

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Iclusig 15 mg comprimate filmate
Iclusig 30 mg comprimate filmate
Iclusig 45 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Iclusig 15 mg comprimate filmate

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

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 40 mg.

Iclusig 30 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ponatinib 30 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 80 mg.

Iclusig 45 mg comprimate filmate

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

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 120 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Iclusig 15 mg comprimate filmate

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

Iclusig 30 mg comprimate filmate

Comprimat filmat biconvex, rotund, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 8 mm, inscripționat cu „C7” pe una din fețe.

Iclusig 45 mg comprimate filmate

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Iclusig este indicat în monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu:

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

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

Iclusig este indicat în asociere cu chimioterapie de intensitate redusă la pacienții adulți cu LLA Ph+ nou diagnosticată (vezi pct. 5.1).

Inclusig este indicat în monoterapie la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani sau peste cu

- leucemie mieloidă cronică în fază cronică (LMC-FC) care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic sau care prezintă mutația T315I.

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

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

Doze

Pacienți adulți cu LMC și leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+) tratați anterior cu alți inhibitori de tirozin kinază (ITK) sau care prezintă mutația T315I:

Doza inițială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile.

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

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

Riscul de evenimente ocluzive arteriale este probabil să fie dependent de doză. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de Iclusig la 15 mg la pacienții cu LMC-FC care au obținut un răspuns molecular (RM2, adică $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}), luând în considerare următorii factori în evaluarea individuală a pacientului: riscul cardiovascular, reacțiile adverse ale tratamentului cu ponatinib, timpul până la răspuns și nivelurile transcripției BCR-ABL (vezi pct. 4.4 și 5.1). În cazul în care se efectuează reducerea dozei, este recomandată monitorizarea atentă a răspunsului. La pacienții care nu mai prezintă răspuns, doza de Iclusig poate fi crescută din nou, până la o doză tolerată anterior de 30 mg sau 45 mg, administrată oral o dată pe zi. Administrarea Iclusig trebuie continuată până când pacienții nu mai prezintă răspuns la doza care a fost crescută din nou sau până la toxicitate inacceptabilă.

Pacienți adulți cu LLA Ph+ nou diagnosticată în asociere cu chimioterapie:

Doza inițială recomandată este de 30 mg ponatinib o dată pe zi în asociere cu chimioterapie, cu o reducere a dozei la 15 mg o dată pe zi la obținerea răspunsului de boală minimă reziduală (BMR) complet negativ ($\leq 0,01\%$ BCR-ABL1) la finalul inducției.

La pacienții care nu mai prezintă răspuns BMR negativ, doza de ponatinib poate fi crescută din nou la o doză tolerată anterior de până la 30 mg o dată pe zi. După finalizarea administrării de ponatinib în

asociere cu chimioterapie, tratamentul cu ponatinib trebuie continuat în monoterapie până la pierderea răspunsului la creșterea repetată a dozei sau toxicitate inacceptabilă (vezi pct. 5.1).

Profilaxia sau tratamentul la nivelul SNC, inducția cu steroizi, tratamentul anti-CD20 la pacienții cu CD20+ sau chimioterapia, după caz, trebuie să fie în concordanță cu Rezumatele caracteristicilor produsului respectiv și cu ghidurile clinice standard.

Trebuie avută în vedere oprirea administrării de ponatinib dacă nu a survenit un răspuns molecular complet după faza de inducție.

Pacienți copii și adolescenți cu LMC-FC:

Ponatinib se administrează oral, o dată pe zi, utilizând forma farmaceutică fie de Iclusig comprimate filmate, fie de Iclusig capsule. Doza inițială recomandată este individualizată pentru fiecare pacient copil sau adolescent în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 1):

Tabelul 1 Doza inițială recomandată și doza redusă după obținerea unui răspuns molecular la pacienți copii și adolescenți cu LMC-FC

Greutate corporală	Doza inițială recomandată în mg (o dată pe zi)	Doza redusă recomandată în mg (o dată pe zi)
> 45 kg	45 mg	15 mg
Între > 30 kg și 45 kg	30 mg	10 mg
Între 15 kg și 30 kg	15 mg	5 mg

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul nu prezintă dovezi de evoluție a bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Pacienții trebuie monitorizați din punctul de vedere al răspunsului în conformitate cu ghidurile clinice standard.

La fel ca în cazul adulților, riscul de evenimente ocluzive arteriale este probabil dependent de doză. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de Iclusig conform Tabelului 1 la pacienți copii și adolescenți cu LMC-FC la care s-a obținut un răspuns molecular, luând în considerare următorii factori la evaluarea fiecărui pacient: riscul cardiovascular, reacțiile adverse la tratamentul cu ponatinib, timpul până la răspuns și nivelurile transcripției BCR-ABL (vezi pct. 4.4 și 5.1). Dacă se aplică reducerea dozei, se recomandă monitorizarea atentă a răspunsului. La pacienții care nu mai prezintă răspuns, doza de Iclusig poate fi crescută din nou la o doză zilnică tolerată anterior. Administrarea de Iclusig trebuie continuată până la pierderea răspunsului la doza care a fost crescută din nou sau până la toxicitate inacceptabilă.

Utilizare concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A

În cazul utilizării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A, trebuie avută în vedere o reducere a dozei inițiale de Iclusig la 30 mg la adulți și conform Tabelului 2 de mai jos la pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 4.4).

Tabelul 2 Doza inițială recomandată la pacienți copii și adolescenți în cazul utilizării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A

Greutate corporală	Doza inițială recomandată în mg (o dată pe zi)
> 45 kg	30 mg
Între > 30 kg și 45 kg	20 mg
Între 15 kg și 30 kg	10 mg

Abordarea terapeutică a efectelor toxice

Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice hematologice și non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei de Iclusig sau întreruperea administrării. În cazul reacțiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt. Atunci când Iclusig se administrează în asociere cu chimioterapie, trebuie aplicate reducerile standard ale dozelor de medicamente chimioterapice, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului respectiv și ghidurile clinice standard.

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

Mielosupresie

În Tabelul 3 pentru pacienți adulți și în Tabelul 4 pentru pacienți copii și adolescenți sunt rezumate modificările dozei în cazul neutropeniei și trombocitopeniei care nu sunt legate de leucemie.

Tabelul 3 Modificări ale dozei în cazul mielosupresiei la pacienți adulți

Tabelul 5. Modificarea dozei în cazul întreruperii la pacienți adulți		
Doza inițială de ponatinib 45 mg o dată pe zi	NAN* < 1,0 x 10 ⁹ /l sau trombocite < 50 x 10 ⁹ /l	Prima apariție: Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu aceeași doză după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10⁹/l și trombocite ≥ 75 x 10⁹/l
		Reapariție la doza de 45 mg: Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 30 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10⁹/l și trombocite ≥ 75 x 10⁹/l
		Reapariție la doza de 30 mg: Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 15 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10⁹/l și trombocite ≥ 75 x 10⁹/l
*NAN = număr absolut de neutrofile		

Tabelul 4 Modificări ale dozei în cazul mielosupresiei la pacienți copii și adolescenți

Doza inițială de ponatinib 45 mg o dată pe zi	NAN* < $1,0 \times 10^9/l$ sau trombocite < $50 \times 10^9/l$	Prima apariție: Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu aceeași doză după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$
		Reapariție la doza de 45 mg: Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 30 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$
		Reapariție la doza de 30 mg: Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 15 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$
Doza inițială de ponatinib 30 mg o dată pe zi	NAN* < $1,0 \times 10^9/l$ sau trombocite < $50 \times 10^9/l$	Prima apariție: Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu aceeași doză după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$
		Reapariție la doza de 30 mg: Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 20 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$

		Reapariție la doza de 20 mg: Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 10 mg după refacerea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$
Doza inițială de ponatinib 15 mg o dată pe zi	$\text{NAN}^* < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau trombocite $< 50 \times 10^9/\text{l}$	Prima apariție: Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu aceeași doză după refacerea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$
		Reapariție la doza de 15 mg: Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 10 mg după refacerea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$
		Reapariție la doza de 10 mg: Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 5 mg după refacerea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$
*NAN = număr absolut de neutrofile		

Ocluzie arterială și tromboembolie venoasă

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

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

Pancreatită

Modificările recomandate pentru reacțiile adverse la nivel pancreatic sunt rezumate în Tabelul 5 pentru pacienți adulți și în Tabelul 6 pentru pacienți copii și adolescenți.

Tabelul 5 Modificări ale dozei în caz de pancreatită și creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lipazei la adulți

Doza inițială de ponatinib 45 mg o dată pe zi	Pancreatită de gradul 2 și/sau creșteri de gradul 2 ale valorilor plasmatice ale lipazei ($> 1,5\text{-}2,0$ ori LSSVN sau $> 2,0\text{-}5,0$ ori LSSVN și asimptomatice)	Tratamentul trebuie continuat cu aceeași doză
---	--	---

	Creștere asimptomatică de gradul 3 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 5,0 ori LSSVN*)	Apariție la doza de 45 mg: • Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 30 mg după recuperare la $\leq$ Gradul 1 ($< 1,5 \times$ LSSVN) Apariție la doza de 30 mg: • Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 15 mg după recuperare la $\leq$ Gradul 1 ($< 1,5 \times$ LSSVN) Apariție la doza de 15 mg: • Trebuie luată în considerare oprirea administrării Iclusig
	Pancreatită de gradul 3 sau creștere simptomatică de gradul 3 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 2,0-5,0 ori LSSVN)	Apariție la doza de 45 mg: • Tratamentul trebuie întrerupt până la remisia completă a simptomelor și revenirea concentrațiilor plasmatice crescute ale lipazei la valori $<$ Gradul 2 și reluat cu doza de 30 mg Apariție la doza de 30 mg: • Tratamentul trebuie întrerupt până la remisia completă a simptomelor și revenirea concentrațiilor plasmatice crescute ale lipazei la valori $<$ Gradul 2 și reluat cu doza de 15 mg Apariție la doza de 15 mg: • Trebuie luată în considerare oprirea administrării Iclusig
	Pancreatită de gradul 4 sau creștere de gradul 4 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 5,0 ori LSSVN și simptomatice)	Administrarea trebuie oprită
*LSSVN = limita superioară stabilită a valorilor normale		

Tabelul 6 Modificări ale dozei în caz de pancreatită și creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lipazei la pacienți copii și adolescenți

Doza inițială de ponatinib 45 mg o dată pe zi	Pancreatită de gradul 2 și/sau creștere de gradul 2 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 1,5 - 2,0 ori LSSVN sau > 2,0 - 5,0 ori LSSVN și asimptomatică)	Tratamentul trebuie continuat cu aceeași doză
---	---	---

	Creștere asimptomatică de gradul 3 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 5,0 ori LSSVN*)	Apariție la doza de 45 mg: • Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 1,5 x LSSVN) Apariție la doza de 30 mg: • Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 15 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 1,5 x LSSVN) Apariție la doza de 15 mg: • Trebuie luată în considerare oprirea administrării Iclusig
	Pancreatită de gradul 3 sau creștere simptomatică de gradul 3 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 2,0 - 5,0 ori LSSVN)	Apariție la doza de 45 mg: • Tratamentul trebuie întrerupt până la remisia completă a simptomelor și revenirea concentrațiilor plasmatice crescute ale lipazei la valori < Gradul 2 și reluat cu doza de 30 mg Apariție la doza de 30 mg: • Tratamentul trebuie întrerupt până la remisia completă a simptomelor și revenirea concentrațiilor plasmatice crescute ale lipazei la valori < Gradul 2 și reluat cu doza de 15 mg Apariție la doza de 15 mg: • Trebuie luată în considerare oprirea administrării Iclusig
	Pancreatită de gradul 4 sau creștere de gradul 4 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 5,0 ori LSSVN și simptomatică)	Administrarea trebuie oprită
Doza inițială de ponatinib 30 mg o dată pe zi	Pancreatită de gradul 2 și/sau creștere de gradul 2 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 1,5 - 2,0 ori LSSVN sau > 2,0 - 5,0 ori LSSVN și asimptomatică)	Tratamentul trebuie continuat cu aceeași doză
	Creștere asimptomatică de gradul 3 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 5,0 ori LSSVN*)	Apariție la doza de 30 mg: • Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 20 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 1,5 x LSSVN) Apariție la doza de 20 mg: • Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 10 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 1,5 x LSSVN) Apariție la doza de 10 mg: Trebuie luată în considerare oprirea administrării Iclusig

	Pancreatită de gradul 3 sau creștere simptomatică de gradul 3 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 2,0 - 5,0 ori LSSVN)	Apariție la doza de 30 mg: - Tratamentul trebuie întrerupt până la remisia completă a simptomelor și revenirea concentrațiilor plasmatice crescute ale lipazei la valori < Gradul 2 și reluat cu doza de 20 mg Apariție la doza de 20 mg: - Tratamentul trebuie întrerupt până la remisia completă a simptomelor și revenirea concentrațiilor plasmatice crescute ale lipazei la valori < Gradul 2 și reluat cu doza de 10 mg Apariție la doza de 10 mg: Trebuie luată în considerare oprirea administrării Iclusig
	Pancreatită de gradul 4 sau creștere de gradul 4 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 5,0 ori LSSVN și simptomatică)	Administrarea trebuie oprită
Doza inițială de ponatinib 15 mg o dată pe zi	Pancreatită de gradul 2 și/sau creștere de gradul 2 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 1,5 - 2,0 ori LSSVN sau > 2,0 - 5,0 ori LSSVN și asimptomatică)	Tratamentul trebuie continuat cu aceeași doză
	Creștere asimptomatică de gradul 3 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 5,0 ori LSSVN*)	Apariție la doza de 15 mg: - Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 10 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 1,5 x LSSVN) Apariție la doza de 10 mg: - Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 5 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 1,5 x LSSVN) Apariție la doza de 5 mg: Trebuie luată în considerare oprirea administrării Iclusig
	Pancreatită de gradul 3 sau creștere simptomatică de gradul 3 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 2,0 - 5,0 ori LSSVN)	Apariție la doza de 15 mg: - Tratamentul trebuie întrerupt până la remisia completă a simptomelor și revenirea concentrațiilor plasmatice crescute ale lipazei la valori < Gradul 2 și reluat cu doza de 10 mg Apariție la doza de 10 mg: - Tratamentul trebuie întrerupt până la remisia completă a simptomelor și revenirea concentrațiilor plasmatice crescute ale lipazei la valori < Gradul 2 și reluat cu doza de 5 mg Apariție la doza de 5 mg: Trebuie luată în considerare oprirea administrării Iclusig

	Pancreatită de gradul 4 sau creștere de gradul 4 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (> 5,0 ori LSSVN și simptomatică)	Administrarea Iclusig trebuie oprită
*LSSVN = limita superioară stabilită a valorilor normale		

Toxicitate hepatică

Poate fi necesară întreruperea sau oprirea administrării dozelor, așa cum se descrie în Tabelul 7 pentru pacienți adulți și în Tabelul 8 pentru pacienți copii și adolescenți.

Tabelul 7 Modificări ale dozei recomandate pentru toxicitate hepatică la adulți

Doza inițială de ponatinib 45 mg o dată pe zi	Creștere a transaminazelor hepatice $> 3 \times \text{LSVN}^*$ Toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă (mai mult de 7 zile) Toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare	Apariție la doza de 45 mg: - Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt și funcția hepatică trebuie monitorizată - Tratamentul trebuie reluat cu doza de 30 mg după recuperare la $\leq$ Gradul 1 ($< 3 \times \text{LSVN}$) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului Apariție la doza de 30 mg: - Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 15 mg după recuperare la $\leq$ Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului Apariție la doza de 15 mg: - Administrarea trebuie oprită
	Creștere a AST sau ALT $\geq 3 \times \text{LSVN}$ concomitent cu creșterea bilirubinei $> 2 \times \text{LSVN}$ și a fosfatazei alcaline $< 2 \times \text{LSVN}$	Administrarea trebuie oprită

*LSVN = Limita superioară a valorilor normale pentru laborator

Tabelul 8 Modificări ale dozei recomandate pentru toxicitate hepatică la pacienți copii și adolescenți

Doza inițială de ponatinib 45 mg o dată pe zi	Creștere a transaminazelor hepatice $> 3 \times \text{LSVN}^*$ Toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă (mai mult de 7 zile) Toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare	Apariție la doza de 45 mg: - Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt și funcția hepatică trebuie monitorizată - Tratamentul trebuie reluat cu doza de 30 mg după recuperare la $\leq$ Gradul 1 ($< 3 \times \text{LSVN}$) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului Apariție la doza de 30 mg: - Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 15 mg după recuperare la $\leq$ Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului Apariție la doza de 15 mg: - Administrarea trebuie oprită
---	--	---

	Creștere a AST sau ALT $\geq 3 \times \text{LSVN}$ concomitent cu creșterea bilirubinei $> 2 \times \text{LSVN}$ și a fosfatazei alcaline $< 2 \times \text{LSVN}$	Administrarea trebuie oprită
Doza inițială de ponatinib 30 mg o dată pe zi	Creștere a transaminazelor hepatice $> 3 \times \text{LSVN}^*$ Toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă (mai mult de 7 zile) Toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare	Apariție la doza de 30 mg: - Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt și funcția hepatică trebuie monitorizată - Tratamentul trebuie reluat cu doza de 20 mg după recuperare la $\leq$ Gradul 1 ($< 3 \times \text{LSVN}$) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului Apariție la doza de 20 mg: - Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 10 mg după recuperare la $\leq$ Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului Apariție la doza de 10 mg: Administrarea trebuie oprită
	Creștere a AST sau ALT $\geq 3 \times \text{LSVN}$ concomitent cu creșterea bilirubinei $> 2 \times \text{LSVN}$ și a fosfatazei alcaline $< 2 \times \text{LSVN}$	Administrarea trebuie oprită
Doza inițială de ponatinib 15 mg o dată pe zi	Creștere a transaminazelor hepatice $> 3 \times \text{LSVN}^*$ Toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă (mai mult de 7 zile) Toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare	Apariție la doza de 15 mg: - Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt și funcția hepatică trebuie monitorizată - Tratamentul trebuie reluat cu doza de 10 mg după recuperare la $\leq$ Gradul 1 ($< 3 \times \text{LSVN}$) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului Apariție la doza de 10 mg: - Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu doza de 5 mg după recuperare la $\leq$ Gradul 1 ($< 3 \times \text{LSVN}$) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului Apariție la doza de 5 mg: Administrarea trebuie oprită
	Creștere a AST sau ALT $\geq 3 \times \text{LSVN}$ concomitent cu creșterea bilirubinei $> 2 \times \text{LSVN}$ și a fosfatazei alcaline $< 2 \times \text{LSVN}$	Administrarea trebuie oprită

*LSVN = Limita superioară a valorilor normale pentru laborator

Pacienți vârstnici

Dintre cei 732 pacienți care au participat la studiile clinice PACE și OPTIC efectuate cu Iclusig, 191 (26%) aveau vârsta ≥ 65 ani. În comparație cu pacienții cu vârsta < 65 ani, pacienții mai în vârstă sunt mai predispuși să prezinte reacții adverse. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste.

Insuficiență hepatică

Pacienților cu insuficiență hepatică li se poate administra doza inițială recomandată. Se recomandă prudență atunci când se administrează Iclusig la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Iclusig în monoterapie la copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite.

Siguranța și eficacitatea Iclusig în asociere cu chimioterapie la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Iclusig se administrează pe cale orală. Iclusig poate fi administrat cu sau fără alimente.

Iclusig este disponibil sub formă de comprimate filmate și capsule.

Comprimatele trebuie înghițite întregi. Comprimatele nu trebuie să fie sfărâmate sau dizolvate.

Pentru dozele care nu pot fi obținute prin utilizarea comprimatelor filmate sau pentru pacienții copii și adolescenți care nu pot înghiți comprimatele filmate, sunt disponibile capsulele de 5 mg. Capsulele pot fi înghițite întregi, dar pentru pacienții care nu le pot înghiți, ele pot fi desfăcute și conținutul poate fi dispersat în alimente moi (piure de mere sau iaurt) și luat imediat.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse importante

Mielosupresie

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

Ocluzie arterială

La pacienții tratați cu Iclusig au apărut ocluzii arteriale, incluzând infarct miocardic letal, accident vascular cerebral, ocluzii arteriale retiniene asociate în unele cazuri cu tulburări de vedere permanente sau cu pierderea vederii, stenoză a vaselor arteriale cerebrale mari, boală vasculară periferică severă, stenoza arterei renale (asociată cu hipertensiune arterială oscilantă, rezistentă la tratament sau care se agravează) și necesitate urgentă de efectuare a procedurilor de revascularizare. Aceste evenimente au apărut la pacienți cu și fără factori de risc cardiovascular, incluzând pacienți cu vârsta de 50 ani sau

mai tineri. Reacțiile adverse de ocluzie arterială au fost cu atât mai frecvente cu cât vârsta a fost mai ridicată, precum și la pacienții cu antecedente de ischemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat sau hiperlipidemie.

Riscul de evenimente de ocluzie arterială este probabil să fie dependent de doză (vezi pct. 4.8 și 5.1).

În faza de dezvoltare clinică au apărut reacții adverse de ocluzie arterială, incluzând reacții grave (vezi pct. 4.8). Unii pacienți au prezentat mai mult de un tip de eveniment.

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

Înainte de începerea tratamentului cu ponatinib, trebuie evaluat status-ul cardiovascular al pacientului, inclusiv antecedentele și examenul obiectiv, iar factorii de risc cardiovascular trebuie gestionați în mod activ. Statusul cardiovascular trebuie monitorizat în continuare, iar tratamentul medical și de susținere pentru afecțiunile care contribuie la riscul cardiovascular trebuie optimizat în timpul tratamentului cu ponatinib. Siguranța tratamentului cu ponatinib nu a fost studiată la pacienți cu fibrilație atrială.

Trebuie efectuată monitorizarea pentru depistarea semnelor de ocluzie arterială și, dacă acuitatea vizuală scade sau apare vederea încețoșată, este necesară efectuarea unui examen oftalmologic (care va include oftalmoscopie). Administrarea Iclusig trebuie întreruptă imediat în caz de ocluzie arterială. Decizia de a reîncepe tratamentul cu Iclusig trebuie luată ținând cont de evaluarea raportului beneficiu-risc (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Tromboembolie venoasă

În faza de dezvoltare clinică au apărut reacții adverse de tromboembolie venoasă, incluzând reacții grave (vezi pct. 4.8).

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

La pacienții tratați cu Iclusig au apărut ocluzii venoase retiniene asociate în unele cazuri cu tulburări de vedere permanente sau cu pierderea vederii. Dacă acuitatea vizuală scade sau apare vederea încețoșată, este necesară efectuarea unui examen oftalmologic (care va include oftalmoscopie).

Hipertensiune arterială

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

În caz de hipertensiune arterială oscilantă, rezistentă la tratament sau care se agravează semnificativ, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie luată în considerare evaluarea în scopul depistării stenozei arterei renale.

La pacienții tratați cu Iclusig, în urma tratamentului a apărut hipertensiunea arterială (inclusiv puseu hipertensiv). Pacienții pot necesita intervenția clinică de urgență pentru hipertensiune arterială asociată cu stare de confuzie, cefalee, durere în piept sau dificultăți de respirație.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Iclusig, acest risc

trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Insuficiență cardiacă congestivă

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

Pancreatită și lipază serică

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

Hepatotoxicitate

Iclusig poate determina creștere a concentrațiilor plasmatice ale ALAT, ASAT, bilirubinei și fosfatazei alcaline. La majoritatea pacienților care au prezentat un eveniment de hepatotoxicitate, primul eveniment a apărut în primul an de tratament. A fost observată apariția insuficienței hepatice (inclusiv cu evoluție letală). Testele funcției hepatice trebuie efectuate înaintea inițierii tratamentului și monitorizate periodic, conform indicațiilor clinice. Funcția hepatică trebuie monitorizată cu atenție atunci când ponatinib este utilizat în asociere cu agenți chimioterapici despre care se cunoaște și faptul că se asociază cu disfuncție hepatică (vezi pct. 4.8).

Hemoragie

La pacienții tratați cu Iclusig s-a produs hemoragie severă, inclusiv decese. Incidența evenimentelor de sângerare severă a fost mai mare la pacienții cu LMC-FA, LMC-FB și LLA Ph+. Hemoragia gastrointestinală și hematomul subdural au fost evenimentele de sângerare de gradul 3/4 întâlnite cel mai frecvent. Majoritatea evenimentelor hemoragice, dar nu toate, au apărut la pacienți cu trombocitopenie de grad 3/4. Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt și pacienții evaluați în cazurile de hemoragie gravă sau severă.

Reactivarea hepatitei B

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus după ce li s-au administrat inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale. Înainte de inițierea tratamentului cu Iclusig, pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB. Este necesară consultarea unor specialiști în boli hepatice și în tratarea hepatitei B înainte de inițierea tratamentului la pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (inclusiv la cei cu boală activă) și la pacienții care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu Iclusig trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.8).

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

Ulterior punerii medicamentului pe piață, la pacienții tratați cu Iclusig au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR).

SEPR este o tulburare neurologică ce se poate manifesta prin semne și simptome precum convulsii, cefalee, scădere a vigilenței, modificări funcționale la nivel mintal, pierderea acuității vizuale și alte tulburări de vedere și neurologice.

Dacă este diagnosticat, tratamentul cu Iclusig se întrerupe și se reia numai după ce evenimentul respectiv s-a remis și numai dacă beneficiile continuării tratamentului depășesc riscurile de SEPR.

Copii și adolescenți:

La pacienții copii și adolescenți tratați cu inhibitor de tirozin kinază (ITK) BCR-ABL s-a observat întârzierea creșterii. Având în vedere mecanismul plauzibil și suspiciunea de asociere a ITK cu întârzierea creșterii, se recomandă monitorizarea atentă a creșterii la pacienții copii și adolescenți aflați sub tratament cu ponatinib.

Interacțiuni medicamentoase

Se impune prudență atunci când se administrează concomitent Iclusig și inhibitori moderați și puternici ai izoenzimei CYP3A și inductori moderați și puternici ai izoenzimei CYP3A (vezi pct. 4.5). Se recomandă supravegherea clinică atentă atunci când ponatinibul se administrează împreună cu substraturi ale P-gp sau BCRP (vezi pct. 4.5).

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

La pacienții cu LLA Ph+, atunci când ponatinib se administrează în asociere cu chimioterapie (vezi pct. 5.1), frecvența de apariție a evenimentelor adverse, adică hepatotoxicitate, mielosupresie sau altele, poate fi crescută (vezi pct. 4.8). Utilizarea de ponatinib în asociere cu chimioterapie necesită prudență specială.

Prelungirea intervalului QT

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Pacienților cu insuficiență hepatică li se poate administra doza inițială recomandată. Se recomandă prudență atunci când se administrează Iclusig la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

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

Lactoză

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

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat sau capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Substanțe care pot crește concentrațiile plasmatice de ponatinib

Inhibitori ai izoenzimei CYP3A

Ponatinibul este metabolizat de către izoenzima CYP3A4.

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

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

La pacienții copii și adolescenți trebuie avută în vedere o reducere a dozei inițiale, după cum se descrie la pct. 4.2.

Substanțe care pot scădea concentrațiile plasmatice de ponatinib

Inductori ai izoenzimei CYP3A

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

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

Substanțe ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de către ponatinib

Substraturi transportoare

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

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

Sarcina

Pe baza datelor limitate provenite din studii pe subiecți umani (mai puțin de 50 de rezultate cunoscute ale sarcinii), au fost raportate cazuri de megacolon congenital (boală Hirschsprung) la copii născuți de

femei expuse la ponatinib în primul trimestru de sarcină. Studiile efectuate la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Iclusig nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu ponatinib. Dacă medicamentul este administrat în timpul sarcinii, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul ponatinibului asupra fertilității la om. La șobolani, tratamentul cu ponatinib a evidențiat efecte asupra fertilității femelelor, iar fertilitatea masculilor nu a fost afectată (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor constatări în ceea ce privește fertilitatea la om.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pacienți tratați anterior pentru LMC sau LLA Ph+ sau care prezintă mutația T315I (studiul PACE)

În studiul de fază 2 PACE (vezi pct. 5.1), reacțiile adverse grave cele mai frecvente (frecvențe rezultate în urma tratamentului) au fost: pneumonie (7,3%), pancreatită (5,8%), durere abdominală (4,7%), fibrilație atrială (4,5%), febră (4,5%), infarct miocardic (4,0%), boală arterială periferică ocluzivă (3,8%), anemie (3,8%), angină pectorală (3,3%), scădere a numărului de trombocite (3,1%), neutropenie febrilă (2,9%), hipertensiune arterială (2,9%), boală arterială coronariană (2,7%), insuficiență cardiacă congestivă (2,4%), accident vascular cerebral (2,4%), sepsis (2,4%), celulită (2,2%), leziune renală acută (2,0%), infecție la nivelul tractului urinar (2,0%) și creștere a concentrațiilor plasmatice ale lipazei (2,0%).

Reacțiile adverse grave cardiovasculare arteriale, cerebrovasculare și vasculare periferice, de tip ocluziv (frecvențe rezultate în urma tratamentului) s-au produs la 10%, 7% și respectiv 9% dintre pacienții tratați cu Iclusig. Reacțiile grave de ocluzie venoasă (frecvențe rezultate în urma tratamentului) au apărut la 5% dintre pacienți.

Reacțiile adverse cardiovasculare arteriale, cerebrovasculare și vasculare periferice, de tip ocluziv (frecvențe rezultate în urma tratamentului) au apărut la 13%, 9% și respectiv 11% dintre pacienții tratați cu Iclusig. Per ansamblu, reacțiile adverse de ocluzie arterială au apărut la 25% dintre pacienții tratați cu Iclusig din studiul de fază 2 PACE cu o perioadă minimă de urmărire de 64 luni, reacțiile adverse grave apărând la 20% dintre pacienți. Unii pacienți au prezentat mai mult de un tip de eveniment.

La 6% dintre pacienți au apărut reacții de tromboembolie venoasă (frecvențe rezultate în urma tratamentului). Incidența evenimentelor tromboembolice este mai mare la pacienții cu LLA Ph+ sau cu LMC-FB decât la cei cu LMC-FA sau cu LMC-FC. Niciunul dintre evenimentele ocluzive venoase nu a fost letal.

După o perioadă minimă de urmărire de 64 luni, frecvențele reacțiilor adverse care au dus la întreruperea acestuia au fost de 20% în cazul LMC-FC, 11% în cazul LMC-FA, 15% în cazul LMC-FB și 9% în cazul LLA Ph+.

Pacienți tratați anterior pentru LMC-FC (studiul OPTIC)

În studiul de fază 2 OPTIC (vezi pct. 5.1), per ansamblu, reacțiile adverse de ocluzie arterială au apărut la 13,8% dintre pacienții tratați cu Iclusig (cohorta tratată cu doza de 45 mg), dintre care 2 au avut rezultat letal, iar reacțiile adverse grave au apărut la 8,5% dintre pacienți (cohorta tratată cu doza de 45 mg). Reacțiile adverse cardiovasculare arteriale, cerebrovasculare și vasculare periferice, de tip ocluziv (frecvențe rezultate în urma tratamentului) au apărut la 5,3%, 4,3%, respectiv 4,3% dintre pacienții tratați cu Iclusig (cohorta tratată cu doza de 45 mg). Dintre cei 94 pacienți din cohorta tratată cu doza de 45 mg, 1 pacient a prezentat o reacție de tromboembolie venoasă (ocluzie de gradul 1 a venei retiniene).

Pacienți cu LLA Ph+ nou diagnosticată (Studiul PhALLCON)

Au fost raportate evenimente de mielosupresie la 83% dintre pacienții tratați cu ponatinib în studiul PhALLCON. Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent au fost trombocitopenie (47%), neutropenie (44%) și anemie (44%). Au survenit evenimente de hepatotoxicitate la 64% dintre pacienți. În mod global, s-a observat o incidență mai crescută a mielosupresiei asociate cu chimioterapia (neutropenie febrilă, febră, pneumonie și sepsis), precum și a neuropatiei senzoriale periferice și a stomatitei, comparativ cu utilizarea de ponatinib în monoterapie.

Listele reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse la Iclusig administrat în monoterapie sunt prezentate în Tabelul 9 și se bazează pe datele de la 449 pacienți cu LMC și LLA Ph+ expuși la ponatinib în studiul de fază 2 PACE și de la 94 pacienți cu LMC expuși la ponatinib (doza inițială de 45 mg) în studiul de fază 2 OPTIC, cu o durată mediană a monitorizării de 77,93 luni.

Frecvențele reacțiilor adverse la Iclusig în asociere cu chimioterapie sunt prezentate în Tabelul 10 și se bazează pe datele provenite de la 163 pacienți cu LLA Ph+ nou diagnosticată expuși la ponatinib în asociere cu chimioterapie de intensitate redusă, urmată de tratament continuat cu Iclusig în monoterapie în studiul de fază 3 PhALLCON.

Vezi pct 5.1 pentru informații privind principalele caracteristici ale participanților la studii. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Categoriile de frecvență sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 9 Reacții adverse observate la pacienții cu LMC și LLA Ph+ sau care prezintă mutația T315I - frecvență raportată în funcție de incidența reacțiilor adverse apărute în urma tratamentului

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator superior
	Frecvente	Pneumonie Sepsis Foliculită Celulită Herpes zoster
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie Scădere a numărului de trombocite Scădere a numărului de neutrofile

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
	Frecvente	Pancitopenie Neutropenie febrilă Scădere a numărului de globule albe sanguine Scădere a numărului de limfocite Eozinofilie Creștere a numărului de neutrofile Mielosupresie
Tulburări endocrine	Frecvente	Hipotiroidie ^a
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar Hipertrigliceridemie Hipercolesterolemie
	Frecvente	Deshidratare Retenție de lichide Hipocalcemie Hiperglicemie Hiperuricemie Hipofosfatemie Hipopotasemie Scădere ponderală Hiponatriemie Dislipidemie Modificare a toleranței la glucoză Creștere a valorilor lipoproteinelor de joasă densitate Creștere ponderală Sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Insomnie
	Frecvente	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee Amețeli
	Frecvente	Accident vascular cerebral Infarct cerebral Neuropatie periferică Letargie Migrenă Hiperestezie Hipoestezie Parestezie Accident vascular ischemic tranzitor Tulburare la nivelul nervului facial Stenoză a arterei carotide
	Mai puțin frecvente	Stenoză a arterei cerebrale Hemoragie cerebrală Hemoragie intracraniană Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă *

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încețoșată Xeroftalmie Edem periorbital Edem palpebral Conjunctivită Tulburări de vedere Blefărită Durere oculară Hiperemie oculară Ocluzie a venei retiniene
	Mai puțin frecvente	Tromboză a venei retiniene Ocluzia arterei retiniene
Tulburări cardiace	Frecvente	Insuficiență cardiacă Infarct miocardic Insuficiență cardiacă congestivă Boală arterială coronariană Angină pectorală Revărsat pericardic Fibrilație atrială Scădere a fracției de ejeție Sindrom coronarian acut Flutter atrial Bradicardie Palpitații Tahicardie Disfuncție a ventriculului stâng Hipertrofie a ventriculului stâng Bradicardie sinusală Creștere a valorii peptidei natriuretice cerebrale prohormonale N-terminale Angină instabilă Ischemie miocardică Extrasistole supraventriculare Extrasistole ventriculare Prelungire a intervalului QT la electrocardiogramă Insuficiență cardiacă cronică Creștere a valorii peptidei natriuretice cerebrale
	Mai puțin frecvente	Disconfort cardiac Cardiomiopatie ischemică Arteriospasm coronarian

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială
	Frecvente	Boală arterială periferică ocluzivă Ischemie periferică Stenoză arterială periferică Claudicație intermitentă Tromboză venoasă profundă Bufeuri Hiperemie facială Puseu hipertensiv
	Mai puțin frecvente	Circulație periferică slabă Infarct splenic Embolie venoasă Tromboză venoasă Stenoza arterei renale
	Necunoscută	Anevrisme Disecții arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Dispnee Tuse
	Frecvente	Embolie pulmonară Revărsat pleural Epistaxis Disfonie Hipertensiune pulmonară Durere orofaringiană Tuse productivă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală Diaree Vărsături Constipație Greață Creștere a concentrațiilor plasmatice ale lipazei
	Frecvente	Pancreatită Creștere a amilazemiei Boală de reflux gastroesofagian Stomatită Dispepsie Distensie abdominală Disconfort abdominal Xerostomie Gastroragie Gastrită Durere orofaringiană Ulcer gastric Sângerare gingivală

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale alanin aminotransferazei Creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartat aminotransferazei Creștere a valorii transaminazelor Hepatotoxicitate
	Frecvente	Creștere a bilirubinemiei Creștere a concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline Creștere a valorii gamma-glutamyltransferazei Hipertransaminazemie
	Mai puțin frecvente	Insuficiență hepatică Icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie Xerodermie Prurit
	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă Erupție cutanată tranzitorie exfoliativă Eritem Alopecie Exfoliere cutanată Transpirații nocturne Hiperhidroză Peteșii Echimoze Durere cutanată Dermatită exfoliativă Hiperkeratoză Hiperpigmentare a pielii Acnee Dermatită acneiformă Eczemă Keratoză pilară Erupție cutanată maculoasă Erupție cutanată maculopapuloasă Contuzie Pitiriazis rubra pilaris Erupție cutanată eritematoasă Erupție cutanată pustuloasă Paniculită (inclusiv eritem nodos) Dermatită Erupție cutanată papuloasă Eritem polimorf Dermatită alergică Papilom cutanat Dermatită psoriaziformă

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Durere osoasă Artralgie Mialgie Durere la nivelul extremităților Durere lombară Spasme musculare
	Frecvente	Durere musculo-scheletică Durere de ceafă Durere toracică musculo-scheletică Durere toracică Slăbiciune musculară Rigiditate musculo-scheletică Dorsalgie Tendinită
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Proteinurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Disfuncție erectilă Amenoree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate Astenie Edem periferic Pirexie Durere
	Frecvente	Frisoane Sindrom pseudo-gripal Durere toracică non-cardiacă Nodul palpabil Edem facial
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere a valorii proteinei C reactive Hipoalbumemie

* Raportări spontane provenite din experiența ulterioară punerii pe piață

^a Hipotiroidia include hipotiroidie și hipotiroidie primară

Tabelul 10 Reacții adverse observate la pacienți cu LLA Ph+ nou diagnosticată în Studiul PhALLCON – frecvență raportată în funcție de incidența reacțiilor adverse apărute în urma tratamentului

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Ponatinib în asociere cu chimioterapie de intensitate redusă Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	Pneumonie Conjunctivită Sepsis Șoc septic Infecție neutropenică
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie Anemie Neutropenie Neutropenie febrilă Leucopenie Leucocitoză
	Frecvente	Mielosupresie Limfopenie Citopenie Agranulocitoză

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Ponatinib în asociere cu chimioterapie de intensitate redusă Reacții adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hipopotasemie Hiperglicemie Hipocalcemie Hipofosfatemie Hiperuricemie
	Frecvente	Scădere a apetitului alimentar Hipertrigliceridemie Hiponatriemie Hipoalbuminemie Hipercolesterolemie Dislipidemie Retenție de lichide
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee Neuropatie periferică Parestizie Neuropatie senzorială periferică Amețeli
	Frecvente	Hipoestezie
Tulburări oculare	Frecvente	Hemoragie conjunctivală
	Mai puțin frecvente	Ocluzie a venei retiniene
Tulburări cardiace	Frecvente	Tahicardie Palpitații Revărsat pericardic Fibrilație atrială Bradicardie sinusală Angină pectorală
	Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă Infarct miocardic acut Insuficiență cardiacă congestivă
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială
	Frecvente	Tromboză venoasă profundă Tromboză venoasă superficială Embolie
	Mai puțin frecvente	Boală arterială periferică ocluzivă Răcire periferică Tromboză
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse
	Frecvente	Dispnee Durere orofaringiană Revărsat pleural Disfonie Embolie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Constipație Greață Vărsături

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Ponatinib în asociere cu chimioterapie de intensitate redusă Reacții adverse
		Stomatită Diaree Durere abdominală Durere în abdomenul superior
	Frecvente	Dispepsie Distensie abdominală Disconfort abdominal Pancreatită Gastrită Pancreatită acută
	Mai puțin frecvente	Hemoragie la nivelul cavității bucale
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatotoxicitate Hiperbilirubinemie Hipertransaminazemie Hepatită toxică
	Mai puțin frecvente	Leziune hepatică indusă de medicament Boală hepatobiliară Leziune hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie Xerodermie
	Frecvente	Prurit Alopecie Erupție cutanată maculopapuloasă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dorsalgie Durere la nivelul extremităților Artralgie Mialgie
	Frecvente	Durere osoasă Durere de ceafă Spasme musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră Oboseală Astenie Edem periferic
	Frecvente	Durere toracică Durere
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale alanin aminotransferazei Creștere a concentrațiilor plasmatice ale lipazei Creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartat aminotransferazei Creștere a concentrațiilor plasmatice ale gamma-glutamilttransferazei Creștere a concentrațiilor plasmatice ale lactat dehidrogenazei Creștere a concentrațiilor plasmatice ale amilazei
	Frecvente	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline Creștere a concentrațiilor plasmatice ale creatininei

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Ponatinib în asociere cu chimioterapie de intensitate redusă Reacții adverse
		Scădere a concentrațiilor plasmatice ale fibrinogenului Creștere a valorii proteinei C reactive Creștere a numărului de neutrofile Scădere a valorii proteinei totale Creștere a numărului de trombocite Creștere a valorii peptidei natriuretice cerebrale Creștere a valorii troponinei I
	Mai puțin frecvente	Scădere a fracției de ejeție
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Hematom subdural

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Ocluzie vasculară (vezi pct. 4.2 și 4.4)

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

În studiul de fază 2 PACE (vezi pct. 5.1), cu o perioadă minimă de urmărire de 64 luni, reacțiile adverse cardiovasculare arteriale, cerebrovasculare și vasculare periferice, de tip ocluziv (frecvențe rezultate în urma tratamentului) au apărut la 13%, 9%, respectiv 11% dintre pacienții tratați cu Iclusig. Per ansamblu, reacțiile adverse de tip ocluzie arterială au apărut la 25% dintre pacienții tratați cu Iclusig din studiul de fază 2 PACE, reacțiile adverse grave apărând la 20% dintre pacienți. Unii pacienți au prezentat mai mult de un tip de eveniment. Timpul median până la debutul primelor evenimente cardiovasculare arteriale, cerebrovasculare și vasculare periferice, de tip ocluziv a fost de 351, 611, respectiv 605 zile în studiul PACE. La 6% dintre pacienți au apărut reacții de tromboembolie venoasă (frecvențe rezultate în urma tratamentului).

În studiul de fază 2 OPTIC (vezi pct. 5.1), cu o durată mediană a urmăririi de 77,9 luni, reacțiile adverse cardiovasculare arteriale, cerebrovasculare și vasculare periferice, de tip ocluziv (frecvențe rezultate în urma tratamentului) au apărut la 5,3%, 4,3%, respectiv 4,3% dintre pacienții tratați cu Iclusig (cohorta tratată cu doza de 45 mg). Per ansamblu, reacțiile adverse de tip ocluzie arterială au apărut la 13,8% dintre pacienții tratați cu Iclusig (cohorta tratată cu doza de 45 mg), reacțiile adverse grave apărând la 8,5% dintre pacienți (cohorta tratată cu doza de 45 mg). Timpul median până la debutul primelor evenimente cardiovasculare arteriale, cerebrovasculare și vasculare periferice, de tip ocluziv a fost de 473, 356, respectiv 108 zile în studiul OPTIC. Dintre cei 94 pacienți din studiul OPTIC (cohorta tratată cu doza de 45 mg), 1 pacient a prezentat o reacție de tromboembolie venoasă.

În studiul de fază 3 PhALLCON (vezi pct. 5.1), cu o durată mediană a monitorizării de 20,43 luni, reacțiile adverse cardiovasculare arteriale, vasculare cerebrale și ocluzive vasculare periferice (frecvențe legate de tratament) au survenit la 1,2%, 0,6%, respectiv 0,6% dintre pacienții tratați cu ponatinib în asociere cu chimioterapie. Evenimentele tromboembolice venoase au survenit la 12% dintre pacienții cărora li s-a administrat ponatinib în asociere cu chimioterapie în studiul PhALLCON.

Mielosupresie

În studiul PACE, mielosupresia a fost raportată frecvent la toate grupele de pacienți. Frecvența trombocitopeniei, neutropeniei și anemiei de gradul 3 sau 4 a fost mai mare la pacienții cu LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ decât la pacienții cu LMC-FC (vezi Tabelul 11). Mielosupresia a fost raportată la pacienți cu valori normale ale analizelor de laborator la momentul inițial precum și la pacienți cu valori de laborator anormale preexistente.

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

Au fost raportate evenimente de mielosupresie la 83% dintre pacienții tratați cu ponatinib în studiul PhALLCON, la 63% dintre pacienții tratați cu ponatinib în studiul OPTIC (cohorta cu administrarea dozei de 45 mg) și la 60% dintre pacienții tratați cu ponatinib în studiul PACE.

Hepatotoxicitate

Au survenit evenimente de hepatotoxicitate la 64% dintre pacienții cărora li s-a administrat ponatinib în asociere cu chimioterapie în studiul PhALLCON, la 28% dintre pacienții tratați cu ponatinib în studiul OPTIC (cohorta cu administrarea dozei de 45 mg) și la 30% dintre pacienții tratați cu ponatinib în studiul PACE (vezi pct. 4.4).

Reactivarea hepatitei B

A fost raportată reactivarea hepatitei B în asociere cu utilizarea de inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

În cazul utilizării unor inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL au fost raportate reacții cutanate severe (cum este sindromul Stevens-Johnson). Pacienții trebuie avertizați să raporteze imediat reacțiile cutanate suspectate, mai ales dacă sunt asociate cu formarea de vezicule, descumare, implicare a mucoaselor sau simptome sistemice.

Tabelul 11 Incidența valorilor de laborator anormale de gradul 3/4* relevante din punct de vedere clinic la $\geq 2\%$ dintre pacienți în fiecare grup de boală din studiul clinic de fază 2 (N = 449): perioadă minimă de urmărire 64 luni pentru toți pacienții care continuau studiul

Analiza de laborator	Toți pacienții (N = 449) (%)	LMC-FC (N = 270) (%)	LMC-FA (N = 85) (%)	LMC-FB/LLA Ph+ (N = 94) (%)
<i>Parametrii hematologici</i>				
Trombocitopenie (număr de trombocite scăzut)	40	35	49	46
Neutropenie (NAN scăzut)	34	23	52	52
Leucopenie (LEU scăzut)	25	12	37	53
Anemie (Hgb scăzută)	20	8	31	46
Limfopenie	17	10	25	28
<i>Parametrii biochimici</i>				
Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale lipazei	14	14	13	14

Analiza de laborator	Toți pacienții (N = 449) (%)	LMC-FC (N = 270) (%)	LMC-FA (N = 85) (%)	LMC-FB/LLA Ph+ (N = 94) (%)
Scădere a concentrațiilor plasmaticice ale fosforului	10	10	13	9
Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale glicemiei	7	8	13	1
Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale ALAT	6	4	8	7
Scădere a concentrațiilor plasmaticice ale sodiului	5	6	6	2
Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale ASAT	4	3	5	3
Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale amilazei	4	4	4	3
Scădere a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului	2	< 1	6	2
Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului	2	2	1	3
Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline	2	2	4	2
Bilirubină	1	< 1	2	1
Scădere a concentrațiilor plasmaticice ale calciului	1	< 1	2	1
ALAT = alanin aminotransferază, NAN = număr absolut de neutrofile, ASAT = aspartat aminotransferază, Hgb = hemoglobină, LEU = număr de leucocite. * Raportate prin utilizarea criteriilor terminologice comune pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) versiunea 4.0				

Copii și adolescenți

Siguranța ponatinibului administrat în monoterapie la pacienți copii și adolescenți a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază 1/2 în regim deschis, cu un singur grup de tratament, care a inclus 61 participanți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 și < 18 ani) cu leucemii, limfoame sau tumori solide recidivante sau refractare (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță observat al ponatinibului administrat în monoterapie la pacienți copii și adolescenți a fost, în general, în concordanță cu cel observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori ai kinazei proteice, codul ATC: L01EA05

Mecanism de acțiune

Ponatinibul este un inhibitor pan BCR-ABL puternic, cu elemente structurale care includ o triplă legătură carbon-carbon, care oferă o înaltă afinitate de legare la BCR-ABL nativ și la forme mutante ale ABL kinazei.

Efecte farmacodinamice

Ponatinibul inhibă activitatea tirozin kinazei ABL și ABL-mutantei T315I cu valori ale CI_{50} de 0,4 și, respectiv, 2,0 nM. În studiile celulare, ponatinibul a reușit să depășească rezistența la imatinib, dasatinib și nilotinib, mediată prin mutații în domeniul kinazei BCR-ABL. În studiile preclinice privind mutageneza s-a determinat faptul că valoarea de 40 nM reprezintă concentrația de ponatinib suficientă pentru a inhiba viabilitatea celulelor care exprimă mutante BCR-ABL cu > 50% (incluzând T315I) și suprimă apariția clonelor mutante. Într-un test de mutageneză accelerată pe bază de celule nu s-a detectat nicio mutație BCR-ABL care ar fi putut provoca rezistență la ponatinib 40 nM.

Ponatinib a amplificat reducerea tumorală și a prelungit timpul de supraviețuire la șoarecii care aveau tumori care prezentau expresia BCR-ABL nativă sau cu mutație T315I.

La doze de 30 mg sau mai mari, concentrațiile plasmatice minime ale ponatinibului la starea de echilibru au depășit, în mod obișnuit, 21 ng/ml (40 nM). La doze de 15 mg sau mai mari, 32 din 34 pacienți (94%) au demonstrat o reducere de $\geq 50\%$ a fosforilării CRK-like (CRKL), un biomarker al inhibării BCR-ABL, în monocitele din sângele periferic.

Ponatinibul inhibă activitatea altor kinaze relevante din punct de vedere clinic, cu valori ale CI_{50} sub 20 nM și a demonstrat activitate celulară împotriva RET, FLT3 și KIT și împotriva membrilor familiilor de kinaze FGFR, PDGFR și VEGFR.

Electrofiziologie cardiacă

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

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienți cu LMC și LLA Ph+ tratați anterior cu alți inhibitori de tirozin kinază (ITK) sau care prezintă mutația T315I

Studiul PACE

Siguranța și eficacitatea Iclusig la pacienții cu LMC și LLA Ph+ care prezentau rezistență sau intoleranță la tratamentul anterior cu inhibitori ai tirozin kinazei (ITK) au fost evaluate în cadrul unui studiu cu un singur braț, deschis, internațional, multicentric. Tuturor pacienților li s-au administrat 45 mg Iclusig o dată pe zi, cu posibilitatea scăderii treptate și întreruperii dozei, urmate de reluarea

administrării dozei și reluarea creșterii treptate a dozei. Pacienții au fost repartizați la câte una din 6 cohorte în funcție de faza bolii (LMC-FC; LMC-FA; sau LMC-FB/LLA Ph+); rezistență sau intoleranță (R/I) la dasatinib sau nilotinib și prezența mutației T315I.

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

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

Criteriul de evaluare final primar de eficacitate în cazul LMC-FC a fost răspunsul citogenetic major (RCiM), care a inclus răspunsuri citogenetice complete și parțiale (RCiC și RCiP) până la 12 luni. Criteriile de evaluare finale secundare de eficacitate în cazul LMC-FC au fost răspunsul hematologic complet (RHC) și răspunsul molecular major (RMM).

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

Pentru toți pacienții, criteriile de evaluare finale secundare suplimentare privind eficacitatea au inclus: RCiM confirmat, timpul până la apariția răspunsului, durata răspunsului, supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală. De asemenea, au fost efectuate analize post-hoc de evaluare a relației dintre rezultatele pe termen mai scurt ale răspunsului citogenetic (RCiM) și molecular (RMM) și rezultatele pe termen mai lung ale SFP și SG, menținerea răspunsului (RCiM și RMM) după reducerea dozei și SFP și SG în funcție de statusul evenimentelor ocluzive arteriale.

În cadrul studiului au fost înrolați 449 pacienți, dintre care 444 au fost eligibili pentru analiză. 267 pacienți cu LMC-FC (Cohorta R/I: n = 203, Cohorta T315I: n = 64), 83 pacienți cu LMC-FA (Cohorta R/I: n = 65, Cohorta T315I: n = 18), 62 pacienți cu LMC-FB (Cohorta R/I: n = 38, Cohorta T315I: n = 24) și 32 pacienți cu LLA Ph+ (Cohorta R/I: n = 10, Cohorta T315I: n = 22). Un RCiM anterior sau un răspuns (RCiM, RMM sau RMC) mai bun la dasatinib sau nilotinib a fost obținut la numai 26% dintre pacienții cu LMC-FC iar un RHMa anterior sau un răspuns (RHMa, RCiM, RMM sau RMC) mai bun a fost obținut la numai 21% dintre pacienții cu LMC-FA și, respectiv, la 24% dintre pacienții cu LMC-FB/LLA Ph+. În Tabelul 12 de mai jos sunt descrise caracteristicile demografice la momentul inițial.

Tabelul 12 Caracteristici demografice și legate de boală pentru studiul PACE

Caracteristici ale pacienților la intrarea în studiu	Populația totală în condiții de siguranță N = 449
Vârstă	
Valoarea mediană, în ani (interval)	59 (18 - 94)
Sex, n (%)	
Masculin:	238 (53%)
Rasă, n (%)	

Caracteristici ale pacienților la intrarea în studiu	Populația totală în condiții de siguranță N = 449
Asiatică	59 (13%)
Neagră/Afro-americană	25 (6%)
Albă	352 (78%)
Alta	13 (3%)
Status de performanță ECOG, n (%)	
ECOG = 0 sau 1	414 (92%)
Istoricul bolii	
Valoarea mediană a intervalului de timp din momentul diagnosticului și până la administrarea primei doze (interval)	6,09 (0,33 – 28,47)
Rezistență la tratamentul anterior cu ITK ^a , n (%)	374 (88%)
Tratament anterior cu ITK – număr de regimuri terapeutice, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutație BCR-ABL detectată la intrarea în studiu, n (%) ^b	
Nu există	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
Comorbidități	
Hipertensiune arterială	159 (35%)
Diabet zaharat	57 (13%)
Hipercolesterolemie	100 (22%)
Antecedente de boală cardiacă ischemică	67 (15%)
^a * dintre cei 427 pacienți care au raportat tratament cu ITK anterior, cu dasatinib sau nilotinib	
^b La pacienții cu una sau mai multe mutații în domeniul kinazei BCR-ABL detectate la intrarea în studiu, au fost detectate 37 mutații unice.	

În total, 55% dintre pacienți au prezentat una sau mai multe mutații în domeniul kinazei BCR-ABL la intrarea în studiu, cele mai frecvente fiind: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) și F359V (4%). La 67% dintre pacienții cu LMC-FC în cohorta R/I nu s-au detectat mutații la intrarea în studiu.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 13, Tabelul 14 și Tabelul 15.

Tabelul 13 Eficacitatea Iclusig la pacienții cu LMC în fază cronică, cu rezistență sau intoleranță la tratament

	General (N = 267)	Rezistență sau intoleranță	
		Cohortă R/I (N = 203)	Cohortă T315I (N = 64)
Răspuns citogenetic			
Major-(RCiM) ^a			
% (Î 95%)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Complet (RCiC)			
% (Î 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Răspuns molecular major ^b			
% (Î 95%)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
^a Criteriul de evaluare final principal pentru Cohortele LMC-FC a fost RCiM, care combină atât răspunsurile citogenetice complete (celule Ph+ nedetectabile) cât si parțiale (celule Ph+ între 1% si 35%).			

^b Măsurat în sângele periferic. Definit ca $\leq 0,1\%$ din raportul BCR-ABL : ABL cu transcripție pe Scala Internațională (SI) ($\leq 0,1\%$ dintre pacienții cu BCR-ABL^{SI} trebuie să prezinte transcripția b2a2/b3a2 (p210)), în sângele periferic, măsurat prin reacția cantitativă de polimerizare în lanț a revers-transcriptazei (qRT PCR).
Data închiderii bazei de date 06 februarie 2017.

Pacienții cu LMC-FC cărora li s-a administrat anterior câțiva ITK au obținut răspunsuri citogenetice, hematologice și moleculare mai bune. Dintre pacienții cu LMC-FC tratați anterior cu unul, doi, trei sau patru ITK, 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) și, respectiv, 58% (7/12) au obținut un RCiM în timpul tratamentului cu Iclusig. Intensitatea mediană a dozei a fost 28 mg/zi sau 63% din doza de 45 mg anticipată.

Dintre pacienții cu LMC-FC fără mutații detectate la intrarea în studiu, 49% (66/136) au obținut un RCiM.

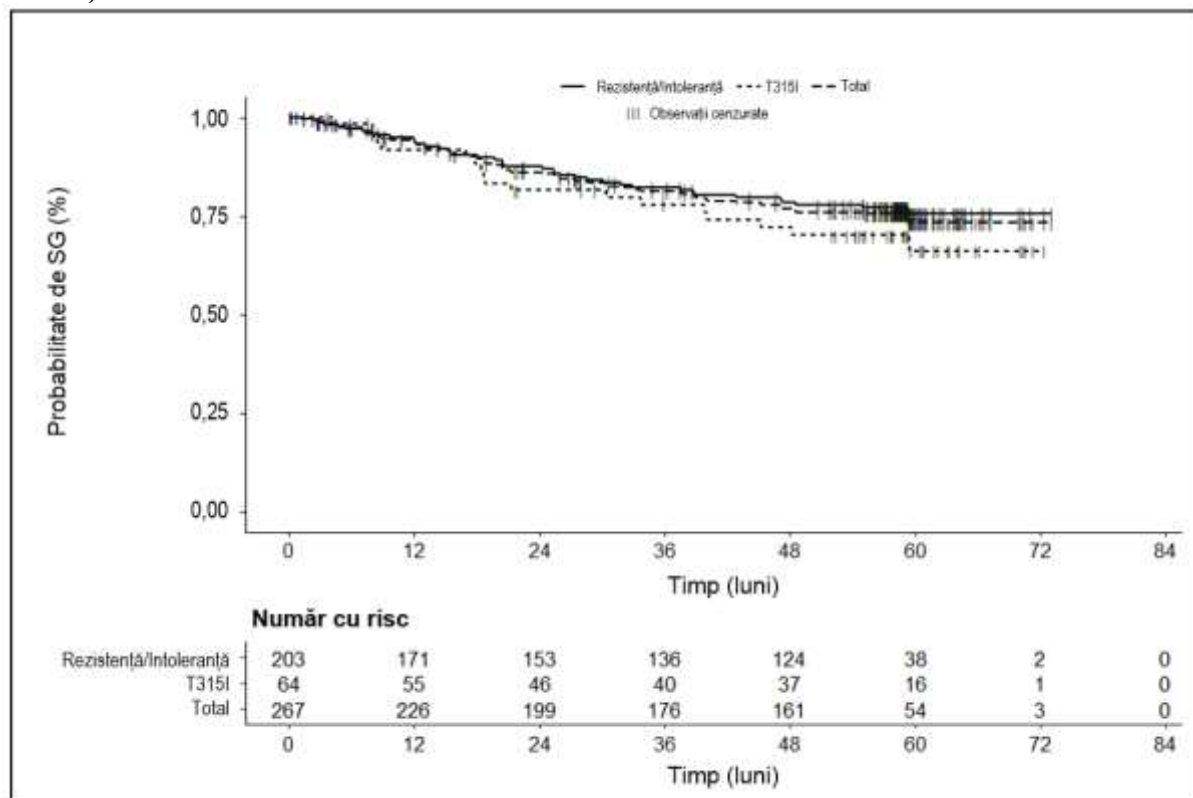
Pentru fiecare mutație BCR-ABL detectată la mai mult de un pacient cu LMC-FC la intrarea în studiu, s-a obținut un RCiM în urma tratamentului cu Iclusig.

La pacienții cu LMC-FC la care s-a obținut un RCiM, valoarea mediană a timpului până la RCiM a fost de 2,8 luni (cu limite cuprinse între 1,6 și 11,3 luni), iar la pacienții la care s-a obținut un RMM, valoarea mediană a timpului până la obținerea RMM a fost de 5,5 luni (cu limite cuprinse între 1,8 și 55,5 luni). La momentul raportării actualizate cu o perioadă minimă de urmărire de 64 luni pentru toți pacienții care continuau studiul, duratele mediane ale RCiM și RMM nu fuseseră încă atinse. Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, se preconizează că 82% (Î95%: [74%–88%]) dintre pacienții cu LMC-FC (durata mediană a tratamentului: 32,2 luni) la care s-a obținut un RCiM vor menține acest răspuns după 48 luni și 61% (Î95%: [51%- 70%]) dintre pacienții cu LMC-FC la care s-a obținut un RMM vor menține acest răspuns după 36 luni. Probabilitatea ca valorile RCiM și RMM să se mențină la toți pacienții cu LMC-FC nu s-a modificat ulterior, când analiza s-a extins la 5 ani.

Cu o perioadă minimă de urmărire de 64 luni, la 3,4% (9/267) dintre pacienții cu LMC-FC boala s-a transformat în LMC-FA sau LMC-FB.

La pacienții cu LMC-FC în mod global (N = 267), precum și la pacienții cu LMC-FC din Cohorta R/I A (N = 203) și la pacienții din Cohorta T315I B (N = 64), SG mediană nu a fost atinsă încă. Pentru grupul cu boală LMC-FC în mod global, probabilitatea de supraviețuire la 2, 3, 4 și 5 ani este estimată ca fiind 86,0%, 81,2%, 76,9%, respectiv 73,3%, după cum se ilustrează în Figura 1.

Figura 1 - Estimări Kaplan-Meier ale supraviețuirii globale la pacienții cu LMC-FC (Populația tratată)



Pacienții cu LMC-FC care au obținut un răspuns RCiM sau RMM în primul an de tratament au prezentat rate de supraviețuire fără progresia bolii (SFP) și supraviețuire globală (SG) semnificativ îmbunătățite din punct de vedere statistic comparativ cu pacienții care nu au atins obiectivele de tratament. Un RCiM la reperul de 3 luni s-a corelat puternic și semnificativ din punct de vedere statistic cu SFP și SG ($p < 0,0001$, respectiv $p = 0,0006$). Semnificația statistică a fost atinsă prin corelarea SFP și a SG cu RCiM la reperul de 12 luni ($p < 0,0001$, respectiv $p = 0,0012$).

Tabelul 14 Eficacitatea Iclusig la pacienții cu LMC în fază avansată, cu rezistență sau intoleranță

	LMC în fază accelerată			LMC în fază blastică		
	General (N = 83)	Rezistență sau intoleranță		General (N = 62)	Rezistență sau intoleranță	
		Cohortă R/I (N = 65)	Cohortă T315I (N = 18)		Cohortă R/I (N = 38)	Cohortă T315I (N = 24)
Rata răspunsului hematologic						
Major ^a (RHMa) % (Î95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Complet ^b (RHC) % (Î95%)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Răspuns citogenetic major^c % (Î95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a Criteriul de evaluare final principal pentru cohortele LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ a fost RHMa, care asociază răspunsul hematologic complet și absența dovezilor de leucemie. ^b RHC: LEU ≤ LSSVN, NAN ≥ 1 000/mm ³ , trombocite ≥ 100 000/mm ³ , absența de blaști sau promielocite în sângele periferic, blaști în măduva osoasă ≤ 5%, < 5% mielocite și metamielocite în sângele periferic, bazofile < 5% în sângele periferic, fără implicare extramedulară (incluzând absența hepatomegaliei sau splenomegaliei). ^c RCiM asociază atât răspunsurile citogenetice complete (absența celulelor detectabile Ph+) cât și parțiale (celule Ph+ în proporție de 1% - 35%). Data închiderii bazei de date 06 februarie 2017						

Intensitatea mediană a dozei a fost 32 mg/zi la pacienții cu LMC-FA.

Tabelul 15 Eficacitatea Iclusig la pacienții cu LLA Ph+, cu rezistență sau intoleranță

	General (N = 32)	Rezistență sau intoleranță	
		Cohortă R/I (N = 10)	Cohortă T315I (N = 22)
Rata răspunsului hematologic			
Major ^a (RHMa) % (Î95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Complet ^b (RHC) % (Î95%)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Răspuns citogenetic major^c % (Î95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a Criteriul de evaluare final principal pentru cohortele LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ a fost RHMa, care asociază răspunsul hematologic complet și absența dovezilor de leucemie. ^b RHC: LEU ≤ LSSVN, NAN ≥ 1 000/mm ³ , trombocite ≥ 100 000/mm ³ , absența de blaști sau promielocite în sângele periferic, blaști în măduva osoasă ≤ 5%, < 5% mielocite și metamielocite în sângele periferic, bazofile < 5% în sângele periferic, fără implicare extramedulară (incluzând absența hepatomegaliei sau splenomegaliei). ^c RCiM asociază atât răspunsurile citogenetice complete (absența celulelor detectabile Ph+) cât și parțiale (celule Ph+ în proporție de 1% - 35%). Data închiderii bazei de date 06 februarie 2017			

Intensitatea mediană a dozei a fost 44 mg/zi la pacienții cu LMC-FB/LLA Ph+.

În cazul pacienților cu LMC-FA, LMC-FB și LLA Ph+ la care s-a obținut un RHMa, durata mediană a timpului până la obținerea RHMa a fost de 0,7 luni (cu limite cuprinse între 0,4 și 5,8 luni), 1,0 luni (cu limite cuprinse între 0,4 și 3,7 luni) și, respectiv, 0,7 luni (cu limite cuprinse între 0,4 și 5,5 luni). La momentul raportării actualizate cu o perioadă minimă de urmărire de 64 de luni pentru toți pacienții care continuau studiul, durata mediană a RHMa pentru pacienții cu LMC-FA (durata mediană a tratamentului: 19,4 luni), LMC-FB (durata mediană a tratamentului: 2,9 luni) și LLA Ph+ (durata mediană a tratamentului: 2,7 luni) a fost estimată ca fiind de 12,9 luni (cu limite cuprinse între 1,2 și 68,4 luni), 6,0 luni (cu limite cuprinse între 1,8 și 59,6 luni) și, respectiv, de 3,2 luni (cu limite cuprinse între 1,8 și 12,8 luni).

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

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

Reducerea dozei la pacienții cu LMC-FC

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

Cu o perioadă minimă de urmărire de 48 luni și aproximativ 2 ani după recomandarea de reducere prospectivă a dozei, 110 pacienți cu LMC-FC au continuat studiul. Majoritatea acestor pacienți care au continuat studiul (82/110 pacienți; 75%) au raportat că ultima doză primită a fost de 15 mg, în timp ce 24/110 pacienți (22%) primeau 30 mg, iar 4/110 (4%) primeau 45 mg. La momentul inițierii închiderii studiului (perioadă minimă de urmărire 64 luni și mai mult de 3 ani de la recomandarea de reducere prospectivă a dozei), 99 pacienți cu LMC-FC au continuat studiul, iar 77 (78%) dintre acești pacienți au primit 15 mg ca ultima doză din studiu.

Siguranța

În studiul de fază 2 PACE, 86 de pacienți cu LMC-FC au obținut un RCiM la o doză de 45 mg, 45 de pacienți cu LMC-FC au obținut un RCiM după reducerea dozei la 30 mg, în general pentru reacții adverse.

Evenimentele de ocluzie vasculară s-au produs la 44 din acești 131 de pacienți. Cele mai multe dintre aceste evenimente s-au produs la doza la care pacientul a obținut un RCiM; după reducerea dozei s-au produs mai puține evenimente.

Tabelul 16 Primele evenimente adverse de ocluzie vasculară la pacienții cu LMC-FC care au obținut RCiM la 45 mg sau 30 mg (date extrase la 7 aprilie 2014)

	Doza cea mai recentă la debutul primului eveniment de ocluzie vasculară		
	45 mg	30 mg	15 mg
RCiM obținut la 45 mg (N = 86)	19	6	0
RCiM obținut la 30 mg (N = 45)	1	13	5

Timpul mediu până la apariția primelor evenimente ocluzive cardiovasculare, cerebrovasculare și arteriale periferice a fost de 351, 611 și respectiv 605 zile. După efectuarea ajustării pentru expunere, incidența primelor evenimente arteriale de tip ocluziv a fost cea mai mare în primii doi ani de urmărire și a scăzut odată cu reducerea valorii dozei zilnice (următoarea recomandare de reducere prospectivă a dozei). În afara de doză, pot exista și alți factori care contribuie la acest risc de ocluzie arterială.

Eficacitatea

Sunt disponibile date din studiul de fază 2 PACE pentru menținerea răspunsului (RCiM și RMM) la toți pacienții cu LMC-FC cărora le-a fost redusă doza din orice motiv. Tabelul 17 prezintă aceste date pentru pacienții care au obținut RCiM și RMM la 45 mg; sunt disponibile date similare pentru pacienții care au obținut RCiM și RMM la 30 mg.

Majoritatea pacienților cărora le-a fost redusă doza au menținut răspunsul (RCiM și RMM) pe durata perioadei de urmărire disponibilă în prezent. O parte dintre pacienți nu au urmat nicio reducere a dozei, pe baza unei evaluări beneficiu-risc individuale.

Tabelul 17 Menținerea răspunsului la pacienții cu LMC-FC care au obținut un RCiM sau RMM la doza de 45 mg (date extrase la 6 februarie 2017)

	RCiM obținut la 45 mg (N = 86)		RMM obținut la 45 mg (N = 63)	
	Numărul pacienților	RCiM menținut	Numărul pacienților	RMM menținut
Fără reducerea dozei	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Reducerea dozei numai până la 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 luni reducere până la 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 luni reducere până la 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 luni reducere până la 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18 luni reducere până la 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 luni reducere până la 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 luni reducere până la 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Orice reducere a dozei până la 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 luni reducere până la 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 luni reducere până la 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12 luni reducere până la 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18 luni reducere până la 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ 24 luni reducere până la 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 luni reducere până la 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

Activitatea antileucemică a Iclusig a fost de asemenea evaluată într-un studiu de fază 1 cu creșterea treptată a dozei, în care au fost incluși 65 pacienți cu LMC și LLA Ph+; studiul este finalizat. Dintre cei 43 pacienți cu LMC-FC, 31 pacienți cu LMC-FC au obținut un RCiM cu o durată mediană a perioadei de urmărire de 55,5 luni (cu limite cuprinse între 1,7 și 91,4 luni). În momentul raportării, 25 pacienți cu LMC-FC prezentau un RCiM (durata mediană a RCiM nu a fost atinsă).

Studiul de fază 2 OPTIC randomizat, în regim deschis

Siguranța și eficacitatea Iclusig au fost evaluate în studiul de fază 2 OPTIC, un studiu de optimizare a dozei. Pacienții eligibili aveau LMC-FC, iar boala acestora era considerată rezistentă la cel puțin 2 inhibitori de kinază administrați anteriori sau prezentau o mutație T315I. Rezistența în LMC-FC în timpul tratamentului anterior cu un inhibitor de kinază a fost definită fie prin neatingerea unui răspuns hematologic complet (până la 3 luni), fie printr-un răspuns citogenetic minor (până la 6 luni), fie printr-un răspuns citogenetic major (până la 12 luni), fie prin apariția unei noi mutații în domeniul kinazei BCR-ABL1 sau al unei noi evoluții clonale. Era necesar ca pacienții să aibă > 1%

BCR-ABL1^{IS} (prin reacție de polimerizare în lanț în timp real) la includerea în studiu. Pacienților li s-a administrat oral una dintre cele trei doze inițiale: 45 mg o dată pe zi, 30 mg o dată pe zi sau 15 mg o dată pe zi. Pacienților cărora li s-a administrat o doză inițială de 45 mg sau 30 mg li s-a redus obligatoriu doza la 15 mg o dată pe zi în momentul în care au atins ≤ 1% BCR-ABL1^{IS}. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de un răspuns molecular bazat pe atingerea ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} la 12 luni. Toți pacienții au atins reperul temporal la 12 luni (criteriul final principal) până la data limită de închidere a bazei de date pentru analiza principală. Durata mediană a urmăririi pentru cohorta tratată cu doza de 45 mg (N = 94) a fost de 77,9 luni (ÎI 95%: 72,4; 84,0). În continuare sunt descrise numai rezultatele de eficacitate pentru doza inițială recomandată de 45 mg. Iclusig a fost administrat la un număr total de 282 pacienți: la 94 s-a administrat o doză inițială de 45 mg, la 94 s-a administrat o doză inițială de 30 mg, iar la 94 s-a administrat o doză inițială de 15 mg. Caracteristicile demografice la momentul inițial sunt descrise în Tabelul 18 pentru pacienții cărora li s-a administrat o doză inițială de 45 mg.

Tabelul 18 Caracteristici demografice și ale bolii pentru studiul OPTIC

<u>Caracteristicile pacientului la includerea în studiu</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Vârsta	
Mediană ani (interval)	46 (19-81)
Sex, n (%)	
Masculin	50 (53%)
Rasă, n (%)	
Caucasiană	73 (78%)
Asiatică	16 (17%)
Alta/necunoscută	4 (4%)
Negroidă sau afro-americană	1 (1%)
Indice de performanță ECOG, n (%)	
ECOG 0 sau 1	93 (99%)
Istoricul bolii	
Timp median de la diagnostic până la prima doză, ani (interval)	5,5 (1-21)
Rezistent la inhibitor de kinază administrat anterior, n (%)	92 (98%)
Prezența uneia sau mai multor mutații în domeniul kinazei BCR-ABL, n (%)	41 (44%)
Număr de inhibitori de kinază administrați anterior, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
Mutație T315I la momentul inițial	25 (27%)
Comorbidități	
Hipertensiune arterială	29 (31%)
Diabet zaharat	5 (5%)
Hipercolesterolemie	3 (3%)
Antecedente de boală cardiacă ischemică	3 (3%)

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în rezumat în Tabelul 19.

Criteriul final principal a fost îndeplinit la pacienții cărora li s-a administrat o doză inițială de 45 mg.

În mod global, 44% dintre pacienți prezentau una sau mai multe mutații în domeniul kinazei BCR-ABL la includerea în studiu, cea mai frecventă fiind T315I (27%). Analiza de subgrup pe baza statusului mutației T315I la momentul inițial a evidențiat rate similare $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS} la 2 luni la pacienții cu și fără T315I (vezi Tabelul 19 de mai jos). Nu au fost detectate mutații la includerea în studiu pentru 54% dintre pacienții cărora li s-a administrat doza inițială de 45 mg.

Cu o durată mediană a urmăririi de 6,5 ani în rândul pacienților cu LMC-FC, proporția pacienților care au prezentat o transformare a bolii în LMC-FA sau LMC-FB a fost de 11,7%, respectiv 3,2%.

Tabelul 19 Rezultate de eficacitate la pacienții cu LMC-FC cărora li s-a administrat Iclusig în doză inițială de 45 mg în studiul de fază 2 OPTIC

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)^(a)
Răspuns molecular la 12 luni^(b)	
Rata $\leq 1\%$ BCR ABL ^{IS} globală % (n/N) (Î 98,3%) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Pacienți cu mutație T315I % (n/N) (Î 95%)	44% (11/25) (24%, 65%)
Pacienți fără mutație T315I % (n/N) (Î 95%)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Răspuns citogenetic la 12 luni	
Major (RCiM) ^(e) % (n/N) (Î 95%)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
Pacienți cu mutație T315I % (n/N) (Î 95%)	52% (13/25) (31%, 72%)
Pacienți fără mutație T315I % (n/N) (Î 95%)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

(a) Populația IT (N = 93) definită ca pacienții care au prezentat transcripții b2a2/b3a2 BCR ABL1.

(b) Criteriul final principal a fost reprezentat de rata $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS} la 12 luni. Definită ca un raport $\leq 1\%$ al transcripțiilor BCR ABL la ABL pe Scala Internațională (SI) (adică $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}; pacienții trebuie să aibă transcripția b2a2/b3a2 (p210)) în sângele periferic, determinată prin reacție de polimerizare în lanț cu revers-transcriptază cantitativă (qRT PCR).

(c) Î 98,3% se calculează utilizând metoda exactă binomială (Clopper-Pearson).

(d) Dintre cei 93 pacienți, la doi pacienți nu s-a efectuat o evaluare a mutației la momentul inițial, iar aceștia au fost excluși din răspunsul în funcție de analiza mutației.

(e) Criteriul final secundar a fost reprezentat de RCiM până la 12 luni, care combină răspunsurile citogenetice, atât complete (fără celule Ph+ detectabile), cât și parțiale (1%-35% celule Ph+ în cel puțin 20 metafaze).

(f) Analiza se bazează pe populația citogenetică IT (N = 91), definită ca pacienții care au avut o evaluare citogenetică la momentul inițial, cu cel puțin 20 metafaze examinate. Un pacient care a avut un răspuns citogenetic complet la momentul inițial a fost exclus din analiză.

(g) Dintre cei 91 pacienți, un pacient nu a avut o evaluare a mutației la momentul inițial și a fost exclus din răspunsul în funcție de analiza mutației.

Criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au inclus răspunsul citogenetic complet (RCiC) la 12 luni, răspunsul molecular major (RMM) la 12 și la 24 luni, răspunsul hematologic complet la 3 luni, timpul până la răspuns, durata răspunsului, menținerea răspunsului, supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și supraviețuirea globală (SG). Evaluarea suplimentară a inclus ratele de răspuns molecular la fiecare vizită a pacientului la intervale de 3 luni timp de 36 luni, pe baza atingerii $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}.

- La 12 luni, 34% (32/93), respectiv 17% (16/93) dintre pacienți au atins RCiC, respectiv RMM. La 24 luni, 34% (18/75) dintre pacienți au atins RMM. Durata mediană a RMM nu a fost atinsă încă.

- Durata mediană a tratamentului cu ponatinib a fost 31 luni.
- Dintre cei 45 pacienți cărora li s-a redus doza de la 45 mg la 15 mg după ce au atins $\leq 1\%$ BCR-ABL^{1S}, 25 pacienți (55,6%) și-au menținut răspunsul la doza redusă timp de cel puțin un an. Dintre acești 25 pacienți, 16 pacienți (64%) au menținut răspunsul la doza de 15 mg timp de peste 60 luni. Durata mediană a răspunsului (RM2) nu a fost atinsă. Probabilitatea de menținere a RM2 la 60 luni a fost 68,8% (Î 95% 53,9; 79,8).
- Rata de răspuns molecular ($\leq 1\%$ BCR-ABL^{1S}) la 60 luni a fost de 64,0% (Î 95% 42,5; 82,0) la pacienții cu mutație T315I și de 59,1% (Î 95% 46,3; 71,0) la pacienții fără mutație T315I.
- Ratele de răspuns molecular ($\leq 1\%$ BCR-ABL^{1S}) la 12 luni au fost mai mici la pacienții cărora li s-au administrat anterior ≤ 2 tratamente cu ITK comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat anterior ≥ 3 ITK (40% față de 48%).

Pacienți cu LLA Ph+ nou diagnosticată

Studiul PhALLCON

Eficacitatea Iclusig în asociere cu chimioterapie de intensitate redusă, urmată de tratament continuat cu Iclusig în monoterapie, a fost evaluată în PhALLCON, un studiu multicentric randomizat, controlat activ, în regim deschis.

Pacienții eligibili aveau LLA Ph+ nou diagnosticată. Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârsta la momentul tratamentului de inducție (de la 18 până la < 45 ani; de la ≥ 45 până la < 60 ani; și ≥ 60 ani). Pacienții au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra fie Iclusig 30 mg pe cale orală o dată pe zi, fie imatinib 600 mg pe cale orală o dată pe zi în asociere cu 20 cicluri de schemă chimioterapică, urmată de Iclusig sau imatinib în monoterapie. Doza de Iclusig a fost redusă la 15 mg o dată pe zi după finalizarea fazei de inducție și obținerea RC BMR negativ. Dacă un pacient nu mai prezenta răspuns BMR negativ în orice moment după o reducere a dozei la 15 mg pe baza răspunsului, a fost permisă repetarea creșterii dozei la 30 mg o dată pe zi. Numai pacienții care au obținut RC sau remisie completă incompletă (RCi) cu răspuns BMR negativ la finalul inducției au putut continua tratamentul de studiu, la latitudinea investigatorului.

Fazele studiului și schemele de tratament

- Faza de inducție: pacienților li s-a administrat Iclusig în doza inițială de 30 mg administrată oral o dată pe zi sau imatinib în doza inițială de 600 mg administrată oral o dată pe zi timp de trei cicluri de 28 zile; administrarea a avut loc din Ziua 1 până în Ziua 28 a ciclurilor 1-3 din schema de tratament în asociere cu:
 - Vincristină: 1,4 mg/m², i.v., Zilele 1 și 14; limitată la 2 mg și
 - Dexametazonă: pacienților cu vârsta < 60 ani li s-a administrat pe cale orală doza de 40 mg în Zilele 1-4 și în Zilele 11-14. Pacienților cu vârsta ≥ 60 ani: 20 mg, pe cale orală, în Zilele 1-4 și în Zilele 11-14.
- Faza de consolidare (alternativ metotrexat și citarabină): pacienților li s-a administrat Iclusig începând cu ultima doză din faza de inducție timp de șase cicluri de 28 zile; doză modificată pe baza rezultatelor RC BMR negative sau imatinib începând cu ultima doză din faza de inducție; administrat din Ziua 1 până în Ziua 28 a ciclurilor 4-9 din schema de tratament în asociere cu:
 - Metotrexat: pacienților cu vârsta < 60 ani li s-a administrat în Ziua 1 o perfuzie i.v. de 24 ore în doză de 1 000 mg/m². Pacienților cu vârsta ≥ 60 ani li s-a administrat în Ziua 1 o perfuzie i.v. de 24 ore în doză de 250 mg/m². Urgență: acid folinic. Ciclurile de studiu 4, 6 și 8.
 - Citarabină: pacienților cu vârsta < 60 ani li s-au administrat în Zilele 1, 3 și 5 perfuzii i.v. de 2 ore, o dată la 12 ore, în doză de 1 000 mg/m². Pacienților cu vârsta ≥ 60 ani li s-au administrat în Zilele 1, 3 și 5 perfuzii i.v. de 2 ore, o dată la 12 ore, în doză de 250 mg/m². Ciclurile de studiu 5, 7 și 9.
- Faza de întreținere: pacienților li s-a administrat Iclusig începând cu ultima doză din faza de consolidare timp de 11 cicluri de 28 zile; doză modificată pe baza rezultatelor RC BMR negative sau imatinib începând cu ultima doză din faza de consolidare; administrat din Ziua 1 până în Ziua 28 a ciclurilor 10-20 din schema de tratament în asociere cu:
 - Vincristină: 1,4 mg/m², administrată prin injecție i.v. în decurs de 1 minut în Ziua 1 a fiecărui ciclu din faza de întreținere, 1 injecție/lună; limitată la 2 mg și

- Prednison: pacienți cu vârsta < 60 ani: 200 mg/zi, pe cale orală, în Zilele 1-5. Pacienți cu vârsta ≥ 60 până la 69 ani: 100 mg/zi, pe cale orală, în Zilele 1-5. Pacienți cu vârsta ≥ 70 ani: 50 mg/zi, pe cale orală, în Zilele 1-5.

După 20 cicluri de Iclusig sau imatinib în asociere cu chimioterapie, pacienților li s-a administrat în continuare Iclusig (21%) sau imatinib (9%) în monoterapie până la recidivă de la remisie completă (RC), boală progresivă (BP), continuare cu HSCT, continuare cu tratament alternativ sau toxicitate inacceptabilă. Caracteristicile demografice ale populației randomizate la momentul inițial sunt descrise în Tabelul 20.

Tabelul 20 Caracteristici demografice și asociate bolii în studiul PhALLCON

Caracteristici ale pacienților la includere	Iclusig 30 mg → 15 mg cu chimioterapie (N = 164)	Imatinib 600 mg cu chimioterapie (N = 81)
Vârsta (ani)		
Mediană, ani (interval)	54 (19-82)	52 (19-75)
Categoria de vârstă^(a), n (%)		
De la 18 la < 45 ani	58 (35%)	29 (36%)
De la 45 la < 60 ani	45 (27%)	22 (27%)
≥ 60 ani	61 (37%)	30 (37%)
Sex, n (%)		
Femei	90 (55%)	43 (53%)
Rasă, n (%)		
Caucasiană	104 (63%)	62 (77%)
Neraportată	28 (17%)	2 (3%)
Asiatică	20 (12%)	11 (14%)
Negroidă sau afro-americană	9 (5%)	4 (5%)
Indice de performanță ECOG, n (%)		
0	72 (44%)	33 (41%)
1	85 (52%)	43 (53%)
2	7 (4%)	5 (6%)
Istoricul bolii		
Prezența BCR-ABL1, variantele dominante p190 sau p210, n (%)	154 (94%)	78 (96%)
Fără boală extramedulară, n (%)	154 (94%)	78 (96%)
Mediană, număr de leucocite ^(b) (interval)	4,37 (0,4-197)	3,21 (0,2-81)
Mediană, blaști leucemici în măduva osoasă (%)	80%	75%
Comorbidități, n (%)		
Hipertensiune arterială	58 (35%)	30 (37%)
Diabet zaharat	39 (24%)	24 (30%)
Dislipidemie	29 (18%)	23 (28%)

^(a) Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă (de la 18 la < 45 ani; de la ≥ 45 până la < 60 ani; și ≥ 60 ani)

^(b) Număr de leucocite pe baza 10⁹/l

Valoarea principală a rezultatului de eficacitate a fost reprezentată de RC BMR negativ la finalul inducției. Răspunsul BMR negativ a fost definit ca ≤ 0,01% BCR-ABL1, valoare determinată prin teste la laboratorul central. Statusul RC a fost definit prin prezența a < 5% blaști în măduva osoasă și absența bolii extramedulare cu recuperare hematologică timp de cel puțin 4 săptămâni, conform evaluării efectuate de investigator.

Populația de pacienți pentru analiza RC BMR negativ și a răspunsului molecular a inclus 232 pacienți randomizați care la momentul inițial prezentau BCR-ABL1 varianta dominantă p190 sau p210, determinată prin teste la laboratorul central (154 pacienți în grupul de tratament cu Iclusig și 78 în grupul de tratament cu imatinib).

Valoarea principală a rezultatului secundar de eficacitate, care a constat în supraviețuirea fără evenimente (SFE), a fost definită ca timpul de la randomizare până la prima apariție a oricăruia dintre

următoarele evenimente: neobținerea RC până la finalul inducției, recidivă din RC sau deces de orice etiologie. Populația de pacienți pentru SFE s-a bazat pe 245 pacienți randomizați din populația IT cu 164 pacienți randomizați în grupul de tratament cu Iclusig (incluzând 1 pacient care a decedat din cauza bolii COVID înainte de a i se administra prima doză) și 81 pacienți randomizați în grupul de tratament cu imatinib, dacă nu s-a specificat altfel.

Rata globală a HSCT a fost 34% (56/164) în grupul de tratament cu Iclusig față de 48% (39/81) în grupul de tratament cu imatinib.

Durata mediană a monitorizării pentru supraviețuirea globală a fost 20,43 luni (Î 95%: 18,39; 23,93) în grupul de tratament cu Iclusig și 18,14 luni (Î 95%: 13,86; 24,25) în grupul de tratament cu imatinib.

Studiul a demonstrat o rată de RC BMR negativ semnificativ mai crescută, din punct de vedere statistic, la finalul inducției, la pacienții randomizați în grupul de tratament cu Iclusig comparativ cu grupul de tratament cu imatinib.

La data limită de închidere a bazei de date, rezultatele asociate valorii SFE a principalului rezultat secundar de eficacitate nu erau mature, existând 33,5% dintre evenimentele necesare pentru analiza finală (34/164 evenimente în grupul de tratament cu Iclusig și 24/81 evenimente în grupul de tratament cu imatinib).

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în rezumat în Tabelul 21.

Tabelul 21 Rezultate de eficacitate la pacienții cu LLA Ph+ în studiul PhALLCON^(a)

	Iclusig 30 mg → 15 mg cu chimioterapie (N = 154)	Imatinib 600 mg cu chimioterapie (N = 78)
RC BMR negativ^(b) la finalul inducției		
Obținut la finalul inducției % (n/N)	34,4% (53/154)	16,7% (13/78)
Diferență de risc (Î 95%) ^(c)	0,18 (0,06; 0,29)	
Valoarea p ^(d)	0,0021	
Risc relativ (Î 95%) ^(e)	2,06 (1,19; 3,56)	

BMR: boală minimă reziduală; RC: răspuns complet; RM: răspuns molecular; BCR-ABL1: regiunea cluster breakpoint - Abelson.

^(a) Pe baza a 232 pacienți randomizați care prezentau BCR-ABL1 varianta dominantă p190 sau p210, stabilită prin teste la laboratorul central efectuate la momentul inițial.

^(b) Rata de RC BMR negativ se definește ca proporția de pacienți care au obținut RC BMR negativ ($\leq 0,01\%$ BCR-ABL1/ABL1 sau transcripții BCR-ABL1 nedetectabile în ADNc cu $\geq 10\,000$ transcripții ABL1 și care îndeplinesc criteriile pentru RC).

^(c) Diferență și Î 95%: risc ajustat ICLUSIG – risc ajustat imatinib și Î 95% respectiv.

^(d) Valoarea p se bazează pe testul chi pătrat Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), cu stratificare în funcție de straturile de randomizare (vârstă): de la 18 la < 45 ani, de la ≥ 45 la < 60 ani și ≥ 60 ani

^(e) Risc relativ ajustat și Î 95% respectiv pe baza metodei CMH, definită în Nota de subsol [d].

Copii și adolescenți

LMC-FC

Un studiu de fază 1/2 în regim deschis, cu un singur grup de tratament (Studiul 102) efectuat la copii și adolescenți a evaluat tolerabilitatea, siguranța, farmacocinetica/farmacodinamica și eficacitatea ponatinibului administrat oral la 61 participanți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 și < 18 ani) cu leucemii, limfoame sau tumori solide recidivante sau refractare, cu o cohortă de extensie cu LMC-FC.

În total, s-a administrat tratament cu ponatinib la 10 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani cu LMC-FC care prezentau rezistență sau intoleranță la cel puțin 1 terapie anterioară cu ITK țintită la BCR-ABL sau care prezentau mutația T315I în domeniul kinazei.

La participanții cu LMC-FC, expunerea mediană la ponatinib a fost de 533 zile (interval: 72, 1 100), iar doza medie zilnică mediană a fost de 40,59 mg.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității pentru participanții cu LMC-FC l-a constituit RCiM până la 12 luni, evaluat prin citogenetică convențională sau FISH. Criteriile finale secundare le-au constituit RHC la 6 luni, RCiC la 12 luni, răspunsul molecular major (RMM) la 12 luni, timpul până la răspuns (TPR), durata răspunsului (DR), SFP și SG.

Tuturor participanților (100%) cu LMC-FC li s-a administrat tratament cu ITK BCR-ABL.

La participanții respectivi, rata de răspuns citogenetic major (RCiM) până la 12 luni a fost 90,0%. Răspunsul hematologic complet (RHC) la 6 luni a fost 90%. Timpul median până la RCi a fost 1 lună și până la RM 2,83 luni. Profilul de eficacitate și siguranță clinică al ponatinibului la copii și adolescenți cu LMC-FC a fost în concordanță cu profilul observat la pacienții adulți cu LMC-FC.

LLA Ph+

Un studiu multicentric de fază 1/2 în regim deschis, cu un singur grup de tratament (Studiul 1501) efectuat la 11 participanți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani a evaluat siguranța, tolerabilitatea, farmacocinetica și eficacitatea ponatinibului administrat în asociere cu chimioterapie cu mai multe substanțe active pentru tratamentul LLA Ph+ la copii și adolescenți cu LLA Ph+, LAFM Ph+ sau LLA Ph-like care au prezentat recidivă sau rezistență sau intoleranță la cel puțin 1 terapie anterioară cu ITK BCR-ABL, sau cu LLA Ph+ cu mutația T315I.

Studiul efectuat la participanți copii și adolescenți cu LLA Ph+ R/R tratați cu ponatinib în asociere cu o schemă de chimioterapie de inducție intensivă, cu 4 substanțe active (PEG-asparaginază, daunorubicină, dexametazonă și vincristină) a demonstrat că asocierea de ponatinib o dată pe zi cu o schemă de chimioterapie intensivă, cu 4 substanțe active nu este tolerată la acești pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

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

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

Eliminare

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Datele *in vitro* nu au arătat nicio diferență în ceea ce privește legarea de proteinele plasmatice în probele de plasmă provenite de la subiecți sănătoși și de la subiecți cu insuficiență hepatică (ușoară, moderată și severă). Nu s-au observat diferențe majore în FC ponatinibului la pacienți care au prezentat diverse grade de insuficiență hepatică, comparativ cu voluntarii sănătoși cu funcție hepatică normală. Nu este necesară o reducere a dozei inițiale de Iclusig la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Se recomandă prudență în cazul administrării Iclusig la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Iclusig nu a fost studiat la doze de peste 30 mg la pacienții cu insuficiență hepatică (clasele Child-Pugh A, B și C).

Factorii intrinseci care influențează farmacocinetica ponatinibului

Nu s-au efectuat studii specifice pentru a evalua efectele sexului, vârstei, rasei și greutateii corporale asupra farmacocineticii ponatinibului. O analiză de farmacocinetică populațională integrată, efectuată pentru ponatinib, sugerează că vârsta poate prognoza variabilitatea clearance-ului oral aparent (CL/F) al ponatinibului. Sexul, rasa și greutatea corporală nu sunt factori predictivi care să explice variabilitatea interindividuală a farmacocineticii ponatinibului.

Copii și adolescenți

După administrarea de ponatinib la 61 pacienți copii și adolescenți cu utilizarea unei abordări în funcție de greutatea corporală, o dată pe zi, s-a constatat că expunerea la ponatinib la starea de echilibru este comparabilă cu cea observată la pacienții adulți tratați cu 45 mg o dată pe zi. Expunerea farmacocinetică la ponatinib după mai multe doze a părut a fi comparabilă la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și < 12 ani și la cei cu vârsta cuprinsă între ≥ 12 ani și < 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

În cadrul unui studiu privind fertilitatea efectuat la masculi și femele de șobolan, parametrii de fertilitate ai femelelor s-au redus la valori ale dozelor similare expunerilor clinice la om. S-au raportat dovezi de avorturi pre- și post-implantare la femelele de șobolan și, prin urmare, este posibil ca ponatinibul să afecteze fertilitatea feminină. Nu au existat efecte asupra parametrilor de fertilitate ai masculilor de șobolan. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor constatări în ceea ce privește fertilitatea umană.

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

În cadrul unui studiu privind carcinogenitatea, cu durată de doi ani, efectuat la masculi și femele de șobolan, administrarea orală de ponatinib în doză de 0,05, 0,1 și 0,2 mg/kg și zi la masculi și în doză de 0,2 și 0,4 mg/kg și zi la femele nu a determinat apariția de efecte tumorigene. Administrarea dozei de 0,8 mg/kg și zi la femele a condus la o valoare a expunerii plasmatice în general mai redusă decât cea a expunerii la om sau echivalent cu aceasta, într-un interval de doze de la 15 mg la 45 mg pe zi. La doza respectivă s-a observat o incidență crescută, semnificativă din punct de vedere statistic, a carcinomului scuamocelular al clitorisului. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei constatări la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Amidon glicolat de sodiu

Siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Talc

Macrogol

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
Flaconul conține un recipient sigilat cu desicant sită moleculară. A se ține recipientul în flacon.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Iclusig 15 mg comprimate filmate

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu dopuri cu filet, care conțin 30, 60 sau 180 comprimate filmate, împreună cu un recipient din plastic cu desicant sită moleculară.

Iclusig 30 mg comprimate filmate

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

Iclusig 45 mg comprimate filmate

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Iclusig 15 mg comprimate filmate

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg comprimate filmate

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg comprimate filmate

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 1 iulie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 februarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2026

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.