

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 (comprimate).

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 tratamentul pacienților adulți cu:

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

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

Vezi pct. 4.2 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

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

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

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

Riscul 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 citogenetic major, 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.

Abordarea terapeutică a efectelor toxice

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

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

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

Mielosupresie

În Tabelul 1 sunt rezumate modificările dozei în cazul neutropeniei (NAN* < 1,0 x 10⁹/l) și trombocitopeniei (număr de trombocite < 50 x 10⁹/l) care nu sunt legate de leucemie.

Tabelul 1 Modificări ale dozei în cazul mielosupresiei

NAN* < 1,0 x 10 ⁹ /l sau trombocite < 50 x 10 ⁹ /l	Prima apariție: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul cu Iclusig 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: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul cu Iclusig 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: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul cu Iclusig 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	

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 2.

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

Pancreatită de gradul 2 și/sau creșteri asimptomatice ale valorilor plasmatice ale lipazei/amilazei	Tratamentul cu Iclusig trebuie continuat cu aceeași doză
Numai creșterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori LSSVN*)	Apariție la doza de 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt și reluat cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 1,5 x LSSVN) Apariție la doza de 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt și reluat cu doza de 15 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 1,5 x LSSVN) Apariție la doza de 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Trebuie luată în considerare oprirea administrării Iclusig
Pancreatită de gradul 3	Apariție la doza de 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt și reluat cu doza de 30 mg după recuperare la < Gradul 2 Apariție la doza de 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt și reluat cu doza de 15 mg după recuperare la < Gradul 2 Apariție la doza de 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Trebuie luată în considerare oprirea administrării Iclusig
Pancreatită de gradul 4	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 3.

Tabelul 3 Modificări ale dozei recomandate pentru toxicitate hepatică

<p>Creștere a transaminazelor hepatice $> 3 \times \text{LSVN}^*$</p> <p>Toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă (mai mult de 7 zile)</p> <p>Toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare</p>	<p>Apariție la doza de 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt și funcția hepatică trebuie monitorizată • Tratamentul cu Iclusig trebuie reluat cu doza de 30 mg după recuperare la \leq Gradul 1 ($< 3 \times \text{LSVN}$) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului <p>Apariție la doza de 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul cu Iclusig trebuie întrerupt și reluat cu doza de 15 mg după recuperare la \leq Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului <p>Apariție la doza de 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se oprește administrarea Iclusig
<p>Creștere a AST sau ALT $\geq 3 \times \text{LSVN}$ concomitent cu creșterea bilirubinei $> 2 \times \text{LSVN}$ și a fosfatazei alcaline $< 2 \times \text{LSVN}$</p>	<p>Administrarea Iclusig trebuie oprită</p>

*LSVN = Limita superioară a valorilor normale pentru laborator

Pacienți vârstnici

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

Insuficiență hepatică

Pacienților cu insuficiență hepatică li se poate administra doza inițială recomandată. Se recomandă prudență atunci când se administrează Iclusig la pacienții 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 la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Iclusig se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi. Pacienții nu trebuie să sfărâme sau să dizolve comprimatele. Iclusig poate fi administrat cu sau fără alimente.

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse importante

Mielosupresie

Iclusig se asociază cu trombocitopenie, neutropenie și anemie severă (de gradul 3 sau 4, conform criteriilor terminologice comune pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer

(*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)). 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 (LMC-FA) sau în fază blastică (LMC-FB)/LLA Ph+ comparativ cu pacienții cu LMC în fază cronică (LMC-FC). Hemograma completă trebuie efectuată la intervale de 2 săptămâni în primele 3 luni și apoi lunar, conform indicațiilor clinice. Mielosupresia a fost în general reversibilă și de obicei a fost controlată prin întreruperea temporară a administrării Iclusig sau prin reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Ocluzie 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, stenoza 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. 4.2 și 5.1).

În studiul de fază 2 PACE 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.

Timpu mediu până la apariția primelor evenimente de tip ocluziv cardiovascular, cerebrovasculare și arteriale periferice a fost de 351, 611 și respectiv 605 zile.

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. Status-ul cardiovascular trebuie monitorizat în continuare, iar tratamentul medical și de susținere pentru afecțiunile care contribuie la riscul cardiovascular trebuie optimizat în timpul tratamentului cu ponatinib.

Trebuie efectuată monitorizarea pentru depistarea semnelor de 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 studiul de fază 2 PACE 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.

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 hematumul 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.

Interacțiuni medicamentoase

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

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

Prelungirea intervalului QT

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Pacienților cu insuficiență hepatică li se poate administra doza inițială recomandată. Se recomandă prudență atunci când se administrează Iclusig la pacienți cu insuficiență hepatică (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 de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză - galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Substanțe care pot crește concentrațiile plasmatice de ponatinib

Inhibitori ai izoenzimei 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 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.

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

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

În studiul de fază 2 PACE (vezi pct. 5.1), reacțiile adverse grave cele mai frecvente > 2% (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 plasmatiche 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+.

În studiul de fază 2 OPTIC (vezi pct. 5.1), cu o durată mediană a urmăririi de 31,1 luni, per ansamblu, reacțiile adverse de ocluzie arterială au apărut la 10% dintre pacienții tratați cu Iclusig (cohorta tratată cu doza de 45 mg), reacțiile adverse grave apărând la 4,3% 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 4,3%, 2,1%, respectiv 3,2% 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.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe datele de la 449 pacienți cu LMC și LLA Ph+ expuși la ponatinib în studiul de fază 2 PACE. Vezi pct. 5.1 pentru informații privind principalele caracteristici ale participanților la studiu. Reacțiile adverse raportate la toți pacienții cu LMC și LLA Ph+ sunt prezentate în Tabelul 4 în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme, organe și de frecvență. Categoriile de frecvență sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență

necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4 Reacții adverse observate la pacienții cu LMC și LLA Ph+ - frecvență raportată în funcție de incidența reacțiilor adverse apărute în urma tratamentului

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator superior
	Frecvente	pneumonie, sepsis, foliculită, celulită
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte frecvente	anemie, scădere a numărului de trombocite, scădere a numărului de neutrofile
	Frecvente	pancitopenie, neutropenie febrilă, scădere a numărului de globule albe sanguine, scădere a numărului de limfocite
Tulburări endocrine	Frecvente	hipotiroidie
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar
	Frecvente	deshidratare, retenție de lichide, hipocalcemie, hiperglicemie, hiperuricemie, hipofosfatemie, hipertrigliceridemie, hipopotasemie, scădere ponderală, hiponatriemie
	Mai puțin frecvente	sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice	Foarte frecvente	insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	cefalee, amețeli
	Frecvente	accident vascular cerebral, infarct cerebral, neuropatie periferică, letargie, migrenă, hiperestezie, hipoestezie, parestezie, accident vascular ischemic tranzitor
	Mai puțin frecvente	stenoză a arterei cerebrale, hemoragie cerebrală, hemoragie intracraniană, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă *
Tulburări oculare	Frecvente	vedere încețoșată, xeroftalmie, edem periorbital, edem palpebral, conjunctivită, tulburări de vedere
	Mai puțin frecvente	tromboză a venei retiniene, ocluzie 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 ejeecție, sindrom coronarian acut, flutter atrial
	Mai puțin frecvente	ischemie miocardică, disconfort cardiac, cardiomiopatie ischemică, arteriospasm coronarian, disfuncție a ventriculului stâng
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	hipertensiune arterială
	Frecvente	boală arterială periferică ocluzivă, ischemie periferică, stenoză arterială periferică, claudicație intermitentă, tromboză venoasă profundă, bufeuri, hiperemie facială
	Mai puțin frecvente	circulație periferică slabă, infarct splenic, embolie venoasă, tromboză venoasă, puseu hipertensiv, stenoza arterei renale
	Necunoscută	anevrisme și disecții arteriale

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	dispnee, tuse
	Frecvente	embolie pulmonară, revărsat pleural, epistaxis, disfonie, hipertensiune pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	durere abdominală, diaree, vărsături, constipație, greață, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale lipazei
	Frecvente	pancreatită, creștere a amilazemiei, boală de reflux gastroesofagian, stomatită, dispepsie, distensie abdominală, disconfort abdominal, xerostomie, gastroragie
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	creștere a concentrațiilor plasmaticice ale alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei
	Frecvente	creștere a bilirubinemiei, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline, gamma-glutamyltransferazei
	Mai puțin frecvente	hepatotoxicitate, 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
	Rare	paniculită (inclusiv eritem nodos)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	durere osoasă, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere lombară, spasme musculare
	Frecvente	durere musculo-scheletică, durere de ceafă, durere toracică musculo-scheletică
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	fatigabilitate, astenie, edem periferic, pirexie, durere
	Frecvente	frisoane, sindrom pseudo-gripal, durere toracică non-cardiacă, nodul palpabil, edem facial

* Raportări spontane provenite din experiența ulterioară punerii pe piață

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 31,1 luni, reacțiile adverse cardiovasculare arteriale, cerebrovasculare și vasculare periferice, de tip ocluziv (frecvențe rezultate în urma tratamentului) au apărut la 4,3%, 2,1%, respectiv 3,2% dintre pacienții tratați cu Iclusig (cohorta tratată cu doza de 45 mg). Per ansamblu, reacțiile adverse de tip ocluzie arterială au apărut la 10% dintre pacienții tratați cu Iclusig (cohorta tratată cu doza de 45 mg), reacțiile adverse grave apărând la 4,3% 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 295, 379, respectiv 23 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.

Mielosupresie

Mielosupresia a fost raportată frecvent la toate grupele de pacienți. Frecvența trombocitopeniei, neutropeniei și anemiei de gradul 3 sau 4 a fost mai mare la pacienții cu LMC-FA și LMC-FB/LLA Ph+ decât la pacienții cu LMC-FC (vezi Tabelul 5). 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%).

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, descuamare, implicare a mucoaselor sau simptome sistemice.

Tabelul 5 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) (%)
Parametrii hematologici				
Trombocitopenie (număr de trombocite scăzut)	40	35	49	46
Neutropenie (NAN scăzut)	34	23	52	52
Leucopenie (LEU scăzut)	25	12	37	53
Anemie (Hgb scăzută)	20	8	31	46
Limfopenie	17	10	25	28
Parametrii biochimici				
Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale lipazei	14	14	13	14
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				

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**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice au existat raportări 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

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

Ponatinib a amplificat reducerea tumorală și a prelungit timpul de supraviețuire la 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.

Eficacitate și siguranță clinică

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-PB/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 6 de mai jos sunt descrise caracteristicile demografice la momentul inițial.

Tabelul 6 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 (%)	
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 7, Tabelul 8 și Tabelul 9.

Tabelul 7 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 % (ÎI 95%)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Complet (RCiC) % (ÎI 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Răspuns molecular major ^b % (ÎI 95%)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
<p>^a Criteriul de evaluare final principal pentru Cohortele LMC-FC a fost RCiM, care combină atât răspunsurile citogenetice complete (celule Ph+ nedetectabile) cât și parțiale (celule Ph+ între 1% și 35%).</p> <p>^b Măsurat în sângele periferic. Definit ca ≤ 0,1% din raportul BCR-ABL : ABL cu transcripție pe Scala Internațională (SI) (≤ 0,1% dintre pacienții cu BCR-ABL^{SI} trebuie să prezinte transcripția b2a2/b3a2 (p210)), în sângele periferic, măsurat prin reacția cantitativă de polimerizare în lanț a revers-trascriptazei (qRT PCR). Data închiderii bazei de date 06 februarie 2017.</p>			

Pacienții cu LMC-FC cărora li s-a administrat anterior câțiva ITK au obținut răspunsuri citogenetice, hematologice și moleculare mai bune. Dintre pacienții cu LMC-FC tratați anterior cu unul, doi, 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.

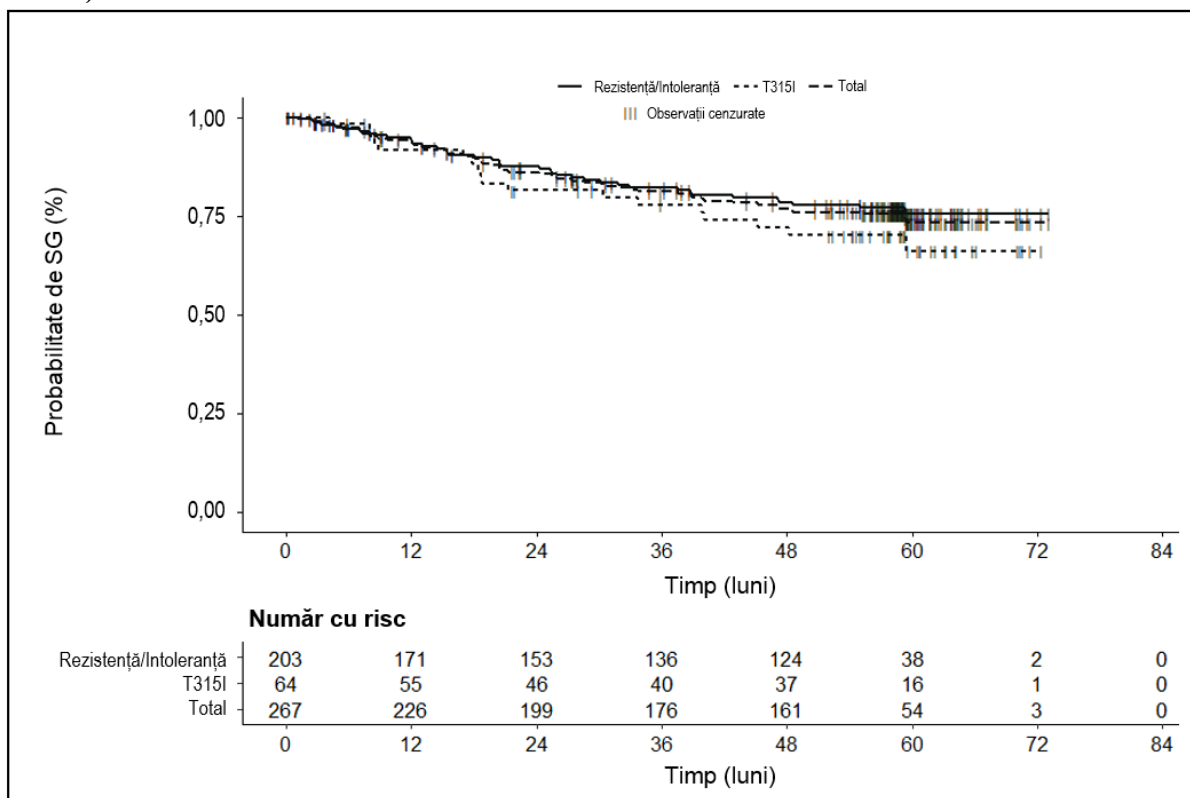
Pentru fiecare mutație BCR-ABL detectată la mai mult de un pacient cu LMC-FC la intrarea în studiu, s-a obținut un RCiM în urma tratamentului cu Iclusig.

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% (ÎI95%: [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% (ÎI95%: [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 8 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 ≥ 1000/mm ³ , trombocite ≥ 100000/mm ³ , absența de blaști sau promielocite în sângele periferic, blaști în măduva osoasă ≤ 5%, < 5% mielocite și metamielocite în sângele periferic, bazofile < 5% în sângele periferic, fără implicare extramedulară (incluzând absența hepatomegaliei sau splenomegaliei). ^c RCiM asociază atât răspunsurile citogenetice complete (absența celulelor detectabile Ph+) cât și parțiale (celule Ph+ în proporție de 1% - 35%). Data închiderii bazei de date 06 februarie 2017						

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

Tabelul 9 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 ≥ 1000/mm ³ , trombocite ≥ 100000/mm ³ , absența de blaști sau promielocite în sângele periferic, blaști în măduva osoasă ≤ 5%, < 5% mielocite și metamielocite în sângele periferic, bazofile < 5% în sângele periferic, fără implicare extramedulară (incluzând absența hepatomegaliei sau splenomegaliei). ^c RCiM asociază atât răspunsurile citogenetice complete (absența celulelor detectabile Ph+) cât și parțiale (celule Ph+ în proporție de 1% - 35%). 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 siguranța a indicat creșteri semnificative în evenimentele adverse de grad ≥ 3 (insuficiență cardiacă, tromboză arterială, hipertensiune arterială, trombocitopenie, pancreatită, neutropenie, erupții cutanate, creșterea valorii ALAT, creșterea valorii ASAT, creșterea lipazei, mielosupresie, artralgie), în intervalul de doze de la 15 la 45 mg o dată pe zi.

Analiza relației dintre intensitatea dozei și siguranța 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 10 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 afară 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 11 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 11 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 31,1 luni (Î 95%: 24,1; 36,0). 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 12 pentru pacienții cărora li s-a administrat o doză inițială de 45 mg.

Tabelul 12 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 (%)	
Caucaziană	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 13.

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 13 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 minimă a urmăririi de doi 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 10,6%, respectiv 3,2%.

Tabelul 13 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). În plus, 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% (31/91), respectiv 17% (16/93) dintre pacienți au atins RCiC, respectiv RMM. La 24 luni, 24% (18/75) dintre pacienți au atins RMM. Durata mediană a RMM nu a fost atinsă încă.
- Durata mediană a tratamentului cu ponatinib a fost 21 luni.

- Dintre cei 45 pacienți cărora li s-a redus doza după ce au atins $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}, 28 pacienți (62%) și-au menținut răspunsul la doza redusă timp de cel puțin 90 zile. Dintre cei 28 pacienți, 18 pacienți (64%) au menținut răspunsul timp de cel puțin un an. Durata mediană a răspunsului (RM2) nu a fost atinsă. Probabilitatea de menținere a RM2 la 12 luni, respectiv la 24 luni a fost 79,13%, respectiv 73,17%.
- Rata de răspuns molecular (determinată prin atingerea $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}) la 12 luni a fost mai mică 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%).

Electrofiziologie cardiacă

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

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrația plasmatică maximă a ponatinibului se observă după aproximativ 4 ore de la administrarea orală. În cadrul intervalului de doze relevante din punct de vedere clinic, evaluate la pacienți (15 mg - 60 mg), ponatinibul a prezentat creșteri proporționale cu doza atât în cazul C_{max} , cât și în cazul ASC. La starea de echilibru, mediile geometrice (coeficientul de variație, CV%) ale expunerilor C_{max} și ASC_(0-τ) 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-∞}.

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 110 l (94%), ceea ce sugerează faptul că ponatinibul este distribuit în proporție extinsă în spațiul extravascular. Studiile *in vitro* sugerează că ponatinibul nu este un substrat sau este un substrat slab, atât pentru P-gp, cât și pentru proteina de rezistență la cancerul mamar, BCRP. Ponatinibul nu este un substrat pentru polipeptidele transportatoare de anioni organici la om, P1TAOB1, P1TAOB3 și pentru transportorul de cationi organici TOC-1.

Metabolizare

Ponatinibul este metabolizat în acid carboxilic inactiv prin intermediul esterazelor și/sau amidazelor și este metabolizat de către izoenzima CYP3A4 la un metabolit N-desmetil, care este de 4 ori mai puțin

activ decât ponatinibul. Acidul carboxilic și metabolitul N-desmetil reprezintă 58% și, respectiv, 2% din concentrația circulantă de ponatinib.

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

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

Eliminare

În urma administrării unor doze unice și repetate de Iclusig 45 mg, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ponatinibului a fost de 22 ore, iar condițiile stării de echilibru sunt atinse, în mod obișnuit, pe parcursul unei săptămâni de administrare continuă a dozei. În cazul administrării unei doze unice zilnice, expunerile plasmatiche ale ponatinibului cresc de aproximativ 1,5 ori în intervalul de timp cuprins între administrarea primei doze și atingerea stării de echilibru. Cu toate că expunerile plasmatiche ale ponatinibului au crescut până la atingerea stării de echilibru la administrarea continuă a dozei, o analiză farmacocinetică a populației indică o creștere limitată a clearance-ului oral aparent în primele două săptămâni de administrare continuă a dozei, fapt care nu este considerat relevant clinic. Ponatinibul se elimină în principal prin materii fecale. În urma administrării unei doze orale de ponatinib marcat radioactiv [¹⁴C], 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-∞} 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 plasmatiche 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 integrată privind farmacocinetica populațională, finalizată pentru ponatinib, sugerează faptul că vârsta poate reprezenta un factor predictiv al variabilității pentru clearance-ul oral aparent al ponatinibului (CL/F). Sexul, rasa și greutatea corporală nu sunt factori predictivi care să explice variabilitatea interindividuală a farmacocineticii ponatinibului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Iclusig a fost evaluat în cadrul unor studii farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere, 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 preputiale 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 epitelului lenticular, ceea ce sugerează o reacție fototoxică ușoară.

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

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

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

În cadrul unui studiu farmacologic privind evaluarea siguranței efectuat la șobolani, 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 durata 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

Film:

Talc
Macrogol 4000
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 lumină.

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 de 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 de 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 de plastic cu desicant sită moleculară.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Eliminare

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

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