίδωση δέρματος, νυχτερινή εφίδρωση, υπερίδρωση, πετέχεια, εκχύμωση, δερματικό άλγος, αποφολιδωτική δερματίτιδα, υπερκεράτωση, υπέρχρωση του δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	οστικός πόνος, αρθραλγία, μυαλγία, πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί
	Συχνές	μυοσκελετικός πόνος, αυχεναλγία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	κόπωση, ασθένεια, περιφερικό οίδημα, πυρεξία, άλγος
	Συχνές	ρίγη, γριππώδης συνδρομή, μη καρδιακός θωρακικός πόνος, ψηλαφητή μάζα, οίδημα του προσώπου

* Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αγγειακή απόφραξη (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4)

Σοβαρή αγγειακή απόφραξη έχει εκδηλωθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Iclusig, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών, αγγειοεγκεφαλικών και περιφερικών αγγειακών επεισοδίων και επεισοδίων φλεβικής θρόμβωσης. Αυτά τα επεισόδια εμφανίστηκαν σε ασθενείς με και χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων ασθενών ηλικίας 50 ετών ή λιγότερο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αρτηριακής απόφραξης ήταν συχνότερες σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμίας, υπέρτασης, διαβήτη ή υπερλιπιδαιμίας.

Μυελοκαταστολή

Η μυελοκαταστολή αναφερόταν συχνά σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών. Η συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας, ουδετεροπενίας και αναιμίας Βαθμού 3 ή 4 ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ και ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL συγκριτικά με ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ (βλ. Πίνακα 5). Μυελοκαταστολή αναφέρθηκε σε ασθενείς με φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές αναφοράς καθώς και σε ασθενείς με προϋπάρχουσες εργαστηριακές μη φυσιολογικές τιμές.

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

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Βαριές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions)

Βαριές δερματικές αντιδράσεις (όπως σύνδρομο Stevens-Johnson) έχουν αναφερθεί με ορισμένους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης BCR-ABL. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να αναφέρουν αμέσως πιθανολογούμενες δερματικές αντιδράσεις, ειδικά εάν συσχετίζονται με φλυκταίνωση, αποφολίδωση, βλεννογονική συμμετοχή ή συστηματικά συμπτώματα.

Πίνακας 5 Συχνότητα εμφάνισης κλινικά σχετικών μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών βαθμού 3/4* σε $\geq 2\%$ ασθενών σε οποιαδήποτε ομάδα νόσου από τη Δοκιμή Φάσης 2 (N=449): ελάχιστη παρακολούθηση 64 μηνών για όλους τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE24

Το ponatinib είναι ένας ισχυρός καθολικός αναστολέας της BCR-ABL με δομικά στοιχεία, όπως ένας τριπλός δεσμός άνθρακα-άνθρακα, που επιτρέπουν τη δέσμευση υψηλής συνάφειας στο εγγενές BCR-ABL και τις μεταλλαγμένες μορφές της κινάσης ABL. Το ponatinib αναστέλλει την ενεργότητα της τυροσινικής κινάσης της ABL και της μεταλλαγμένης μορφής T315I της ABL με τιμές IC₅₀ της τάξης του 0,4 και του 2,0 nM, αντίστοιχα. Σε κυτταρικές δοκιμασίες, το ponatinib κατόρθωσε να υπερσχύσει της αντοχής στις ουσίες imatinib, dasatinib και nilotinib με μεσολάβηση από τις μεταλλάξεις της περιοχής κινάσης BCR-ABL. Σε προκλινικές μελέτες μεταλλαξιγένεσης, η τιμή 40 nM προσδιορίστηκε ως η συγκέντρωση του ponatinib που είναι επαρκής για να αναστείλει τη βιωσιμότητα των κυττάρων που εκφράζουν όλες τις εξεταζόμενες μεταλλαγμένες μορφές της BCR-ABL σε ποσοστό > 50% (συμπεριλαμβανόμενης της T315I) καθώς και να καταστείλει την εμφάνιση μεταλλαγμένων κλώνων. Σε μια δοκιμασία επιταχυνόμενης μεταλλαξιγένεσης βάσει κυττάρων, δεν ανιχνεύθηκε καμία μετάλλαξη της BCR-ABL η οποία θα μπορούσε να επιφέρει αντοχή στην τιμή συγκέντρωσης 40 nM του ponatinib.

Το ponatinib οδήγησε σε συρρίκνωση όγκου και παρατεταμένη επιβίωση στα ποντίκια που έφεραν όγκους που εξέφραζαν την εγγενή μορφή της BCR-ABL ή τη μεταλλαγμένη μορφή T315I της BCR-ABL.

Σε δόσεις των 30 mg ή περισσότερο, οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του ponatinib στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση συνήθως υπερβαίνουν τα 21 ng/mL (40 nM). Σε δόσεις των 15 mg ή περισσότερο, 32 από τους 34 ασθενείς (94%) έδειξαν μείωση κατά $\geq 50\%$ της φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης που μοιάζει με CRK (CRKL), ενός βιολογικού δείκτη της αναστολής της BCR-ABL, σε μονοπύρνα κύτταρα στο περιφερικό αίμα.

Το ponatinib αναστέλλει την ενεργότητα άλλων κλινικά σχετικών κινασών με τιμές IC₅₀ κάτω από 20 nM και έχει επιδείξει κυτταρική ενεργότητα έναντι των RET, FLT3 και KIT και των μελών των οικογενειών κινάσης, FGFR, PDGFR και VEGFR.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

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

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

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

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

Για όλους τους ασθενείς, πρόσθετα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν: η επιβεβαιωμένη MCyR, ο χρόνος έως την ανταπόκριση, η διάρκεια ανταπόκρισης, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη και η συνολική επιβίωση. Επίσης, διεξήχθησαν post-hoc αναλύσεις για την αξιολόγηση της σχέσης των βραχυπρόθεσμων εκβάσεων κυτταρογενετικής (MCyR) και μοριακής (MMR) ανταπόκρισης με τις μακροπρόθεσμες εκβάσεις για τις PFS και OS, τη διατήρηση της ανταπόκρισης (MCyR και MMR) μετά από μειώσεις της δόσης και τις PFS και OS ανά κατάσταση επεισοδίου αρτηριακής απόφραξης.

Στη δοκιμή εντάχθηκαν 449 ασθενείς από τους οποίους 444 ήταν κατάλληλοι για ανάλυση: 267 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ (Κοόρτη R/I: n=203, Κοόρτη T315I: n=64), 83 ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ (Κοόρτη R/I: n=65, Κοόρτη T315I: n=18), 62 ασθενείς με ΒΦ-ΧΜΛ (Κοόρτη R/I : n=38, Κοόρτη T315I : n=24) και 32 ασθενείς Ph+ ALL (Κοόρτη R/I: n=10, Κοόρτη T315I: n=22). Προηγούμενη MCyR ή καλύτερη ανταπόκριση (MCyR, MMR ή CMR) στο dasatinib ή το nilotinib επιτεύχθηκε μόνο στο 26% των ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ ενώ προηγούμενη MaHR ή καλύτερη ανταπόκριση (MaHR, MCyR, MMR ή CMR) επιτεύχθηκε μόνο στο 21% και το 24% των ασθενών με ΕΦ-ΧΜΛ και ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ALL, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά αναφοράς περιγράφονται παρακάτω στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6 Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου

Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την εισαγωγή	Συνολικός πληθυσμός ασφάλειας N=449
Ηλικία	
Διάρκεια, έτη (εύρος)	59 (18 - 94)
Φύλο, n (%)	
Άντρες	238 (53%)
Φυλή, n (%)	
Ασιατική	59 (13%)
Μαύρη/Αφρικανική Αμερικανική	25 (6%)
Λευκή	352 (78%)
Άλλη	13 (3%)
Κατάσταση απόδοσης κατά ECOG, n (%)	
ECOG=0 ή 1	414 (92%)
Ιστορικό νόσου	
Διάρκεια χρόνος από διάγνωση έως πρώτη δόση, έτη (εύρος)	6,09 (0,33 – 28,47)
Αντοχή σε προηγούμενη θεραπεία με TKI ^{α *} , n (%)	374 (88%)
Προηγούμενη θεραπεία με TKI – αριθμός θεραπευτικών σχημάτων, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Μετάλλαξη BCR-ABL που ανιχνεύτηκε κατά την εισαγωγή, n (%) ^β	
Καμία	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
^{α*} από τους 427 ασθενείς που ανέφεραν προηγούμενη θεραπεία TKI με dasatinib ή nilotinib ^β από τους ασθενείς με μία ή περισσότερες εντοπισθείσες κατά την εισαγωγή στη μελέτη μεταλλάξεις στην περιοχή της κινάσης BCR-ABL. Εντοπίστηκαν 37 μοναδικές μεταλλάξεις	

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

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον Πίνακα 7, στον Πίνακα 8 και στον Πίνακα 9.

Πίνακας 7 Αποτελεσματικότητα του Iclusig σε ανθεκτικούς και δυσανεκτικούς ασθενείς με ΧΜΛ χρόνιας φάσης

	Συνολικά (N=267)	Ανθεκτικοί ή Δυσανεκτικοί	
		Κοόρτη R/I (N=203)	Κοόρτη T315I (N=64)
Κυτταρογενετική ανταπόκριση			
Μείζων (MCyR) ^α % (95% CI)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Πλήρης (CCyR) % (95% CI)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Μείζων Μοριακή Ανταπόκριση^β % (95% CI)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
^α Το κύριο καταληκτικό σημείο για τις Κοόρτες ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ ήταν η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR), που συνδυάζει την πλήρη (κανένα ανιχνεύσιμο κύτταρο Ph+) και τη μερική (1% έως 35% κύτταρα Ph+) κυτταρογενετική ανταπόκριση. ^β Μετρήθηκε στο περιφερικό αίμα. Ορίζεται ως λόγος $\leq 0,1\%$ της BCR-ABL προς τα μεταγραφώματα της ABL στη Διεθνή Κλίμακα (IS) [δηλαδή, $\leq 0,1\%$ BCR-ABL ^{IS}]. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν μεταγράφημα b2a2/b3a2 (p210) στο περιφερικό αίμα, που μετρήθηκε με την ποσοτική μέθοδο ανάστροφης τρανσκριπτάσης – αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (qRT PCR). Καταληκτική ημερομηνία βάσης δεδομένων 06 Φεβρουαρίου 2017			

Οι ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που έλαβαν λιγότερους προηγούμενους TKI πέτυχαν υψηλότερη κυτταρογενετική, αιματολογική και μοριακή ανταπόκριση. Από τους ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που έλαβαν προηγουμένως έναν, δύο, τρεις ή τέσσερις προηγούμενους TKI, το 75% (12/16), το 68% (66/97), το 44% (63/142) και 58% (7/12) πέτυχε MCyR ενώ λάμβανε Iclusig, αντίστοιχα.

Από τους ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ χωρίς καμία μετάλλαξη κατά την εισαγωγή, το 49% (66/136) πέτυχε MCyR.

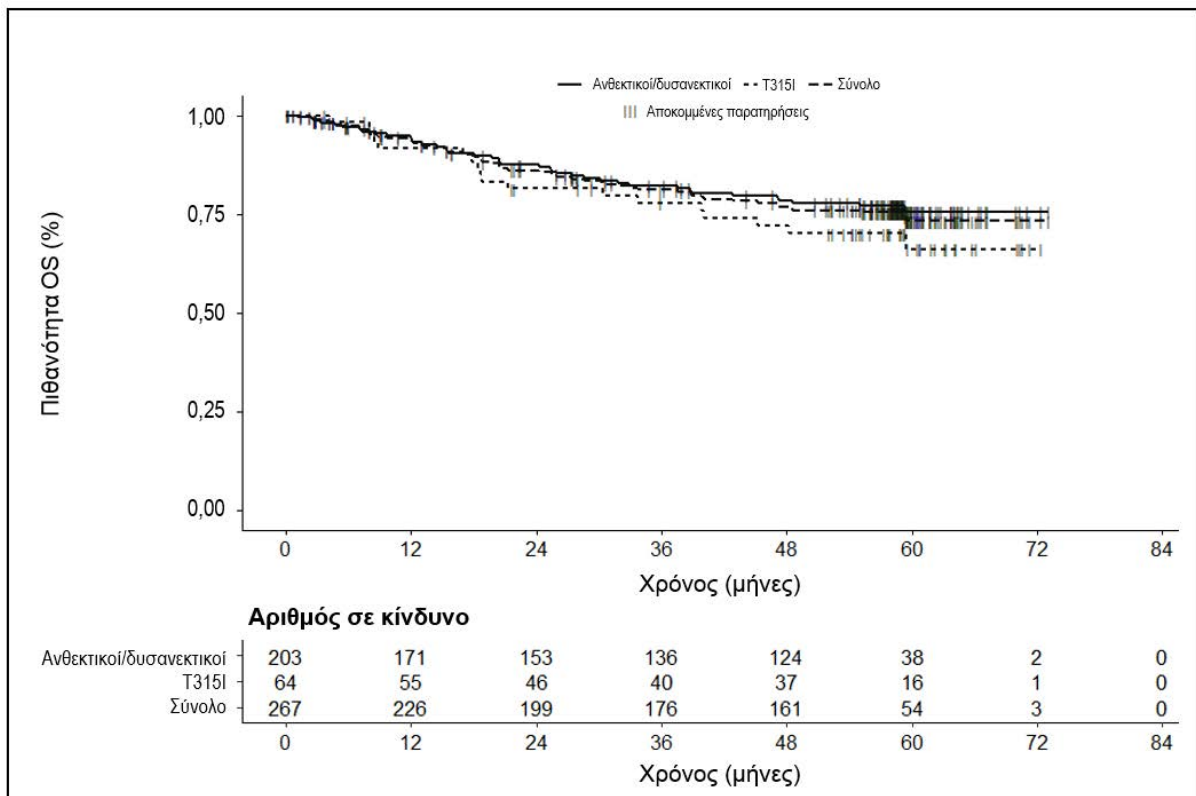
Για κάθε μετάλλαξη της BCR-ABL που ανιχνεύτηκε σε περισσότερους από έναν ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ κατά την εισαγωγή, επιτεύχθηκε MCyR μετά τη θεραπεία με Iclusig.

Σε ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που πέτυχαν MCyR, ο διάμεσος χρόνος έως την MCyR ήταν 2,8 μήνες (εύρος: 1,6 έως 11,3 μήνες) και σε ασθενείς που πέτυχαν MMR, ο διάμεσος χρόνος έως την MMR ήταν 5,5 μήνες (εύρος: 1,8 έως 55,5 μήνες). Κατά το χρόνο της επικαιροποιημένης αναφοράς με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης 64 μηνών για όλους τους συμμετέχοντες ασθενείς, οι διάμεσες διάρκειες των MCyR και MMR δεν είχαν ακόμη επιτευχθεί. Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, το 82% (95% CI: [74%–88%]) των ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ (διάμεση διάρκεια θεραπείας: 32,2 μήνες) που πέτυχαν MCyR προβλέπεται ότι θα διατηρήσουν αυτήν την ανταπόκριση έως τους 48 μήνες και το 61% (95% CI: [51%–70%]) των ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ που πέτυχαν MMR προβλέπεται ότι θα διατηρήσουν αυτήν την ανταπόκριση έως τους 36 μήνες. Η πιθανότητα όλων των ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ να διατηρήσουν την MCyR και την MMR δεν μεταβλήθηκε περαιτέρω, όταν η ανάλυση επεκτάθηκε σε 5 έτη.

Με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης 64 μηνών, το 3,4% (9/267) των ασθενών με ΧΦ-ΧΜΛ παρουσίασαν μετατροπή της νόσου τους σε ΕΦ-ΧΜΛ ή ΒΦ-ΧΜΛ.

Για τους ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ συνολικά (N=267), καθώς και για τους ασθενείς της ΧΦ-ΧΜΛ R/I Κοόρτης Α (N=203) και τους ασθενείς της T315I Κοόρτης Β (N=64), η διάμεση OS δεν έχει ακόμα επιτευχθεί. Για τη συνολική ομάδα νόσου ΧΦ-ΧΜΛ, η πιθανότητα επιβίωσης στα 2, 3, 4 και 5 έτη εκτιμάται ίση με 86,0%, 81,2%, 76,9%, και 73,3%, αντίστοιχα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1- Εκτιμήσεις Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση στον πληθυσμό ΧΦ-ΧΜΛ (πληθυσμός που έλαβε θεραπεία)



Οι ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που πέτυχαν MCyR ή MMR ανταπόκριση εντός του πρώτου χρόνου θεραπείας είχαν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και συνολική επιβίωση (OS) σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πέτυχαν τους στόχους της θεραπείας. Η επίτευξη MCyR στο χρονικό σημείο αναφοράς των 3 μηνών συσχετιζονταν έντονα και στατιστικά σημαντικά με τις PFS και OS ($p < 0,0001$ και $p = 0,0006$, αντίστοιχα). Επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα για τη συσχέτιση των PFS και OS με την MCyR στο χρονικό σημείο αναφοράς των 12 μηνών ($p < 0,0001$ και $p = 0,0012$, αντίστοιχα).

Πίνακας 8 Αποτελεσματικότητα του Iclusig σε ανθεκτικούς ή δυσανεκτικούς ασθενείς με ΧΜΛ προχωρημένης φάσης

	ΧΜΛ Επιταχυνόμενης Φάσης			ΧΜΛ Βλαστικής Φάσης		
	Συνολικά (N=83)	Ανθεκτικοί ή Δυσανεκτικοί		Συνολικά (N=62)	Ανθεκτικοί ή Δυσανεκτικοί	
		Κοόρτη R/I (N=65)	Κοόρτη T315I (N=18)		Κοόρτη R/I (N=38)	Κοόρτη T315I (N=24)
Ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης						
Μείζων ^α (MaHR) % (95% CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Πλήρης ^β (CHR) % (95% CI)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Μείζων Κυτταρογενετική Ανταπόκριση^γ % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<p>^α Το κύριο καταληκτικό σημείο για τις Κοόρτες ΕΦ-ΧΜΛ και ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL ήταν η μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR), που συνδυάζει την πλήρη αιματολογική ανταπόκριση και απουσία ενδείξεων λευχαιμίας.</p> <p>^β CHR: WBC ≤ ULN ιδρύματος, ANC ≥ 1.000/mm³, αιμοπετάλια ≥ 100.000/mm³, χωρίς βλάστες ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλάστες μυελού των οστών ≤ 5%, < 5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα < 5% στο περιφερικό αίμα, όχι εξωμυελική συμμετοχή (συμπεριλαμβανομένης καμίας ηπατομεγαλίας ή σπληνομεγαλίας).</p> <p>^γ Η MCyR συνδυάζει τόσο την πλήρη (χωρίς ανιχνεύσιμα κύτταρα Ph+) όσο και τη μερική (1% έως 35% κύτταρα Ph+) κυτταρογενετική ανταπόκριση.</p> <p>Καταληκτική ημερομηνία βάσης δεδομένων 06 Φεβρουαρίου 2017</p>						

Πίνακας 9 Αποτελεσματικότητα του Iclusig σε ανθεκτικούς ή δυσανεκτικούς ασθενείς Ph+ ALL

	Συνολικά (N=32)	Ανθεκτικοί ή Δυσανεκτικοί	
		Κοόρτη R/I (N=10)	Κοόρτη T315I (N=22)
Ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης			
Μείζων ^α (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Πλήρης ^β (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Μείζων Κυτταρογενετική Ανταπόκριση^γ % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^α Το κύριο καταληκτικό σημείο για τις Κοόρτες ΕΦ-ΧΜΛ και ΒΦ-ΧΜΛ/Ph+ ALL ήταν η μείζων αιματολογική ανταπόκριση (MaHR), που συνδυάζει την πλήρη αιματολογική ανταπόκριση και απουσία ενδείξεων λευχαιμίας. ^β CHR: WBC ≤ ULN ιδρύματος, ANC ≥1.000/mm ³ , αιμοπετάλια ≥100,000/mm ³ , χωρίς βλάστες ή προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βλάστες μυελού των οστών ≤5%, <5% μυελοκύτταρα συν μεταμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, βασεόφιλα <5% στο περιφερικό αίμα, όχι εξωμυελική συμμετοχή (συμπεριλαμβανομένης καμίας ηπατομεγαλίας ή σπληνομεγαλίας). ^γ Η MCyR συνδυάζει τόσο την πλήρη (χωρίς ανιχνεύσιμα κύτταρα Ph+) όσο και τη μερική (1% έως 35% κύτταρα Ph+) κυτταρογενετική ανταπόκριση. Καταληκτική ημερομηνία βάσης δεδομένων 06 Φεβρουαρίου 2017			

Ο διάμεσος χρόνος έως την MaHR σε ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ, ΒΦ-ΧΜΛ και Ph+ ALL ήταν 0,7 μήνες (εύρος: 0,4 έως 5,8 μήνες), 1,0 μήνας (εύρος 0,4 έως 3,7 μήνες) και 0,7 μήνες (εύρος: 0,4 έως 5,5 μήνες) αντίστοιχα. Κατά το χρόνο της επικαιροποιημένης αναφοράς με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης 64 μηνών για όλους τους συμμετέχοντες ασθενείς, η διάμεση διάρκεια της MaHR για ασθενείς με ΕΦ-ΧΜΛ (διάμεση διάρκεια θεραπείας: 19,4 μήνες), ΒΦ-ΧΜΛ (διάμεση διάρκεια θεραπείας: 2,9 μήνες) και Ph+ ALL (διάμεση διάρκεια θεραπείας: 2,7 μήνες) εκτιμήθηκε ότι ήταν 12,9 μήνες (εύρος: 1,2 έως 68,4 μήνες), 6,0 μήνες (εύρος: 1,8 έως 59,6 μήνες) και 3,2 μήνες (εύρος: 1,8 έως 12,8 μήνες), αντίστοιχα.

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

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

Μείωση της δόσης σε ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ

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

Με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης 48 μηνών και περίπου 2 χρόνια μετά τη σύσταση για προοπτική μείωση της δόσης, συνέχιζαν ακόμα 110 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ. Για την πλειοψηφία αυτών των ασθενών που συνέχιζαν (82/110 ασθενείς, 75%) αναφέρθηκε ότι λάμβαναν 15 mg στην τελευταία δόση, ενώ 24/110 ασθενείς (22%) λάμβαναν 30 mg και 4/110 (4%) λάμβαναν 45 mg. Κατά τον χρόνο εκκίνησης του κλεισίματος της μελέτης (ελάχιστη παρακολούθηση 64 μηνών και περισσότερα από 3 έτη μετά τη σύσταση για προοπτική μείωση της δόσης), 99 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ συνέχιζαν και 77 (78%) από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν 15 mg ως την τελευταία τους δόση στη μελέτη.

Ασφάλεια

Στη δοκιμή φάσης 2, 86 ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ πέτυχαν MCyR στη δόση των 45 mg, και 45 ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ πέτυχαν MCyR μετά από μείωση της δόσης στα 30 mg, κυρίως για λόγους εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επεισόδια αγγειακής απόφραξης εμφανίστηκαν σε 44 από τους 131 αυτούς ασθενείς. Τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά εμφανίστηκαν στη δόση κατά την οποία ο ασθενής πέτυχε MCyR, ενώ λιγότερα περιστατικά εμφανίστηκαν μετά από μείωση της δόσης.

Πίνακας 10 Πρώτες ανεπιθύμητες ενέργειες αγγειακής απόφραξης σε ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ που πέτυχαν MCyR στα 45 mg ή στα 30 mg (εξαγωγή δεδομένων 7 Απριλίου 2014)

	Πιο πρόσφατη δόση κατά την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου αγγειακής απόφραξης		
	45 mg	30 mg	15 mg
Επίτευξη MCyR στα 45 mg (N=86)	19	6	0
Επίτευξη MCyR στα 30 mg (N=45)	1	13	5

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των πρώτων καρδιαγγειακών, αγγειοεγκεφαλικών και περιφερικών αγγειακών επεισοδίων αρτηριακής απόφραξης ήταν 351, 611, και 605 ημέρες, αντίστοιχα. Μετά από προσαρμογή για την έκθεση, η συχνότητα εμφάνισης πρώτων επεισοδίων αρτηριακής απόφραξης ήταν υψηλότερη τα πρώτα δύο χρόνια παρακολούθησης και μειώνονταν με μειούμενη ένταση ημερήσιας δόσης (μετά από σύσταση για προοπτική μείωσης της δόσης). Σε αυτόν τον κίνδυνο αρτηριακής απόφραξης ενδέχεται να συμβάλλουν επίσης και παράγοντες άλλοι από τη δόση.

Αποτελεσματικότητα

Διατίθενται δεδομένα από τη δοκιμή φάσης 2 σχετικά με τη διατήρηση της ανταπόκρισης (MCyR και MMR) για όλους τους ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που υπέστησαν μείωση της δόσης για οποιαδήποτε αιτία. Ο Πίνακας 11 περιλαμβάνει αυτά τα δεδομένα για τους ασθενείς που πέτυχαν MCyR και MMR στα 45 mg. Παρόμοια δεδομένα διατίθενται για τους ασθενείς που πέτυχαν MCyR και MMR στα 30 mg.

Η πλειονότητα των ασθενών που υπέστησαν μείωση της δόσης διατήρησαν την ανταπόκριση (MCyR και MMR) κατά τη διάρκεια της επί του παρόντος διαθέσιμης παρακολούθησης. Ένα ποσοστό ασθενών δεν υπέστη μείωση της δόσης, βάσει της ατομικής αξιολόγησης οφέλους-κινδύνου.

Πίνακας 11 Διατήρηση της ανταπόκρισης σε ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ που πέτυχαν MCyR ή MMR στα 45 mg (εξαγωγή δεδομένων 6 Φεβρουαρίου 2017)

	Επίτευξη MCyR στα 45 mg (N=86)		Επίτευξη MMR στα 45 mg (N=63)	
	Αριθμός ασθενών	Διατήρηση MCyR	Αριθμός ασθενών	Διατήρηση MMR
Καμία μείωση της δόσης	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Μείωση της δόσης μόνο στα 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
Μείωση στα 30 mg \geq 3 μήνες	12	10 (83%)	3	2 (67%)
Μείωση στα 30 mg \geq 6 μήνες	11	9 (82%)	3	2 (67%)
Μείωση στα 30 mg \geq 12 μήνες	8	7 (88%)	3	2 (67%)
Μείωση στα 30 mg \geq 18 μήνες	7	6 (86%)	2	2 (100%)
Μείωση στα 30 mg \geq 24 μήνες	6	6 (100%)	2	2 (100%)
Μείωση στα 30 mg \geq 36 μήνες	1	1 (100%)	--	--
Οποιαδήποτε μείωση της δόσης στα 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
Μείωση στα 15 mg \geq 3 μήνες	49	49 (100%)	39	36 (92%)
Μείωση στα 15 mg \geq 6 μήνες	47	47 (100%)	37	35 (95%)
Μείωση στα 15 mg \geq 12 μήνες	44	44 (100%)	34	33 (97%)
Μείωση στα 15 mg \geq 18 μήνες	38	38 (100%)	29	29 (100%)
Μείωση στα 15 mg \geq 24 μήνες	32	32 (100%)	23	23 (100%)
Μείωση στα 15 mg \geq 36 μήνες	8	8 (100%)	4	4 (100%)

Η αντιλευχαιμική ενεργότητα του Iclusig εκτιμήθηκε επίσης σε μια μελέτη κλιμάκωσης δόσης φάσης 1 που περιλάμβανε 65 ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ALL. Η μελέτη έχει ολοκληρωθεί. Από τους 43 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ, 31 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ πέτυχαν MCyR με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 55,5 μήνες (εύρος από 1,7 έως 91,4 μήνες). Κατά το χρόνο της αναφοράς, 25 ασθενείς με ΧΦ-ΧΜΛ ήταν σε MCyR (η διάμεση διάρκεια MCyR δεν είχε επιτευχθεί).

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

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

Αποβολή

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Δεδομένα *in vitro* δεν κατέδειξαν καμία διαφορά στη δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος σε δείγματα πλάσματος υγιών εθελοντών και εθελοντών με ηπατική βλάβη (ήπια, μέτρια και βαριά). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην φαρμακοκινητική του ponatinib μεταξύ υγιών εθελοντών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και ασθενών με διάφορους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας. Δεν απαιτείται μείωση της δόσης έναρξης του Iclusig σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Συνιστάται προσοχή όταν το Iclusig χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφοι 4.2 και 4.4).

Το Iclusig δεν έχει μελετηθεί σε δόσεις πάνω από 30 mg σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A, B και C κατά Childs-Pugh).

Εγγενείς παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του ponatinib

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, οι παράμετροι γονιμότητας των θηλυκών μειώθηκαν σε επίπεδα δόσεων που αντιστοιχούν στις κλινικές εκθέσεις στον άνθρωπο. Σε θηλυκούς αρουραίους αναφέρθηκαν ενδείξεις απώλειας εμβρύων πριν και μετά την εμφύτευση, και το ponatinib ενδέχεται, συνεπώς, να μειώνει τη γονιμότητα των θηλυκών. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στις παραμέτρους γονιμότητας των αρσενικών αρουραίων. Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων για τη γονιμότητα του ανθρώπου είναι άγνωστη.

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

Σε μια διητή μελέτη καρκινογένεσης σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, η από στόματος χορήγηση ponatinib σε δόση 0,05, 0,1 και 0,2 mg/kg/ημέρα στα αρσενικά και 0,2 και 0,4 mg/kg/ημέρα στα θηλυκά δεν είχε ως αποτέλεσμα ογκογόνες δράσεις. Η δόση 0,8 mg/kg/ημέρα στα θηλυκά είχε ως αποτέλεσμα επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα γενικά χαμηλότερο ή ισοδύναμο με την έκθεση στον άνθρωπο στο εύρος δόσεων από 15 mg έως 45 mg ημερησίως. Σε αυτήν τη δόση παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένη επίπτωση του καρκινώματος του κλειτοριδικού αδένου από πλακώδες επιθήλιο. Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Πολυβινυλαλκοόλη
Διοξειδίο τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάξτε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

Η φιάλη περιέχει ένα σφραγισμένο δοχείο που περιέχει αποξηραντικό μοριακό κόσκινο. Διατηρείτε το δοχείο εντός της φιάλης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Iclusig 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτά πώματα που περιέχουν 30, 60 ή 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, καθώς και ένα πλαστικό δοχείο που περιέχει αποξηραντικό μοριακό κόσκινο.

Iclusig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Iclusig 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Απόρριψη

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Iclusig 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/839/001
EU/1/13/839/002
EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/839/003
EU/1/13/839/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 1 Ιουλίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Φεβρουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

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

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Haupt Pharma - AMAREG GmbH
Donaustauer Strasse 378
93055 Regensburg
Γερμανία

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

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

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

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

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

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στην παροχή πληροφοριών που συμβάλλουν στον προσδιορισμό ασθενών που πληρούν τις προϋποθέσεις για θεραπεία, καθώς και στην κατανόηση της ασφαλούς χρήσης του ponatinib, των κινδύνων για τους ασθενείς και των σημαντικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων για τις οποίες συνιστάται παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το ICLUSIG, όλοι οι ιατροί που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν το ICLUSIG έχουν λάβει το φυλλάδιο για τους επαγγελματίες υγείας.

Βασικά στοιχεία του φυλλαδίου για τους επαγγελματίες υγείας:

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

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

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

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να καθορίσει τη βέλτιστη δόση έναρξης του Iclusig και να χαρακτηρίσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Iclusig μετά από μείωση της δόσης, αφότου έχει επιτευχθεί MCyR σε ασθενείς με ΧΦ ΧΜΛ, ο ΚΑΚ πρέπει να πραγματοποιήσει και να υποβάλει τα αποτελέσματα μίας μελέτης καθορισμού της δόσης και να υποβάλει τα αποτελέσματα.	Αύγουστος 2021

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iclusig 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ponatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία
60 δισκία
180 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/839/001	60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/839/002	180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/839/005	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό κουτί:
Iclusig 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

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

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iclusig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ponatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg ponatinib (ως υδροχλωρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

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

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

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

Εξωτερικό κουτί:

Μην καταπίνετε το δοχείο αποξηραντικού που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/839/006 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Εξωτερικό κουτί:
Iclusig 30 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

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

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iclusig 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ponatinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία
90 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Εξωτερικό κουτί:
Iclusig 45 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Iclusig 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Iclusig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Iclusig 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ponatinib

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

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

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

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

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Iclusig

Μην πάρετε το Iclusig

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

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

- διαταραχή στο ήπαρ ή το πάγκρεας ή μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πάρει πρόσθετες προφυλάξεις.
- ιστορικό αλκοολισμού
- είχατε προηγούμενο καρδιακό επεισόδιο ή εγκεφαλικό
- ιστορικό θρόμβων του αίματος στα αιμοφόρα αγγεία σας
- ιστορικό στένωσης νεφρικής αρτηρίας (στένωση των αιμοφόρων αγγείων που οδηγούν στον έναν ή και στους δύο νεφρούς)
- καρδιακά προβλήματα, όπως καρδιακή δυσλειτουργία, ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό και παράταση της διάρκειας του διαστήματος QT
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- ιστορικό αιμορραγίας
- παρουσιάζει ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό συμβαίνει επειδή το Iclusig θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει:

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

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ronalitinib έχει αναφερθεί εγκεφαλική πάθηση γνωστή ως σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ). Τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν αιφνίδια εμφάνιση σοβαρού πονοκεφάλου, σύγχυση, κρίσεις και μεταβολές της όρασης. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με ronalitinib, καθώς μπορεί να είναι σοβαρά.

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και το Iclusig

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

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

- **κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη:** φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- **ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακίναβίρη:** φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV.
- **κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη:** φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.
- **νεφαζοδόνη:** φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης.
- **βαλσαμόχορτο (St. John's wort):** φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης.
- **καρβαμαζεπίνη:** φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας, των σταδίων ευφορίας/κατάθλιψης και συγκεκριμένων καταστάσεων πόνου.
- **φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη:** φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας.
- **ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη:** φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης ή ορισμένων άλλων λοιμώξεων.
- **διγοξίνη:** φάρμακο για τη θεραπεία καρδιοπαθειών.
- **δαβιγατράνη:** φάρμακο που προλαμβάνει το σχηματισμό θρόμβων του αίματος.
- **κολχικίνη:** φάρμακο για τη θεραπεία των προσβολών από ποδάγρα.
- **πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη:** φάρμακα που μειώνουν τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης.
- **μεθοτρεξάτη:** φάρμακο για τη θεραπεία οξείας φλεγμονής των αρθρώσεων (ρευματοειδής αρθρίτιδα), του καρκίνου και της ψωρίασης.
- **σουλφασαλαζίνη:** φάρμακο για τη θεραπεία σοβαρών φλεγμονωδών νόσων στα έντερα και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Το Iclusig με τροφή και ποτό

Αποφεύγετε τα προϊόντα με γκρέιπφρουτ, όπως ο χυμός γκρέιπφρουτ.

Κύηση και θηλασμός

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

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

Το Iclusig περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Iclusig

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

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

Το Iclusig διατίθεται ως:

- 45 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο για τη συνιστώμενη δόση.
- 15 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο και 30 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που επιτρέπουν προσαρμογές της δόσης.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 45 mg μία φορά ημερησίως.

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

- επιτευχθεί κατάλληλη ανταπόκριση στη θεραπεία
- μειωθεί ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων που λέγονται ουδετερόφιλα.
- μειωθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων.
- εμφανιστεί σοβαρή παρενέργεια που δεν επηρεάζει το αίμα
 - φλεγμονή στο πάγκρεας.
 - αυξημένα επίπεδα των πρωτεϊνών ορού λιπάση ή αμυλάση.
- αναπτύξετε προβλήματα στην καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία.
- έχετε ηπατική διαταραχή.

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

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

Μέθοδος χρήσης

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

Μην καταπίνετε το δοχείο αποξηραντικού που υπάρχει μέσα στη φιάλη.

Διάρκεια χρήσης

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

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Iclusig από την κανονική

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν συμβεί αυτό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Iclusig

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

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Iclusig

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

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

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνές: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πνευμονία (ενδέχεται να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή)
- φλεγμονή στο πάγκρεας. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανιστεί φλεγμονή στο πάγκρεας. Τα συμπτώματα είναι οξύς πόνος στο στομάχι και στην πλάτη.
- πυρετός, συχνά με άλλα σημεία λοίμωξης λόγω του μειωμένου αριθμού των λευκοκυττάρων
- καρδιακή προσβολή (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν: ξαφνική αίσθηση αυξημένου καρδιακού ρυθμού, πόνο στο στήθος, δύσπνοια)
- αλλαγές επιπέδων αίματος:
 - μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων (τα συμπτώματα είναι: αδυναμία, ζάλη, κόπωση)
 - μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (τα συμπτώματα είναι: αυξημένη τάση για αιμορραγία ή μώλωπες)
 - μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, που λέγονται ουδετερόφιλα (τα συμπτώματα είναι: αυξημένη τάση για φλεγμονή)
 - αυξημένο επίπεδο της πρωτεΐνης ορού, που λέγεται λιπάση
- διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, ανώμαλος παλμός
- καρδιακή δυσλειτουργία (τα συμπτώματα είναι: αδυναμία, κόπωση, οίδημα ποδιών)
- πίεση που προκαλεί δυσφορία, αίσθηση πληρότητας, πίεσης ή πόνου στο κέντρο του θώρακα (στηθάγχη) και θωρακικός πόνος που δεν συνδέεται με την καρδιά
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- στένωση των αρτηριών στον εγκέφαλο
- προβλήματα με τα αιμοφόρα αγγεία στον καρδιακό μυ
- λοίμωξη του αίματος
- πρησμένη ή ερυθρά επιφάνεια του δέρματος με αίσθηση καύσου και ευαισθησία (κυτταρίτιδα)
- αφυδάτωση
- δυσκολίες στην αναπνοή
- υγρό στον θώρακα (ενδέχεται να προκαλεί δύσπνοια)
- διάρροια
- θρόμβος αίματος σε εν τω βάθει φλέβα, αιφνίδια απόφραξη φλέβας, θρόμβος αίματος σε αιμοφόρο αγγείο του πνεύμονα (τα συμπτώματα είναι: έξαψη, ερυθρίαση, ερυθρότητα προσώπου, αναπνευστική δυσκολία)
- εγκεφαλικό (τα συμπτώματα είναι: δυσκολία στην ομιλία ή την κίνηση, υπνηλία, ημικρανία, μη φυσιολογικές αισθήσεις)
- προβλήματα κυκλοφορίας του αίματος (τα συμπτώματα είναι: πόνος στα πόδια ή τους βραχίονες, αίσθημα κρύου στα άκρα)
- θρόμβος αίματος στις κύριες αρτηρίες που μεταφέρουν αίμα στο κεφάλι ή στον αυχένα (καρωτίδα)
- δυσκοιλιότητα
- μείωση του νατρίου στο αίμα
- αυξημένη τάση για αιμορραγία ή μώλωπες

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

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (ενδέχεται να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή)
- μειωμένη όρεξη
- αϋπνία
- κεφαλαλγία, ζάλη
- βήχας
- διάρροια, έμετος, ναυτία
- αυξημένα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων στο αίμα:
 - αλανινική αμινοτρανσφεράση
 - ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
- εξάνθημα, ξηροδερμία, κνησμός
- πόνος στα οστά, πόνος στους μύες, τις αρθρώσεις, την πλάτη, τους βραχίονες ή τα πόδια, μυϊκοί σπασμοί
- κόπωση, συσσώρευση υγρού στους βραχίονες και/ή τα πόδια, πυρετός, πόνος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- φλεγμονή των θυλάκων της τρίχας, πρησμένη, ερυθρά επιφάνεια του δέρματος ή κάτω από το δέρμα με αίσθηση καύσου και ευαισθησία
- μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς
- κατακράτηση υγρών
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου ή καλίου στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα σακχάρου ή ουρικού οξέος στο αίμα, υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων στο αίμα
- απώλεια βάρους
- μίνι-εγκεφαλικό επεισόδιο
- νευρική διαταραχή στους βραχίονες και/ή τα πόδια (συχνά προκαλεί αιμωδία και πόνο στα χέρια και τα κάτω πόδια)
- λήθαργος, ημικρανία
- αυξημένο ή μειωμένο αίσθημα αφής ή αίσθησης, μη φυσιολογική αίσθηση όπως νυγμού, μυρμήγκιασματος και κνησμού
- θαμπή όραση, ξηροφθαλμία, οφθαλμική λοίμωξη, διαταραχή της όρασης
- οίδημα ιστών στα βλέφαρα ή γύρω από τα μάτια, που οφείλεται σε περίσσεια υγρών
- αίσθημα παλμών
- πόνος στο ένα ή και στα δύο πόδια κατά τη βάδιση ή την άσκηση, ο οποίος εξαφανίζεται ύστερα από μερικά λεπτά ανάπαυσης
- έξαψη, ερυθρότητα
- ρινική αιμορραγία, δυσκολία παραγωγής ήχων φωνής, πνευμονική υπέρταση
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών και παγκρεατικών ενζύμων στο αίμα:
 - αμυλάση
 - αλκαλική φωσφατάση
 - γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση
- αίσθημα καύσου που οφείλεται σε παλινδρόμηση των υγρών του στομάχου, φλεγμονή στο στόμα, κοιλιακό οίδημα ή δυσφορία ή δυσπεψία, ξηροστομία
- γαστρική αιμορραγία (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν: στομαχικό πόνο, αιματέμεση)
- αυξημένο επίπεδο χολερυθρίνης στο αίμα, δηλαδή της κίτρινης ουσίας αποδόμησης της χρωστικής του αίματος (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν: σκούρα κεχριμπαρόχρωμα ούρα)
- πόνος στο σκελετικό σύστημα ή τον αυχένα
- δερματικό εξάνθημα, αποφολίδωση δέρματος, παθολογική πάχυνση του δέρματος, ερυθρότητα, μώλωπες, πόνος στο δέρμα, μεταβολές του χρώματος του δέρματος, τριχόπτωση
- οίδημα ιστών στο πρόσωπο που οφείλεται σε περίσσεια υγρών
- νυχτερινή εφίδρωση, υπερίδρωση
- αδυναμία ανάπτυξης ή διατήρησης στύσης
- ρίγη, γριππώδης συνδρομή

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- μεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται από προϊόντα διάσπασης κατεστραμμένων καρκινικών κυττάρων
- αιμορραγία στον εγκέφαλο
- απόφραξη αιμοφόρων αγγείων του ματιού
- καρδιακά προβλήματα, πόνος στο αριστερό μέρος του θώρακα, δυσλειτουργία του αριστερού θαλάμου της καρδιάς
- στένωση των αιμοφόρων αγγείων, κακή κυκλοφορία του αίματος, αιφνίδια αύξηση της πίεσης του αίματος
- στένωση νεφρικής αρτηρίας (στένωση των αιμοφόρων αγγείων που οδηγούν στον ένα ή και στους δύο νεφρούς)
- κυκλοφορικά προβλήματα στον σπλήνα
- βλάβη ήπατος, ίκτερος (τα συμπτώματα είναι: κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών)
- πονοκέφαλος, σύγχυση, κρίσεις και απώλεια όρασης, που ενδέχεται να είναι συμπτώματα μιας εγκεφαλικής πάθησης που καλείται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μια ηπατική λοίμωξη).
- ανησυχητικά δερματικά εξανθήματα που περιλαμβάνουν φλύκταινες ή ξεφλούδισμα και απλώνονται σε όλο το σώμα και συνοδεύονται από κόπωση. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, εάν παρουσιάσετε αυτά τα συμπτώματα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσετε το Iclusig

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

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

Φυλάξτε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

Η φιάλη περιέχει ένα σφραγισμένο πλαστικό δοχείο που περιέχει αποξηραντικό μοριακό κόσκινο. Διατηρείτε το δοχείο εντός της φιάλης. Μην καταπίνετε το δοχείο αποξηραντικού

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Iclusig

- Η δραστική ουσία είναι το ponatinib.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 15 mg περιέχει 15 mg ponatinib (ως ponatinib υδροχλωρικό).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 30 mg περιέχει 30 mg ponatinib (ως ponatinib υδροχλωρικό).

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

- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο, πυρίτιο (κολλοειδές άνυδρο), στεατικό μαγνήσιο, τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 4000, πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου (E171). Βλ. παράγραφο 2 «Το Iclusig περιέχει λακτόζη».

Εμφάνιση του Iclusig και περιεχόμενα της συσκευασίας

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

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

Τα Iclusig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία έχουν διάμετρο 8 mm περίπου και φέρουν την ένδειξη "C7" στη μία πλευρά.

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

Το Iclusig διατίθεται σε πλαστικές φιάλες, κάθε μία εκ των οποίων περιέχει ένα δοχείο αποξηραντικού μοριακού κόσκινου.

Οι φιάλες διατίθενται μέσα σε χαρτονένιο κουτί.

Οι φιάλες Iclusig 15 mg περιέχουν 30, 60 ή 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

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

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

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Ολλανδία

Παρασκευαστής

Haupt Pharma Amareg GmbH

Donaustauer Str. 378

93055 Regensburg

Γερμανία

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Ολλανδία

Tjoapack Netherlands B.V.

Nieuwe Donk 9

1879 AC Etten-Leur

Ολλανδία

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

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το ronatinib, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Σε ασθενείς που λάμβαναν ronatinib, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ). Μια αθροιστική μελέτη σε προηγούμενη PSUSA (EMEA/H/C/PSUSA/00010128/201606) αναγνώρισε 16 συμβάντα πιθανής ΣΟΑΕ από πηγές μετά την κυκλοφορία. Κανένα από αυτά δεν ήταν θανατηφόρο. Από αυτά, αναγνωρίστηκαν τρεις περιπτώσεις αναφοράς ΣΟΑΕ, από τις οποίες η μία ήταν επιβεβαιωμένη και στις δύο παρατηρήθηκε θετική παύση πρόκλησης. Ωστόσο, με βάση τα παρεχόμενα στοιχεία της περίπτωσης θεωρήθηκε ότι οι ενδείξεις δεν ήταν αρκετά ισχυρές για επικαιροποίηση της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ). Η ΣΟΑΕ συμπεριλήφθηκε ως δυνητικός κίνδυνος στο ΣΔΚ και ο ΚΑΚ επικαιροποίησε το φύλλο βασικών δεδομένων της εταιρίας (CCDS).

Η υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης της υπερτασικής κρίσης είναι γνωστή επιπλοκή στη θεραπεία με ronatinib και μπορεί να συμβάλει περαιτέρω στην επικινδυνότητα για ΣΟΑΣ. Επιπλέον, οι αναστολείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) έχουν συσχετιστεί στο παρελθόν με ΣΟΑΕ στη βιβλιογραφία (Tlemsani et al. Target Oncol. 2011 Dec;6 (4):253-8, Tirumani et al. RadioGraphics 2015, 35:455–474). Το ronatinib έχει επιδειξει δραστηριότητα έναντι των οικογενειών κινασών VEGFR υποστηρίζοντας μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ του φαρμάκου και του συμβάντος.

Κατά την τρέχουσα περίοδο αναφοράς, αναφέρθηκαν δύο νέες περιπτώσεις ΣΟΑΕ, με αποτέλεσμα αθροιστικό σύνολο 5 περιπτώσεων ΣΟΑΕ. Μία από τις περιπτώσεις που αναφέρθηκε στην τρέχουσα περίοδο αναφοράς επιβεβαιώθηκε με μαγνητική τομογραφία (MRI), περιλάμβανε δυνατή χρονική σχέση και δυνατή θετική παύση πρόκλησης. Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τη βιολογική αξιοπιστία, τις αναφερθείσες μετά την κυκλοφορία περιπτώσεις και τη σοβαρότητα των συμβάντων ΣΟΑΕ, η PRAC θεώρησε ότι είναι δικαιολογημένες οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ronatinib, ώστε να αντικατοπτρίζεται ο κίνδυνος συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ).

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα στα οποία κατέληξε η PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το ronatinib, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-των) που περιέχει (-ουν) ronatinib είναι αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας.