

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

### Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

*Substancje pomocnicze o znanym działaniu:*

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg laktozy jednowodnej.

### Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

*Substancje pomocnicze o znanym działaniu:*

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg laktozy jednowodnej.

### Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 45 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

*Substancje pomocnicze o znanym działaniu:*

Każda tabletka powlekana zawiera 120 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane (tabletki).

### Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Białe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 6 mm, z symbolem „A5” wytłoczonym na jednej stronie.

### Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Białe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 8 mm, z symbolem „C7” wytłoczonym na jednej stronie.

### Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Białe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 9 mm, z symbolem „AP4” wytłoczonym na jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Iclusig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z:

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

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

Produkt leczniczy Iclusig jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią o zmniejszonej intensywności u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL (patrz punkt 5.1).

Produkt Iclusig jest wskazany w monoterapii u dzieci w wieku 6 lat lub starszych z

- przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (CP-CML), która jest oporna na dazatynib lub nilotynib; które nie tolerują dazatynibu lub nilotynibu i dla których późniejsze leczenie imatynibem nie jest klinicznie odpowiednie; lub u których występuje mutacja T315I.

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

### Dawkowanie

*Dorośli pacjenci z CML i ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (Ph+ ALL) wcześniej leczeni innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) lub z mutacją T315I:*

Zalecana dawka początkowa wynosi 45 mg ponatynibu raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

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

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

Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Iclusig do 15 mg u pacjentów z fazą przewlekłą (CP) CML, którzy osiągnęli odpowiedź molekularną (MR2, tj.  $\leq 1\%$  BCR-ABL1<sup>IS</sup>), biorąc pod uwagę następujące czynniki w indywidualnej ocenie pacjenta: ryzyko ze strony układu krążenia, działania niepożądane leczenia ponatynibem, czas do wystąpienia odpowiedzi oraz poziomu transkryptów BCR-ABL (patrz punkty 4.4 i 5.1). W razie zmniejszania dawki zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi. U pacjentów z utratą odpowiedzi, dawkę produktu leczniczego Iclusig można ponownie zwiększyć do wcześniej tolerowanej dawki 30 mg lub 45 mg doustnie raz na dobę. Leczenie produktem leczniczym Iclusig należy kontynuować do czasu utraty odpowiedzi po ponownym zwiększeniu dawki lub wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności.

*Pacjenci dorośli z nowo zdiagnozowaną Ph+ ALL w skojarzeniu z chemioterapią:*

Zalecana dawka początkowa to 30 mg ponatynibu raz na dobę w skojarzeniu z chemioterapią, ze zmniejszeniem dawki do 15 mg raz na dobę po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi z ujemną minimalną chorobą resztkową (MRD) ( $\leq 0,01\%$  BCR-ABL1) na końcu leczenia indukcyjnego.

U pacjentów z utratą ujemnej MRD można ponownie zwiększyć dawkę ponatynibu do wcześniej tolerowanej dawki maksymalnie do 30 mg raz na dobę. Po zakończeniu leczenia ponatynibem w skojarzeniu z chemioterapią należy kontynuować leczenie ponatynibem w monoterapii aż do utraty odpowiedzi po podaniu dawki ponownie podwyższonej lub wystąpienia objawów nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 5.1).

Profilaktyka lub leczenie zajęcia OUN, leczenie indukcyjne steroidami, terapia skierowana przeciwko CD20 u pacjentów z CD20+ lub chemioterapia powinny być zgodne z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego i standardowymi wytycznymi klinicznymi.

Należy rozważyć przerwanie stosowania ponatynibu, jeśli po fazie leczenia indukcyjnego nie wystąpiła całkowita odpowiedź molekularna.

#### Dzieci i młodzież z CP-CML:

Ponatynib podawany jest doustnie raz na dobę w postaci tabletek powlekanych Iclusig lub kapsułek twardych Iclusig. W przypadku dzieci i młodzieży zalecana dawka początkowa jest dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie masy ciała (patrz Tabela 1):

**Tabela 1 Zalecana dawka początkowa i dawka zmniejszona po uzyskaniu odpowiedzi molekularnej u dzieci i młodzieży z CP-CML**

| Masa ciała         | Zalecana dawka początkowa w mg (raz na dobę) | Zalecana dawka zmniejszona w mg (raz na dobę) |
|--------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| >45 kg             | 45 mg                                        | 15 mg                                         |
| od >30 kg do 45 kg | 30 mg                                        | 10 mg                                         |
| od 15 kg do 30 kg  | 15 mg                                        | 5 mg                                          |

Leczenie należy kontynuować dopóki u pacjenta nie pojawią się objawy progresji choroby lub objawy ciężkiej toksyczności.

Pacjentów należy monitorować w zakresie odpowiedzi zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi.

Podobnie jak u dorosłych, ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Iclusig zgodnie z Tabelą 1 u dzieci i młodzieży z CP-CML, które osiągnęły odpowiedź molekularną, biorąc pod uwagę następujące czynniki w indywidualnej ocenie pacjenta: ryzyko ze strony układu krążenia, działania niepożądane leczenia ponatynibem, czas do wystąpienia odpowiedzi oraz poziomu transkryptów BCR ABL (patrz punkty 4.4 i 5.1). W razie zmniejszania dawki zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi. U pacjentów z utratą odpowiedzi, dawkę produktu leczniczego Iclusig można ponownie zwiększyć do wcześniej tolerowanej dawki dobowej. Leczenie produktem leczniczym Iclusig należy kontynuować do czasu utraty odpowiedzi po ponownym zwiększeniu dawki lub objawach ciężkiej toksyczności.

#### Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A

Należy rozważyć zmniejszenie początkowej dawki produktu Iclusig do 30 mg przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów CYP3A u dorosłych i zgodnie z tabelą 2 poniżej u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

**Tabela 2 Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów CYP3A**

| Masa ciała         | Zalecana dawka początkowa w mg (raz na dobę) |
|--------------------|----------------------------------------------|
| >45 kg             | 30 mg                                        |
| od >30 kg do 45 kg | 20 mg                                        |
| od 15 kg do 30 kg  | 10 mg                                        |

Postępowanie w razie działań toksycznych:

W leczeniu hematologicznej i niehematologicznej toksyczności należy rozważyć modyfikację dawki produktu leczniczego Iclusig lub przerwanie podawania produktu. W razie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy wstrzymać leczenie. W przypadku stosowania produktu leczniczego Iclusig w skojarzeniu z chemioterapią należy zastosować standardowe zmniejszenie dawki produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych i standardowe wytyczne kliniczne.

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

*Mielosupresja*

W Tabeli 3 w przypadku dorosłych pacjentów i w Tabeli 4 w przypadku dzieci i młodzieży przedstawione są modyfikacje dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości, które nie są związane z białaczką.

**Tabela 3 Modyfikacje dawki w przypadku mielosupresji u dorosłych pacjentów**

|                                                                            |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tabela 5      Modyfikacje dawki w przypadku infekcji u dorosłych pacjentów |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                             |
| Dawka początkowa<br>ponatynibu 45 mg raz<br>na dobę                        | BLN* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>albo<br>liczba płytek<br>< 50 x 10 <sup>9</sup> /l | Pierwsze wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"><li>Wstrzymać podawanie i wznowić podawanie tej samej dawki po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i liczby płytek ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l</li></ul>           |
|                                                                            |                                                                                       | Ponowne wystąpienie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Wstrzymać podawanie i wznowić podawanie dawki 30 mg po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i liczby płytek ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l</li></ul> |
|                                                                            |                                                                                       | Ponowne wystąpienie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Wstrzymać podawanie i wznowić podawanie dawki 15 mg po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i liczby płytek ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l</li></ul> |
| *BLN = bezwzględna liczba neutrofili                                       |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                             |

**Tabela 4 Modyfikacje dawki w przypadku mielosupresji u dzieci i młodzieży**

|                                               |                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dawka początkowa ponatynibu 45 mg raz na dobę | BLN* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>lub<br>płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l | Pierwsze wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"><li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w takiej samej dawce po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li></ul>                |
|                                               |                                                                                 | Ponowne wystąpienie po podaniu dawki 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 30 mg po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li></ul> |
|                                               |                                                                                 | Ponowne wystąpienie po podaniu dawki 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 15 mg po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li></ul> |
| Dawka początkowa ponatynibu 30 mg raz na dobę | BLN* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>lub<br>płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l | Pierwsze wystąpienie:<br>Wstrzymać podawanie i wznowić je w takiej samej dawce po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.                                                         |
|                                               |                                                                                 | Ponowne wystąpienie po podaniu dawki 30 mg:<br>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 20 mg po powrocie do BLN > 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.                                          |
|                                               |                                                                                 | Ponowne wystąpienie po podaniu dawki 20 mg:<br>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 10 mg po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.                                          |
| Dawka początkowa ponatynibu 15 mg raz na dobę | BLN* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>lub<br>płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l | Pierwsze wystąpienie:<br>Wstrzymać podawanie i wznowić je w takiej samej dawce po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.                                                         |
|                                               |                                                                                 | Ponowne wystąpienie po podaniu dawki 15 mg:<br>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 10 mg po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.                                          |
|                                               |                                                                                 | Ponowne wystąpienie po podaniu dawki 10 mg:<br>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 5 mg po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.                                           |
| *BLN = bezwzględna liczba neutrofilii         |                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                         |

*Niedrożność tętnic i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*

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

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

### *Zapalenie trzustki*

W Tabeli 5 w przypadku dorosłych i w tabeli 6 w przypadku dzieci i młodzieży przedstawione są zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych dotyczących trzustki.

**Tabela 5 Modyfikacje dawki w przypadku zapalenia trzustki i zwiększenia aktywności lipazy u dorosłych**

|                                               |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dawka początkowa ponatynibu 45 mg raz na dobę | Zapalenie trzustki stopnia 2. i (lub) zwiększenie aktywności lipazy stopnia 2. ( $> 1,5 - 2,0 \times \text{IGGN}$ lub $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ i bezobjawowe) | Należy kontynuować leczenie w tej samej dawce.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                               | Bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}^*$ )                                                                                 | Wystąpienie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Wstrzymać podawanie i wznowić leczenie w dawce 30 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt; 1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li></ul> Wystąpienie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Wstrzymać podawanie i wznowić leczenie w dawce 15 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt; 1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li></ul> Wystąpienie po dawce 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig</li></ul>                                                                             |
|                                               | Zapalenie trzustki stopnia 3 lub objawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ )                                               | Wystąpienie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do <math>&lt;</math> stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 30 mg.</li></ul> Wystąpienie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do <math>&lt;</math> stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 15 mg.</li></ul> Wystąpienie po dawce 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig</li></ul> |
|                                               | Zapalenie trzustki stopnia 4. lub zwiększenie aktywności lipazy stopnia 4. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}$ i objawowe)                                                   | Odstawić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

\*IGGN = górna granica normy przyjęta w danej placówce

**Tabela 6 Modyfikacje dawki w przypadku zapalenia trzustki i zwiększenia aktywności lipazy u dzieci i młodzieży**

|                                               |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dawka początkowa ponatynibu 45 mg raz na dobę | Zapalenie trzustki stopnia 2. i (lub) zwiększenie aktywności lipazy stopnia 2. ( $> 1,5 - 2,0 \times \text{IGGN}$ lub $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ i bezobjawowe) | Kontynuować leczenie w tej samej dawce                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                               | Bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}^*$ )                                                                                 | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 30 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt; 1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 15 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt; 1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig</li> </ul>                                                                                       |
|                                               | Zapalenie trzustki stopnia 3 lub objawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ )                                               | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do <math>&lt;</math> stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 30 mg</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do <math>&lt;</math> stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 15 mg</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig</li> </ul> |
|                                               | Zapalenie trzustki stopnia 4. lub zwiększenie aktywności lipazy stopnia 4. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}$ i objawowe)                                                   | Odstawić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Dawka początkowa ponatynibu 30 mg raz na dobę | Zapalenie trzustki stopnia 2. i (lub) zwiększenie aktywności lipazy stopnia 2. ( $> 1,5 - 2,0 \times \text{IGGN}$ lub $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ i bezobjawowe) | Kontynuować leczenie w tej samej dawce                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                               |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | Bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}^*$ )                                                                                 | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 20 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt;1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 20 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 10 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt;1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 10 mg:<br/>Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig</p>                                                                                         |
|                                               | Zapalenie trzustki stopnia 3 lub objawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ )                                               | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do <math>&lt;</math> stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 20 mg</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 20 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do <math>&lt;</math> stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 10 mg</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 10 mg:<br/>Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig</p> |
|                                               | Zapalenie trzustki stopnia 4. lub zwiększenie aktywności lipazy stopnia 4. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}$ i objawowe)                                                   | Odstawić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Dawka początkowa ponatynibu 15 mg raz na dobę | Zapalenie trzustki stopnia 2. i (lub) zwiększenie aktywności lipazy stopnia 2. ( $> 1,5 - 2,0 \times \text{IGGN}$ lub $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ i bezobjawowe) | Kontynuować leczenie w tej samej dawce                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                               | Bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}^*$ )                                                                                 | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 10 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt;1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 10 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 5 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt;1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 5 mg:<br/>Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig</p>                                                                                           |
|                                               | Zapalenie trzustki stopnia 3 lub objawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ )                                               | Wystąpienie po podaniu dawki 15 mg:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|  |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do &lt; stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 10 mg</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 10 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do &lt; stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 5 mg</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 5 mg:<br/>Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig</p> |
|  | Zapalenie trzustki stopnia 4. lub zwiększenie aktywności lipazy stopnia 4. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}$ i objawowe) | Należy odstawić leczenie produktem Iclusig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

\*IGGN = górna granica normy przyjęta w danej placówce

### Hepatotoksyczność

Może być konieczne przerwanie podawania lub odstawienie produktu zgodnie z opisem podanym w Tabeli 7 w przypadku dorosłych i w tabeli 8 w przypadku dzieci i młodzieży.

**Tabela 7 Zalecane modyfikacje dawki z powodu hepatotoksyczności u dorosłych**

|                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dawka początkowa ponatynibu 45 mg raz na dobę | <p>Zwiększenie aktywności aminotransferazy wątrobowej <math>&gt; 3 \times \text{GGN}^*</math></p> <p>Długotrwałe utrzymywanie się stopnia 2. (powyżej 7. dni)</p> <p>Stopień 3 lub wyższy</p>      | <p>Występowanie po dawce 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrzymać podawanie produktu Iclusig i monitorować czynność wątroby</li> <li>• Wznowić podawanie produktu Iclusig w dawce 30 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1 (<math>&lt; 3 \times \text{GGN}</math>) lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Występowanie po dawce 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrzymać podawanie i wznowić w dawce 15 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1 lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Występowanie po dawce 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odstawić</li> </ul> |
|                                               | Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT $\geq 3 \times \text{GGN}$ z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times \text{GGN}$ i aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times \text{GGN}$ | Odstawić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

\*GGN = górna granica normy dla laboratorium

**Tabela 8 Zalecane modyfikacje dawki z powodu hepatotoksyczności u dzieci i młodzieży**

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dawka początkowa<br>ponatynibu 45 mg raz na<br>dobę | <p>Zwiększenie aktywności aminotransferazy wątrobowej <math>&gt; 3 \times \text{GGN}^*</math></p> <p>Długotrwałe utrzymywanie się stopnia 2. (powyżej 7 dni)</p> <p>Stopień 3 lub wyższy</p>                                                     | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać podawanie produktu Iclusig i monitorować czynność wątroby</li> <li>Wznowić podawanie produktu Iclusig w dawce 30 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1. (<math>&lt; 3 \times \text{GGN}</math>) lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać podawanie produktu Iclusig i wznowić w dawce 15 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1. lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odstawić</li> </ul> |
|                                                     | <p>Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT <math>\geq 3 \times \text{GGN}</math> z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny <math>&gt; 2 \times \text{GGN}</math> i aktywności fosfatazy zasadowej <math>&lt; 2 \times \text{GGN}</math></p> | Odstawić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Dawka początkowa<br>ponatynibu 30 mg raz na<br>dobę | <p>Zwiększenie aktywności aminotransferazy wątrobowej <math>&gt; 3 \times \text{GGN}^*</math></p> <p>Długotrwałe utrzymywanie się stopnia 2. (powyżej 7 dni)</p> <p>Stopień 3 lub wyższy</p>                                                     | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać podawanie produktu Iclusig i monitorować czynność wątroby</li> <li>Wznowić podawanie produktu Iclusig w dawce 20 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1. (<math>&lt; 3 \times \text{GGN}</math>) lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 20 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać podawanie produktu Iclusig i wznowić w dawce 10 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1. lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 10 mg:</p> <p>Odstawić</p>                                            |
|                                                     | <p>Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT <math>\geq 3 \times \text{GGN}</math> z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny <math>&gt; 2 \times \text{GGN}</math> i aktywności fosfatazy zasadowej <math>&lt; 2 \times \text{GGN}</math></p> | Odstawić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dawka początkowa<br>ponatynibu 15 mg raz na<br>dobę | <p>Zwiększenie aktywności aminotransferazy wątrobowej <math>&gt; 3 \times \text{GGN}^*</math></p> <p>Długotrwałe utrzymywanie się stopnia 2. (powyżej 7 dni)</p> <p>Stopień 3. lub wyższy</p>                                                    | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać podawanie produktu Iclusig i monitorować czynność wątroby</li> <li>Wznowić podawanie produktu Iclusig w dawce 10 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1. (<math>&lt; 3 \times \text{GGN}</math>) lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 10 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wznowić podawanie produktu Iclusig w dawce 5 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1. (<math>&lt; 3 \times \text{GGN}</math>) lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 5 mg:<br/>Odstawić</p> |
|                                                     | <p>Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT <math>\geq 3 \times \text{GGN}</math> z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny <math>&gt; 2 \times \text{GGN}</math> i aktywności fosfatazy zasadowej <math>&lt; 2 \times \text{GGN}</math></p> | Odstawić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

\*GGN = górna granica normy dla laboratorium

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Wśród 732 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych PACE i OPTIC produktu Iclusig 191 (26%) miało  $\geq 65$  lat. W porównaniu do pacjentów w wieku  $< 65$  lat, u starszych pacjentów większe było prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Iclusig w monoterapii u pacjentów w wieku poniżej 6 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Iclusig w skojarzeniu z chemioterapią u dzieci (patrz punkt 5.1).

#### Sposób podawania

Produkt Iclusig jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt Iclusig może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Produkt Iclusig jest dostępny jako tabletki powlekane oraz kapsułki twarde.

Tabletki należy połykać w całości. Tabletki nie powinny być kruszone ani rozpuszczone .

W przypadku dawek, których nie można uzyskać za pomocą tabletek powlekanych, lub dla pacjentów pediatrycznych, którzy nie są w stanie połknąć tabletek powlekanych, dostępne są kapsułki twarde 5 mg. Kapsułki twarde można połykać w całości, ale pacjenci, którzy nie są w stanie ich połknąć, mogą je otworzyć, a zawartość rozpuścić w miękkim pokarmie (mus jabłkowy lub jogurt) i natychmiast zażyć.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Istotne działania niepożądane

##### *Mielosupresja*

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

##### *Niedrożność tętnic*

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

Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Podczas badań klinicznych wystąpiły działania niepożądane związane z niedrożnością tętnic, w tym poważne (patrz punkt 4.8). U części pacjentów wystąpiły zdarzenia więcej niż jednego typu.

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

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

przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe. Bezpieczeństwa stosowania ponatynibu nie badano u pacjentów z migotaniem przedsionków.

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

#### *Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa*

Podczas badań klinicznych wystąpiły działania niepożądane w postaci żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym poważne (patrz punkt 4.8).

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

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

#### *Nadciśnienie tętnicze*

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

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

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

#### *Tętniak i rozwarstwienie tętnicy*

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

#### *Zastoinowa niewydolność serca*

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

#### *Zapalenie trzustki i aktywność lipazy w surowicy*

Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z zapaleniem trzustki. Częstość występowania zapalenia trzustki jest większa w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Należy oznaczać aktywność lipazy w surowicy co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie okresowo. Konieczne może być

przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki. Jeżeli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy w obrębie jamy brzusznej, przerwać stosownie produktu Iclusig i ocenić pacjenta pod kątem objawów zapalenia trzustki (patrz punkt 4.2). Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z przebyłym zapaleniem trzustki lub nadużywaniem alkoholu w wywiadzie. U pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką hipertriglicerydemią należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, aby zmniejszyć ryzyko zapalenia trzustki.

#### *Hepatotoksyczność*

Produkt Iclusig może spowodować zwiększenie wyników oznaczenia ALAT, AspAT, bilirubiny i fosfatazy zasadowej. U większości pacjentów, u których stwierdzono hepatotoksyczność, pierwsze zdarzenie hepatotoksyczności zaobserwowano w pierwszym roku leczenia. Stwierdzono przypadki niewydolności wątroby (w tym zakończone zgonem). Testy wątrobowe należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać je okresowo, w odstępach zgodnych ze wskazaniami klinicznymi. Czynność wątroby należy dokładnie monitorować, gdy ponatynib jest stosowany w skojarzeniu z lekami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że zaburzają czynności wątroby (patrz punkt 4.8).

#### *Krwotok*

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

#### *Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*

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

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

#### *Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii*

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

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

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

#### *Dzieci i młodzież:*

U dzieci i młodzieży leczonych inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) ukierunkowanym na BCR-ABL obserwowano opóźnienie wzrostu. Biorąc pod uwagę prawdopodobny mechanizm działania i podejrzewany związek TKI z opóźnieniem wzrostu, zaleca się ściśle monitorowanie wzrostu u dzieci i młodzieży podczas leczenia ponatynibem.

## Interakcje z produktami leczniczymi

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

Zaleca się ścisłą obserwację kliniczną podczas podawania ponatynibu z substratami P gp lub BCRP (patrz punkt 4.5).

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

U pacjentów z Ph+ ALL podczas jednoczesnego stosowania ponatynibu z chemioterapią (patrz punkt 5.1) występowanie zdarzeń niepożądanych, tj. hepatotoksyczności, mielosupresji lub innych, może się nasilić (patrz punkt 4.8). Stosowanie ponatynibu w skojarzeniu z chemioterapią wymaga szczególnej ostrożności.

## Wydłużenie odstępu QT

Możliwość wydłużania odstępu QT przez produkt Iclusig oceniano u 39 pacjentów z białaczką i nie zaobserwowano znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Jednakże nie przeprowadzono wszechstronnego badania oceniającego odstęp QT, w związku z czym nie można wykluczyć klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT.

## Specjalne populacje

### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*

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

### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

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

## Laktoza

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

## Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę lub kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Substancje, które mogą zwiększyć stężenie ponatynibu w surowicy

#### *Inhibitory CYP3A*

Ponatynib jest metabolizowany przez CYP3A4.

Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 15 mg produktu Iclusig w obecności ketokonazolu (400 mg na dobę), silnego inhibitora CYP3A, spowodowało pewne zwiększenie ogólnoustrojowej

ekspozycji na ponatynib, gdzie wartości  $AUC_{0-\infty}$  i  $C_{maks}$  ponatynibu były większe o, odpowiednio, 78% i 47% w porównaniu z podawaniem samego ponatynibu.

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

W przypadku dzieci i młodzieży należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej, jak opisano w punkcie 4.2.

#### Substancje, które mogą zmniejszyć stężenie ponatynibu w surowicy

##### *Induktory CYP3A*

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

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

#### Substancje, na których stężenie w surowicy może mieć wpływ ponatynib

##### *Substraty transporterów*

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

##### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety zdolne do poczęcia/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

##### Ciąża

Na podstawie ograniczonych danych u ludzi (wyniki pochodzące z mniej niż 50 znanych ciąży) zgłaszano przypadki wrodzonej okrężnicy olbrzymiej (choroby Hirschsprunga) u dzieci urodzonych przez kobiety narażone na działanie ponatynibu w pierwszym trymestrze ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu Iclusig nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że podawanie ponatynibu jest konieczne ze względu na stan kliniczny kobiety. Jeżeli produkt ten jest stosowany w okresie ciąży, należy poinformować pacjentkę o możliwym zagrożeniu dla płodu.

##### Karmienie piersią

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

## Płodność

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## **4.8 Działania niepożądane:**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

*Wcześniejsze leczenie CML lub Ph+ ALL lub pacjenci z mutacją T315I Pacjenci wcześniej leczeni z powodu CML lub Ph+ALL lub z mutacją T315I (badanie PACE)* W badaniu II fazy PACE (patrz punkt 5.1) najczęstsze poważne działania niepożądane (częstość występowania podczas leczenia) obejmowały zapalenie płuc (7,3%); zapalenie trzustki (5,8%); ból w jamie brzusznej (4,7%); migotanie przedsionków (4,5%); gorączkę (4,5%), zawał mięśnia sercowego (4,0%), niedrożność tętniczych naczyń obwodowych (3,8%); niedokrwistość; (3,8%); dusznicę bolesną (3,3%); zmniejszenie liczby płytek krwi (3,1%); gorączkę neutropeniczną (2,9%); nadciśnienie (2,9%); chorobę tętnic wieńcowych (2,7%), zastoinową niewydolność serca (2,4%); epizod naczyniowo-mózgowy (2,4%); sepsę (2,4%), zapalenie tkanki łącznej (2,2%), ostre uszkodzenie nerek (2,0%), zakażenie dróg moczowych (2,0%) i zwiększenie aktywności lipazy (2,0%).

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

Działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 13%, 9% i 11% pacjentów leczonych produktem Iclusig. W sumie działania niepożądane w postaci niedrożności naczyń tętniczych i żylnych wystąpiły u 25% pacjentów leczonych produktem Iclusig w badaniu fazy II PACE z obserwacją trwającą minimum 64 miesiące, a poważne działania niepożądane wystąpiły u 20% pacjentów. U części pacjentów wystąpiły zdarzenia więcej niż jednego typu.

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

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

### *Wcześniejsze leczenie CP-CML (badanie OPTIC)*

W badaniu II fazy OPTIC (patrz punkt 5.1) łącznie wystąpiły działania niepożądane w postaci niedrożności tętnic u 13,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg) w tym 2 z nich były śmiertelne, a u 8,5% pacjentów (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg) wystąpiły poważne działania niepożądane. Działania niepożądane obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i chorobę zarostową naczyń obwodowych (częstości związane z leczeniem) wystąpiły odpowiednio u 5,3%, 4,3% i 4,3% pacjentów leczonych produktem

lecniczym Iclusig (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg). Spośród 94 pacjentów w kohorcie otrzymującej dawkę 45 mg u 1 pacjenta wystąpiła żylna reakcja zakrzepowo-zatorowa (niedrożność żyły siatkówki stopnia 1).

#### *Pacjenci z nowo rozpoznaną Ph+ ALL (badanie PhALLCON)*

Zdarzenia związane z mielosupresją zgłaszano u 83% pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu PhALLCON. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku były małopłytkowość (47%), neutropenia (44%) i niedokrwistość (44%). Zdarzenia hepatotoksyczności wystąpiły u 64% pacjentów. Ogólnie zaobserwowano większą częstość występowania mielosupresji związanej z chemioterapią (gorączka neutropeniczna, gorączka, zapalenie płuc i sepsa), jak również obwodowej neuropatii czuciowej i zapalenia jamy ustnej w porównaniu ze stosowaniem ponatynibu w monoterapii.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych produktu leczniczego Iclusig w monoterapii podano w Tabeli 9 i opiera się na 449 pacjentach z CML i Ph+ ALL narażonych na działanie ponatynibu w badaniu II fazy PACE i 94 pacjentach z CML narażonych na działanie ponatynibu (dawka początkowa 45 mg) w badaniu OPTIC II fazy z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 77,93 miesiąca.

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Iclusig w skojarzeniu z chemioterapią podano w Tabeli 10 i została określona na podstawie 163 pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL leczonych ponatynibem w skojarzeniu z chemioterapią o zmniejszonej intensywności, a następnie kontynuowaniem leczenia produktem Iclusig w monoterapii w badaniu III fazy PhALLCON.

Informacje na temat podstawowej charakterystyki uczestników badań podano w punkcie 5.1. Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania. Zastosowane częstości występowania to: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 9 Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z CML i Ph+ ALL lub z obecną mutacją T315I – częstość podana dla zdarzeń występujących podczas leczenia**

| Klasyfikacja układów i narządów     | Częstość      | Działania niepożądane                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze  | Bardzo często | zakażenie górnych dróg oddechowych                                                                                                                                                |
|                                     | Często        | zapalenie płuc<br>posocznica<br>zapalenie mieszków włosowych<br>zapalenie tkanki łącznej<br>półpasiec                                                                             |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | Bardzo często | niedokrwistość<br>zmniejszenie liczby płytek krwi<br>zmniejszenie liczby neutrofili                                                                                               |
|                                     | Często        | pancytopenia<br>gorączka neutropeniczna<br>zmniejszenie liczby białych krwinek<br>zmniejszenie liczby limfocytów<br>eozynofilia<br>liczba neutrofili podwyższona<br>mielosupresja |
| Zaburzenia endokrynologiczne        | Często        | niedoczynność tarczycy <sup>a</sup>                                                                                                                                               |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często | zmniejszenie apetytu<br>hipertriglicydemia<br>hipercholesterolemia                                                                                                                |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość       | Działania niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | Często         | odwodnienie<br>zatrzymanie płynów<br>hipokalcemia<br>hiperglikemia<br>hiperurykemia<br>hipofosfatemia<br>hipokaliemia<br>zmniejszenie masy ciała<br>hiponatremia<br>dyslipidemia<br>upośledzona tolerancja glukozy<br>lipoproteiny o niskiej gęstości podwyższone<br>zwiększenie masy ciała<br>zespół rozpadu guza |
| Zaburzenia psychiczne           | Bardzo często  | bezsenność                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                 | Często         | lęk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Zaburzenia układu nerwowego     | Bardzo często  | ból głowy<br>zawroty głowy                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                 | Często         | zdarzenie naczyniowo-mózgowe<br>udar niedokrwienny mózgu<br>neuropatia obwodowa<br>ospałość<br>migrena<br>hiperestezja<br>hipestezja<br>parestezja<br>przemijający napad niedokrwienny<br>zaburzenie nerwu twarzowego<br>zwężenie tętnicy szyjnej                                                                  |
|                                 | Niezbyt często | zwężenie tętnic mózgowych<br>krwotok mózgowy<br>krwotok śródczaszkowy<br>zespół odwracalnej tylnej encefalopatii*                                                                                                                                                                                                  |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość       | Działania niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia oka                  | Często         | nieostre widzenie<br>suchość oka<br>obrzęk okołoooczodołowy<br>obrzęk powiek<br>zapalenie spojówek<br>zaburzenia widzenia<br>zapalenie powiek<br>ból oka<br>przekrwienie oczu<br>niedrożność żyły siatkówki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                 | Niezbyt często | zakrzepica żył siatkówki<br>niedrożność tętnic siatkówki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Zaburzenia serca                | Często         | niewydolność serca<br>zawał mięśnia sercowego<br>zastoinowa niewydolność serca<br>choroba niedokrwienna serca<br>dusznica bolesna<br>wysięk osierdziowy<br>migotanie przedsionków<br>zmniejszenie frakcji wyrzutowej<br>ostry zespół wieńcowy<br>trzepotanie przedsionków<br>bradykardia<br>palpitacje<br>tachykardia<br>dysfunkcja lewej komory<br>przerost lewej komory<br>bradykardia zatokowa<br>n-końcowy fragment prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego podwyższony<br>niestabilna dławica piersiowa<br>niedokrwienie mięśnia sercowego<br>skurcze dodatkowe nadkomorowe<br>dodatkowe skurcze komorowe<br>wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie<br>przewlekła niewydolność serca<br>mózgowy peptyd natriuretyczny podwyższony |
|                                 | Niezbyt często | dyskomfort ze strony serca<br>kardiomiopatia niedokrwienna<br>skurcz tętnic wieńcowych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Częstość          | Działania niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Bardzo często     | nadciśnienie tętnicze                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                | Często            | choroba zarostowa tętnic obwodowych<br>niedokrwienie obwodowe<br>stenoza tętnic obwodowych<br>chromanie przestankowe<br>zakrzepica żył głębokich<br>uderzenia gorąca<br>zaczerwieniem skóry<br>przełom nadciśnieniowy                                                                                                       |
|                                                                | Niezbyt często    | słabe krążenie obwodowe<br>zawał śledziony<br>zatorowość żylna<br>zakrzepica żylna<br>zwężenie tętnicy nerkowej                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                | Częstość nieznana | tętniak<br>rozwarstwienie tętnicy                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często     | duszność<br>kaszel                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                | Często            | zatorowość płucna<br>wysięk opłucnowy<br>krwawienie z nosa<br>dysfonia<br>nadciśnienie płucne<br>ból jamy ustnej i gardła<br>produktywny kaszel                                                                                                                                                                             |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Bardzo często     | ból jamy brzusznej<br>biegunka<br>wymioty<br>zaparcie<br>nudności<br>zwiększenie stężenia lipazy                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                | Często            | zapalenie trzustki<br>zwiększenie stężenia amylazy we krwi<br>choroba refluksowa przełyku<br>zapalenie jamy ustnej<br>niestrawność<br>rozdęcie jamy brzusznej<br>dyskomfort w jamie brzusznej<br>suchość ust<br>krwotok żołądkowy<br>zapalenie żołądka<br>ból jamy ustnej i gardła<br>wrzód żołądka<br>krwawienie z dziąseł |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Bardzo często     | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej<br>zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej<br>aminotransferazy podwyższone<br>hepatotoksyczność                                                                                                                                                         |
|                                                                | Często            | zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi<br>zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej<br>zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy<br>hipertransaminazemia                                                                                                                                                     |
|                                                                | Niezbyt często    | niewydolność wątroby<br>żółtaczką                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Częstość      | Działania niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Bardzo często | wysypka<br>suchość skóry<br>świąd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                   | Często        | swędząca wysypka<br>złuszczająca wysypka<br>rumień<br>łysienie<br>łuszczenie się skóry<br>nocne poty<br>nadmierna potliwość<br>wybroczyny<br>krwawe podbiegnięcia<br>ból skóry<br>złuszczające zapalenie skóry<br>hiperkeratoza<br>hiperpigmentacja skóry<br>trądzik<br>trądzikopodobne zapalenie skóry<br>wyprysk<br>rogowacenie włosowe<br>wysypka plamista<br>wysypka plamisto-grudkowa<br>stłuczenie<br>łupież czerwony mieszkowy<br>wysypka rumieniowa<br>wysypka krostkowa<br>zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)<br>zapalenie skóry<br>wysypka grudkowa<br>rumień wielopostaciowy<br>alergiczne zapalenie skóry<br>brodawczak skóry<br>łuszczycopodobne zapalenie skóry |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często | ból kości<br>ból stawów<br>ból mięśni<br>ból kończyn<br>ból pleców<br>kurcze mięśni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                   | Często        | ból mięśniowo-szkieletowy<br>ból szyi<br>ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej<br>ból w klatce<br>osłabienie mięśniowe<br>sztywność mięśniowo-szkieletowa<br>ból kręgosłupa<br>zapalenie ścięgna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Często        | Białkomocz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | Często        | zaburzenia wzdru<br>brak miesiączki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Klasyfikacja układów i narządów             | Częstość      | Działania niepożądane                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | zmęczenie<br>astenia<br>obrzęk obwodowy<br>gorączka<br>ból                                                                             |
|                                             | Często        | dreszcze<br>choroba grypopodobna<br>ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego<br>powstanie wyczuwalnego guzka<br>obrzęk twarzy |
| Badania diagnostyczne                       | Często        | białko C-reaktywne podwyższone<br>hipoalbuminemia                                                                                      |

\* Spontaniczne raporty związane z doświadczeniem po wprowadzeniu do obrotu.

<sup>a</sup> Niedoczynność tarczycy obejmuje niedoczynność tarczycy i pierwotną niedoczynność tarczycy.

**Tabela 10 Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL w badaniu PhALLCON – częstość zgłaszana na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem**

| Klasyfikacja układów i narządów     | Częstość występowania | Ponatinib w skojarzeniu z chemioterapią o zmniejszonej intensywności<br>Działania niepożądane                                               |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze  | Często                | zapalenie płuc<br>zapalenie spojówek<br>sepsa<br>wstrząs septyczny<br>zakażenie neutropeniczne                                              |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | Bardzo często         | małopłytkowość<br>niedokrwistość<br>neutropenia<br>gorączka neutropeniczna<br>leukopenia<br>leukocytoza                                     |
|                                     | Często                | mielosupresja<br>limfopenia<br>cytopenia<br>agranulocytoza                                                                                  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często         | hipokaliemia<br>hiperglikemia<br>hipokalcemia<br>hipofosfatemia<br>hiperurykemia                                                            |
|                                     | Często                | zmniejszenie apetytu<br>hipertriglicydemia<br>hiponatremia<br>hipoalbuminemia<br>hipercholesterolemia<br>dyslipidemia<br>zatrzymanie płynów |
| Zaburzenia psychiczne               | Bardzo często         | bezsenność                                                                                                                                  |
| Zaburzenia układu nerwowego         | Bardzo często         | ból głowy<br>neuropatia obwodowa<br>parestezja                                                                                              |

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                         | <b>Częstość występowania</b> | <b>Ponatynib w skojarzeniu z chemioterapią o zmniejszonej intensywności<br/>Działania niepożądane</b>                                                         |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                              | obwodowa neuropatia czuciowa<br>zawroty głowy                                                                                                                 |
|                                                                | Często                       | hipestezja                                                                                                                                                    |
| Zaburzenia oka                                                 | Często                       | krwawienie spojówkowe                                                                                                                                         |
|                                                                | Niezbyt często               | niedrożność żyły siatkówki                                                                                                                                    |
| Zaburzenia serca                                               | Często                       | tachykardia<br>palpitacje<br>wysiłek osierdziowy<br>migotanie przedsionków<br>bradykardia zatokowa<br>dusznica bolesna                                        |
|                                                                | Niezbyt często               | niewydolność serca<br>ostry zawał mięśnia sercowego<br>zastoinowa niewydolność serca                                                                          |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Bardzo często                | nadciśnienie                                                                                                                                                  |
|                                                                | Często                       | zakrzepica żył głębokich<br>zakrzepica żył powierzchownych<br>zator                                                                                           |
|                                                                | Niezbyt często               | choroba okluzyjna tętnic obwodowych<br>chłód obwodowy<br>zakrzepica                                                                                           |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często                | kaszel                                                                                                                                                        |
|                                                                | Często                       | duszność<br>ból jamy ustnej i gardła<br>wysiłek opłucnowy<br>dysfonia<br>zatorowość płucna                                                                    |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Bardzo często                | zaparcie<br>nudności<br>wymioty<br>zapalenie jamy ustnej<br>biegunka<br>ból brzucha<br>ból w górnej części brzucha                                            |
|                                                                | Często                       | niestrawność<br>rozdęcie jamy brzusznej<br>dyskomfort w jamie brzusznej<br>zapalenie trzustki<br>zapalenie błony śluzowej żołądka<br>ostre zapalenie trzustki |
|                                                                | Niezbyt często               | krwotok z ust                                                                                                                                                 |
| Zaburzenia wątroby i przewodów żółciowych                      | Często                       | hepatotoksyczność<br>hiperbilirubinemia<br>hipertransaminazemia<br>toksyczne zapalenie wątroby                                                                |
|                                                                | Niezbyt często               | polekowe uszkodzenie wątroby<br>choroba wątroby i dróg żółciowych<br>uszkodzenie wątroby                                                                      |
|                                                                | Bardzo często                | wysypka                                                                                                                                                       |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Częstość występowania | Ponatynib w skojarzeniu z chemioterapią o zmniejszonej intensywności<br>Działania niepożądane                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |                       | suchość skóry                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                   | Często                | świąd<br>łysienie<br>wysypka plamisto-grudkowa                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często         | ból pleców<br>ból kończyn<br>ból stawów<br>ból mięśni                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                   | Często                | ból kości<br>ból szyi<br>skurcze mięśni                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Bardzo często         | gorączka<br>zmęczenie<br>osłabienie<br>obrzęk obwodowy                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                   | Często                | ból w klatce piersiowej<br>ból                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Badania diagnostyczne                             | Bardzo często         | aminotransferaza alaninowa podwyższona<br>lipaza podwyższona<br>aminotransferaza asparaginianowa podwyższona<br>gamma-glutamylotransferaza podwyższona<br>dehydrogenaza mleczanowa we krwi podwyższona<br>amylaza podwyższona                                                                                       |
|                                                   | Często                | fosfataza alkaliczna we krwi podwyższona<br>kreatynina we krwi podwyższona<br>fibrynogen we krwi obniżony<br>białko C-reaktywne podwyższone<br>liczba neutrofili podwyższona<br>białko całkowite obniżone<br>liczba płytek krwi podwyższona<br>mózgowy peptyd natriuretyczny podwyższony<br>troponina I podwyższona |
|                                                   | Niezbyt często        | zmniejszenie frakcji wyrzutowej                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach         | Niezbyt często        | krwihak podtwardówkowy                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Niedrożność naczyń (patrz punkty 4.2 i 4.4)*

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

W badaniu II fazy PACE (patrz punkt 5.1) z co najmniej 64-miesięczną obserwacją, działania niepożądane obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i chorobę zarostową

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

W badaniu II fazy OPTIC (patrz punkt 5.1) z medianą obserwacji wynoszącą 77,9 miesiąca działania niepożądane obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i chorobę zarostową naczyń obwodowych (częstości związane z leczeniem) wystąpiły odpowiednio u 5,3%, 4,3% i 4,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg). Łącznie działania niepożądane w postaci niedrożności tętnic wystąpiły u 13,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg), przy czym u 8,5% pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg). Mediana czasu do wystąpienia pierwszych przypadków sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych i choroby zarostowej naczyń obwodowych wynosiła odpowiednio 473, 356 i 108 dni w badaniu OPTIC. Spośród 94 pacjentów w badaniu OPTIC (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg) u 1 pacjenta wystąpiła żylna reakcja zakrzepowo-zatorowa.

W badaniu III fazy PhALLCON (patrz punkt 5.1), z medianą obserwacji wynoszącą 20,43 miesiąca, działania niepożądane obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i chorobę zarostową naczyń obwodowych (częstości związane z leczeniem) wystąpiły odpowiednio u 1,2%, 0,6% i 0,6% pacjentów leczonych ponatynibem w skojarzeniu z chemioterapią. Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów, którzy otrzymywali ponatynib w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu PhALLCON.

#### *Mielosupresja*

W badaniu PACE mielosupresja była często obserwowana we wszystkich populacjach pacjentów. Częstość występowania małopłytkowości, neutropenii i niedokrwistości stopnia 3. lub 4. była większa u pacjentów z AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL, niż u pacjentów z CP-CML (patrz Tabela 11). Mielosupresja była obserwowana u pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wartościami laboratoryjnymi, jak również u pacjentów z uprzednio istniejącymi nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych.

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

Zdarzenia związane z mielosupresją zgłaszano u 83% pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu PhALLCON, u 63% pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu OPTIC (kohorta 45 mg) i u 60% pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu PACE.

#### *Hepatotoksyczność*

Zdarzenia hepatotoksyczności wystąpiły u 64 % pacjentów, którzy otrzymywali ponatynib w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu PhALLCON, u 28 % pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu OPTIC (kohorta 45 mg) i u 30% pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu PACE (patrz punkt 4.4).

#### *Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*

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

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

Ciężkie reakcje skórne (takie jak zespół Stevensa-Johnsona) zgłaszano u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Należy powiadomić pacjentów o konieczności

niezwłocznego zgłaszania podejrzewanych reakcji skórnych, w szczególności w przypadku występowania pęcherzy, łuszczenia się skóry, zmian błony śluzowej lub objawów ogólnoustrojowych.

**Tabela 11 Częstość występowania klinicznie znaczących nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 3./4.\* u  $\geq 2\%$  pacjentów w poszczególnych grupach chorób w badaniu fazy II (N = 449): minimalny okres obserwacji wynoszący 64 miesiące u wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu**

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

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania ponatynibu w monoterapii u dzieci i młodzieży oceniano w otwartym badaniu fazy 1/2 z jedną grupą leczenia obejmującą 61 dzieci i młodzieży (w wieku od  $\geq 1$  roku do < 18 lat) z nawracającymi lub opornymi na leczenie białaczkami, chłoniakami lub guzami litymi (patrz punkt 5.1). Obserwowany profil bezpieczeństwa stosowania ponatynibu w monoterapii u dzieci i młodzieży był zasadniczo zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych zgłoszono pojedyncze przypadki przypadkowego przedawkowania produktu Iclusig. Pojedyncze dawki wynoszące 165 mg oraz szacowane 540 mg u dwóch pacjentów nie spowodowały żadnych klinicznie znaczących działań niepożądanych. Wielokrotne dawki 90 mg na dobę podawane przez 12 dni spowodowały u pacjenta zapalenie płuc, ogólnoustrojową reakcję

zapalną, migotanie przedsionków oraz bezobjawowy umiarkowany wysięk osierdziowy. Po przerwaniu leczenia zdarzenia te ustąpiły i wznowiono leczenie produktem Iclusig w dawce 45 mg na dobę. W razie przedawkowania produktu Iclusig należy objąć pacjenta obserwacją i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

Ponatinib jest silnym inhibitorem pan BCR-ABL z elementami budowy chemicznej, w tym z potrójnym wiązaniem węglowym, zapewniającymi duże powinowactwo do naturalnej BCR-ABL, jak również do zmutowanych form kinazy ABL.

#### Działanie farmakodynamiczne

Ponatinib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością  $IC_{50}$  wynoszącą, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM. W testach komórkowych ponatinib był w stanie pokonać oporność na imatynib, dazatynib i nilotinib zależną od mutacji domeny kinazy BCR-ABL. W nieklinicznych testach mutagenyzy stwierdzono, że stężenie ponatinibu wynoszące 40 nM jest wystarczające do zmniejszenia żywotności komórek z ekspresją wszystkich badanych mutacji BCR-ABL (w tym T315I) o > 50% i zahamowania występowania klonów mutacji. W komórkowym teście przyspieszonej mutagenyzy nie wykryto żadnej mutacji BCR-ABL, która wykazałaby oporność na ponatinib w stężeniu 40 nM.

Ponatinib powodował kurczenie się guza i wydłużał przeżywalność myszy z nowotworem z ekspresją normalnej BCR-ABL lub jej mutacji T315I.

Po dawkach 30 mg lub większych minimalne stężenie ponatinibu w osoczu w stanie równowagi zwykle przekraczało 21 ng/ml (40 nM). Po dawkach 15 mg lub większych u 32 z 34 pacjentów (94%) wykazano  $\geq 50\%$  zmniejszenie fosforylacji CRK-like (CRKL), biologicznego wskaźnika inhibicji BCR-ABL, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej.

Ponatinib hamuje aktywność innych klinicznie znaczących kinaz przy wartościach  $IC_{50}$  poniżej 20 nM i wykazuje aktywność komórkową wobec RET, FLT3 i KIT członków rodzin kinaz FGFR, PDGFR i VEGFR.

#### Elektrofizjologia serca

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Pacjenci z CML i Ph+ ALL wcześniej leczeni innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) lub z mutacją T315I.*

##### *Badanie PACE*

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z CML i Ph+ ALL opornych na lub nietolerujących poprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej oceniane są w

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

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

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

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

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

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

Do badania włączono 449 pacjentów, z których 444 kwalifikowało się do analizy: 267 pacjentów z CP-CML (kohorta R/I: n = 203, kohorta T315I: n = 64), 83 pacjentów z AP-CML (kohorta R/I: n = 65, kohorta T315I: n = 18), 62 pacjentów z BP-CML (kohorta R/I: n = 38, kohorta T315I: n = 24) oraz 32 pacjentów z Ph+ ALL (kohorta R/I: n = 10, kohorta T315I: n = 22). Uprzednia MCyR lub lepsza (MCyR, MMR lub CMR) na dazatynib lub nilotynib osiągnięta została tylko u 26% pacjentów z CP-CML, a uprzednia MaHR lub lepsza (MaHR, MCyR, MMR lub CMR) osiągnięta została tylko u 21% i 24% pacjentów z, odpowiednio, AP-CML, and BP-CML/Ph+ALL. Wyjściowa charakterystyka demograficzna przedstawiona jest w Tabeli 12 poniżej.

**Tabela 12 Dane demograficzne i charakterystyka choroby dla badania PACE**

| <b>Charakterystyka pacjentów włączonych do badania</b> | <b>Łączna populacja bezpieczeństwa<br/>N = 449</b> |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Wiek</b>                                            |                                                    |
| Mediana, lata (zakres)                                 | 59 (18 - 94)                                       |
| <b>Płeć, n (%)</b>                                     |                                                    |
| Męska                                                  | 238 (53%)                                          |

| Charakterystyka pacjentów włączonych do badania                                                                                                         | Łączna populacja bezpieczeństwa<br>N = 449 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Rasa, n (%)</b>                                                                                                                                      |                                            |
| Żółta                                                                                                                                                   | 59 (13%)                                   |
| Czarna/Afroamerykańska                                                                                                                                  | 25 (6%)                                    |
| Biała                                                                                                                                                   | 352 (78%)                                  |
| Inna                                                                                                                                                    | 13 (3%)                                    |
| <b>Ocena sprawności w skali ECOG, n (%)</b>                                                                                                             |                                            |
| ECOG = 0 lub 1                                                                                                                                          | 414 (92%)                                  |
| <b>Historia choroby</b>                                                                                                                                 |                                            |
| Mediana czasu od rozpoznania do pierwszej dawki, lata (zakres)                                                                                          | 6,09 (0,33 - 28,47)                        |
| Oporność na uprzednie leczenie TKI <sup>a*</sup> , n (%)                                                                                                | 374 (88%)                                  |
| Upierdnie leczenie TKI - liczba schematów, n (%)                                                                                                        |                                            |
| 1                                                                                                                                                       | 32 (7%)                                    |
| 2                                                                                                                                                       | 155 (35%)                                  |
| ≥ 3                                                                                                                                                     | 262 (58%)                                  |
| Mutacja BCR-ABL wykryta przy włączeniu, n (%) <sup>b</sup>                                                                                              |                                            |
| Brak                                                                                                                                                    | 198 (44%)                                  |
| 1                                                                                                                                                       | 192 (43%)                                  |
| ≥ 2                                                                                                                                                     | 54 (12%)                                   |
| <b>Choroby współistniejące</b>                                                                                                                          |                                            |
| Nadciśnienie tętnicze                                                                                                                                   | 159 (35%)                                  |
| Cukrzyca                                                                                                                                                | 57 (13%)                                   |
| Hipercholesterolemia                                                                                                                                    | 100 (22%)                                  |
| Choroba niedokrwienna serca w wywiadzie                                                                                                                 | 67 (15%)                                   |
| <sup>a*</sup> z 427 pacjentów zgłaszających uprzednie leczenie TKI dazatynibem lub nilotynibem.                                                         |                                            |
| <sup>b</sup> wśród pacjentów, u których wykryto co najmniej jedną mutację domeny kinazy BCR-ABL w momencie włączenia, wykryto 37 indywidualnych mutacji |                                            |

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

Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione w Tabeli 13, 14 i 15.

**Tabela 13 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z przewlekłą fazą CML opornych na lub nietolerujących uprzedniego leczenia**

|                                                                                                                                                                                                      | Razem<br>(N = 267) | Oporni lub nietolerujący    |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                      |                    | R/I<br>Kohorta<br>(N = 203) | T315I<br>Kohorta<br>(N = 64) |
| <b>Odpowiedź cytogenetyczna</b>                                                                                                                                                                      |                    |                             |                              |
| Większa(MCyR) <sup>a</sup><br>%<br>(95% CI)                                                                                                                                                          | 55%<br>(49-62)     | 51%<br>(44-58)              | 70%<br>(58-81)               |
| Pełna (CCyR)<br>%<br>(95% CI)                                                                                                                                                                        | 46%<br>(40-52)     | 40%<br>(33-47)              | 66%<br>(53-77)               |
| <b>Większa odpowiedź molekularna <sup>b</sup> %<br/>(95% CI)</b>                                                                                                                                     | 40%<br>(35-47)     | 35%<br>(28-42)              | 58%<br>(45-70)               |
| <sup>a</sup> Głównym punktem końcowym oceny w kohortach CP-CML była MCyR obejmująca zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściowa (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczna. |                    |                             |                              |

<sup>b</sup> Oznaczana we krwi obwodowej. Zdefiniowana jako stosunek transkryptów BCR-ABL do ABL  $\leq 0,1\%$  w Skali Międzynarodowej (IS) (tzn.  $\leq 0,1\%$  BCR-ABL<sup>IS</sup>; pacjenci muszą mieć transkrypt b2a2/b3a2 (p210)) we krwi obwodowej, oznaczany przy użyciu ilościowej reakcji polimerazy łańcuchowej odwrotnej transkryptazy (qRT PCR).  
Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.

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

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

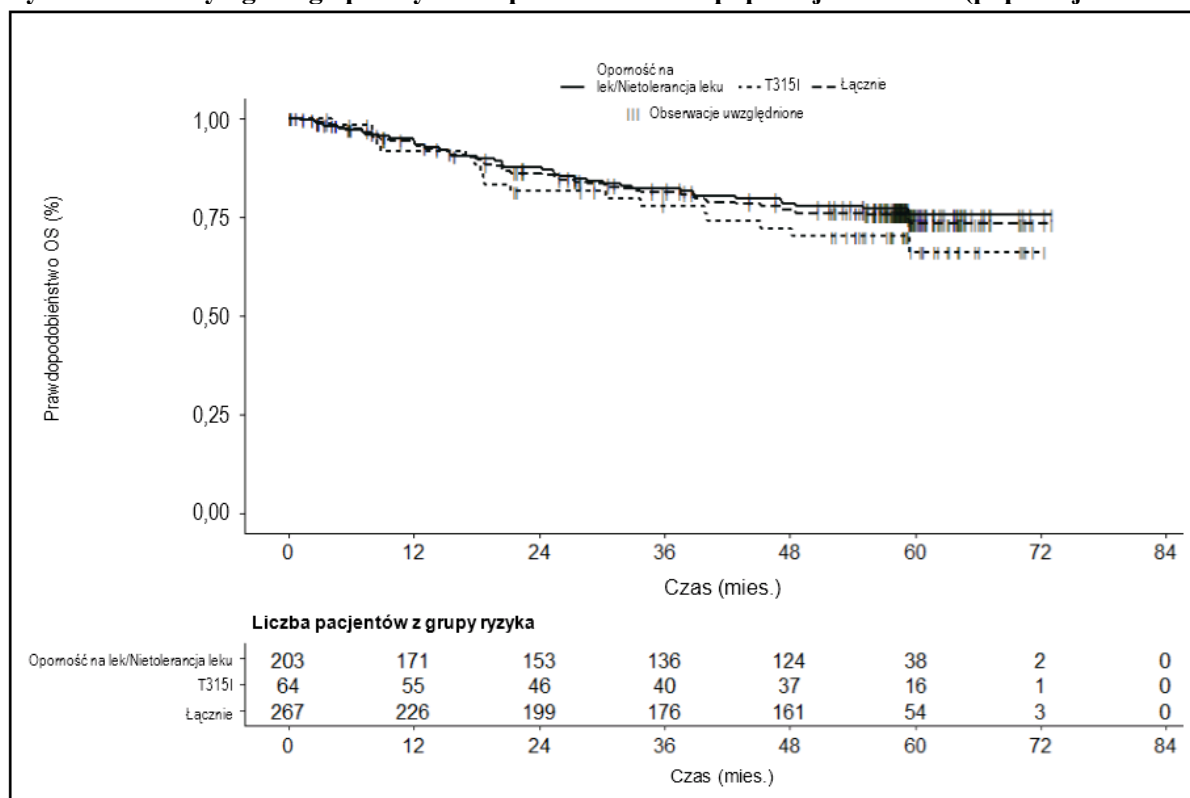
Dla każdej mutacji BCR-ABL wykrytej u więcej niż jednego pacjenta z CP-CML przy włączeniu do badania, po leczeniu produktem Iclusig osiągnięto MCyR.

U pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR, mediana czasu do MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 1,6 do 11,3 miesiąca), a u pacjentów, którzy osiągnęli MMR, mediana czasu do MMR wynosiła 5,5 miesiąca (zakres od 1,8 do 55,5 miesiąca). W momencie składania uaktualnionego raportu, przy minimalnym okresie obserwacji wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu wynoszącym 64 miesiące, nie osiągnięto jeszcze mediany czasu trwania MCyR ani MMR. Opierając się na szacunkach Kaplana-Meiera przewiduje się, że u 82% (95% CI: [74%-88%]) pacjentów z CP-CML (mediana okresu leczenia: 32,2 miesiąca), którzy osiągnęli MCyR, odpowiedź ta utrzyma się po 48 miesiącach i u 61% (95% CI: [51%-70%]) pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MMR, odpowiedź ta utrzyma się po 36 miesiącach. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi MCyR i MMR u wszystkich pacjentów z CP-CML nie uległo dalszej zmianie po rozszerzeniu analizy do 5 lat.

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

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

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



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

**Tabela 14 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z zaawansowaną fazą CML opornych lub nietolerujących poprzedniego leczenia**

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

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

**Tabela 15 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z Ph+ ALL opornych lub nietolerujących poprzedniego leczenia**

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

|                                                                                                                                                                                    | Razem<br>(N = 32) | Oporni lub nietolerujący   |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                    |                   | R/I<br>Kohorta<br>(N = 10) | T315I<br>Kohorta<br>(N = 22) |
| ° MCyR obejmuje zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną.<br>Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r. |                   |                            |                              |

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

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

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

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

#### Zmniejszenie dawki u pacjentów z CP-CML

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

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

### *Bezpieczeństwo stosowania*

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

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

**Tabela 16 Pierwsze zdarzenie niepożądane w postaci niedrożności naczyń u pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR po dawce 45 mg lub 30 mg (dane uzyskane 7 kwietnia 2014 r.)**

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

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

### *Skuteczność*

Dostępne są dane z badania fazy II PACE dotyczące utrzymywania się odpowiedzi (MCyR i MMR) u wszystkich pacjentów z CP-CML, u których zastosowano zmniejszenie dawki z dowolnego powodu. W Tabeli 17 przedstawione są te dane dla pacjentów, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 45 mg; dostępne są podobne dane dla pacjentów, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 30 mg. U większości pacjentów, u których zmniejszono dawki, odpowiedź (MCyR lub MMR) utrzymywała się przez aktualnie dostępny okres obserwacji. U pewnego odsetka pacjentów nie zmniejszono dawki w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

**Tabela 17 Utrzymywanie się odpowiedzi u pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 45 mg (dane uzyskane 6 lutego 2017 r.)**

|                                          | Osiągnięcie MCyR po 45 mg (N = 86) |                 | Osiągnięcie MMR po 45 mg (N = 63) |                |
|------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------|
|                                          | Liczba pacjentów                   | Utrzymanie MCyR | Liczba pacjentów                  | Utrzymanie MMR |
| <b>Bez zmniejszenia dawki</b>            | 19                                 | 13 (68%)        | 18                                | 11 (61%)       |
| <b>Zmniejszenie dawki tylko do 30 mg</b> | 15                                 | 13 (87%)        | 5                                 | 3 (60%)        |
| ≥ 3 miesiące zmniejszenia do 30 mg       | 12                                 | 10 (83%)        | 3                                 | 2 (67%)        |
| ≥ 6 miesięcy zmniejszenia do 30 mg       | 11                                 | 9 (82%)         | 3                                 | 2 (67%)        |
| ≥ 12 miesięcy zmniejszenia do 30 mg      | 8                                  | 7 (88%)         | 3                                 | 2 (67%)        |
| ≥ 18 miesięcy zmniejszenia do 30 mg      | 7                                  | 6 (86%)         | 2                                 | 2 (100%)       |
| ≥ 24 miesiące zmniejszenia do 30 mg      | 6                                  | 6 (100%)        | 2                                 | 2 (100%)       |
| ≥ 36 miesięcy zmniejszenia do 30 mg      | 1                                  | 1 (100%)        | --                                | --             |

|                                        | Osiągnięcie MCyR<br>po 45 mg (N = 86) |                    | Osiągnięcie MMR<br>po 45 mg (N = 63) |                   |
|----------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|
|                                        | Liczba<br>pacjentów                   | Utrzymanie<br>MCyR | Liczba<br>pacjentów                  | Utrzymanie<br>MMR |
| <b>Dowolne zmniejszenie do 15 mg</b>   | 52                                    | 51 (98%)           | 40                                   | 36 (90%)          |
| ≥ 3 miesiące zmniejszenia do<br>15 mg  | 49                                    | 49 (100%)          | 39                                   | 36 (92%)          |
| ≥ 6 miesięcy zmniejszenia do<br>15 mg  | 47                                    | 47 (100%)          | 37                                   | 35 (95%)          |
| ≥ 12 miesięcy zmniejszenia do<br>15 mg | 44                                    | 44 (100%)          | 34                                   | 33 (97%)          |
| ≥ 18 miesięcy zmniejszenia do<br>15 mg | 38                                    | 38 (100%)          | 29                                   | 29 (100%)         |
| ≥ 24 miesiące zmniejszenia do<br>15 mg | 32                                    | 32 (100%)          | 23                                   | 23 (100%)         |
| ≥ 36 miesięcy zmniejszenia do<br>15 mg | 8                                     | 8 (100%)           | 4                                    | 4 (100%)          |

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

#### *Otwarte, randomizowane badanie II fazy OPTIC*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Iclusig oceniono w badaniu II fazy OPTIC z optymalizacją dawki. Pacjenci kwalifikujący się do udziału w badaniu mieli CP-CML, którą uznano za oporną na co najmniej 2 podawane wcześniej inhibitory kinazy lub u których występuje mutacja T315I. Oporność w CP-CML w czasie przyjmowania wcześniejszego inhibitora kinazy określono jako nieosiągnięcie pełnej odpowiedzi hematologicznej (w ciągu 3 miesięcy), mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej (w ciągu 6 miesięcy) lub większej odpowiedzi cytogenetycznej (w ciągu 12 miesięcy) lub rozwinięcie się nowej mutacji domeny kinazy BCR-ABL1 lub nowej ewolucji klonalnej. Podczas włączania pacjentów do badania wymagany był u nich wynik ponad 1% BCR-ABL1<sup>IS</sup> (test z użyciem polimerazy łańcuchowej w czasie rzeczywistym). Pacjenci otrzymali jedną z trzech dawek początkowych: 45 mg doustnie raz na dobę, 30 mg doustnie raz na dobę lub 15 mg doustnie raz na dobę. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową 45 mg lub 30 mg, obowiązywała redukcja dawki do 15 mg raz na dobę po osiągnięciu ≤ 1% BCR-ABL1<sup>IS</sup>. Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności był reakcją cząsteczkową opartą na osiągnięciu ≤ 1% BCR-ABL1<sup>IS</sup> w ciągu 12 miesięcy. Wszyscy pacjenci osiągnęli 12-miesięczny punkt czasowy (pierwszorzędowy punkt końcowy) do czasu zamknięcia bazy danych analizy początkowej. Średni czas trwania obserwacji w odniesieniu do kohorty otrzymującej dawkę 45 mg (N = 94) wynosił 77,9 miesiąca (95% CI: 72,4, 84,0). Poniżej opisano jedynie wyniki skuteczności dla zalecanej dawki początkowej wynoszącej 45 mg. Łącznie 282 pacjentów otrzymało produkt Iclusig: 94 otrzymało dawkę początkową 45 mg, 94 otrzymało dawkę początkową 30 mg i 94 otrzymało dawkę początkową 15 mg. Podstawowa charakterystyka demograficzna pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową wynoszącą 45 mg, została opisana w Tabeli 18.

**Tabela 18 Dane demograficzne i charakterystyka choroby dla badania OPTIC**

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

Wyniki badania skuteczności przedstawiono w Tabeli 19.

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

Łącznie u 44% pacjentów występowała jedna lub więcej mutacji domeny kinazy BCR-ABL podczas włączania pacjenta do badania, przy czym najczęściej występowała mutacja T315I (27%). Analiza w podgrupach na podstawie podstawowego stanu mutacji T315I wykazała podobne odsetki  $\leq 1\%$  BCR-ABL<sup>IS</sup> po 2 miesiącach u pacjentów z mutacją T315I i bez niej (patrz Tabela 19 poniżej). Nie wykryto mutacji podczas włączania do badania u 54% pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową 45 mg

Po medianie 6,5 roku obserwacji pacjentów z CP-CML odsetek pacjentów, u których występowało przekształcenie ich choroby do AP-CML lub BP-CML, wynosił odpowiednio 11,7% i 3,2%.

**Tabela 19 Wyniki skuteczności u pacjentów z CP-CML, którzy otrzymywali produkt Iclusig przy początkowej dawce 45 mg w badaniu II fazy OPTIC**

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

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

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

<sup>(c)</sup> 98,3% CI oblicza się z użyciem dokładnego rozkładu dwumianowego (Clopper-Pearson).

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

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

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

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

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

- W czasie 12 miesięcy 34% (32/93) i 17% (16/93) pacjentów uzyskało odpowiednio CCyR i MMR. W czasie 24 miesięcy 34% (18/75) pacjentów uzyskało MMR. Mediana czasu trwania MMR nie została jeszcze osiągnięta.
- Mediana czasu trwania leczenia ponatynibem wynosiła 31 miesięcy.
- Spośród 45 pacjentów, u których obniżono dawkę od 45 mg do 15 mg po osiągnięciu  $\leq 1\%$  BCRABL1<sup>IS</sup>, u 25 pacjentów (55,6%) odpowiedź utrzymywała się przy obniżonej dawce przez co najmniej jeden rok. Spośród 25 pacjentów u 16 pacjentów (64%) odpowiedź po podaniu 15 mg utrzymywała się ponad 60 miesięcy. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (MR2).

- Prawdopodobieństwo utrzymywania się MR2 po 60 miesiącach wynosiło 68,8% (95% CI, 53,9, 79,8)
- Częstość odpowiedzi molekularnej ( $\leq 1\%$  BCR-ABL<sup>IS</sup>) do 60 miesięcy wynosiła 64,0% (95% CI 42,5, 82,0) u pacjentów z mutacją T315I i 59,1% (95% CI, 46,3, 71,0) u pacjentów bez mutacji T315I.
  - Odsetki odpowiedzi cząsteczkowej ( $\leq 1\%$  BCRABL<sup>1IS</sup>) w ciągu 12 miesięcy były niższe u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie  $\leq 2$  TKI w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie  $\geq 3$  TKI (odpowiednio 40% w porównaniu do 48%).

#### Pacjenci z nowo rozpoznaną Ph+ ALL

##### *Badanie PhALLCON*

Skuteczność produktu leczniczego Iclusig stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią o zmniejszonej intensywności, a następnie kontynuowane leczenie produktem leczniczym Iclusig w monoterapii oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym PhALLCON prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną.

Pacjenci kwalifikujący się do udziału w badaniu mieli nowo rozpoznaną Ph+ALL. Randomizację podzielono według wieku w czasie leczenia indukcyjnego (od 18 lat do <45 lat; od  $\geq 45$  lat do <60 lat; i  $\geq 60$  lat). Pacjenci zostali zrandomizowani (2:1) do grupy otrzymującej produkt Iclusig 30 mg doustnie raz na dobę lub imatynib 600 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z 20 cyklami chemioterapii, a następnie pacjenci otrzymywali produkt Iclusig lub imatynib w monoterapii. Dawkę produktu leczniczego Iclusig zmniejszono do 15 mg raz na dobę po zakończeniu fazy leczenia indukcyjnego i osiągnięciu CR z ujemną MRD. Jeśli u pacjenta nastąpiła utrata ujemnej MRD w dowolnym momencie po zmniejszeniu dawki opartej na odpowiedzi do 15 mg, dozwolone było ponowne zwiększenie dawki do 30 mg raz na dobę. Jedynie pacjenci, którzy uzyskali CR lub całkowitą remisję z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) z ujemną MRD pod koniec leczenia indukcyjnego, mogli kontynuować leczenie według uznania badacza.

##### *Fazy i schematy leczenia badania*

- Faza leczenia indukcyjnego: Pacjenci otrzymali trzy 28-dniowe cykle leczenia produktem leczniczym Iclusig w dawce początkowej 30 mg doustnie raz na dobę lub imatynib w dawce początkowej 600 mg doustnie raz na dobę; podawane od dnia 1. do dnia 28. cykli od 1 do 3 schematu leczenia w skojarzeniu z:
  - winkrystyną: w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanej dożylnie w dniu 1. i 14. i z ograniczeniem dawki do 2 mg oraz
  - deksametazonem: pacjenci w wieku poniżej 60 lat otrzymywali doustnie dawkę 40 mg w dniach od 1. do 4. i w dniach od 11. do 14. Pacjenci w wieku  $\geq 60$  lat otrzymywali doustnie dawkę 20 mg w dniach od 1 do 4 i w dniach od 11 do 14.
- Faza konsolidacji (naprzemienne stosowanie metotreksatu i cytarabiny): Pacjenci otrzymali sześć 28-dniowych cykli leczenia produktem leczniczym Iclusig, rozpoczynając od ostatniej dawki podawanej w fazie indukcyjnej; zmodyfikowanej dawki na podstawie CR z ujemną MRD lub leczenia imatynibem, rozpoczynając od ostatniej dawki w fazie indukcyjnej; podawanej od dnia 1. do dnia 28. cykli leczenia od 4 do 9 w skojarzeniu z:
  - metotreksatem: pacjenci w wieku poniżej 60 lat otrzymywali w dniu 1. dożylnie w 24-godzinnej infuzji dawkę 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. Pacjenci w wieku  $\geq 60$  lat otrzymywali w dniu 1. dożylnie w 24-godzinnej infuzji dawkę 250 mg/m<sup>2</sup> pc. Lek doraźny: kwas folinowy. Cykle badania 4, 6 i 8;
  - cytarabiną: pacjenci w wieku poniżej 60 lat otrzymywali co 12 godzin w dniu 1., 3. i 5. dożylnie w 2-godzinnej infuzji dawkę 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. Pacjenci w wieku  $\geq 60$  lat otrzymywali co 12 godzin w dniu 1., 3. i 5. dożylnie w 2-godzinnej infuzji dawkę 250 mg/m<sup>2</sup> pc. Cykle badania 5, 7 i 9.
- Faza leczenia podtrzymującego: Pacjenci otrzymali jedenaście 28-dniowych cykli leczenia produktem leczniczym Iclusig, rozpoczynając od ostatniej dawki podawanej w fazie konsolidacji; zmodyfikowanej dawki na podstawie CR z ujemną MRD lub leczenia imatynibem, rozpoczynając od ostatniej dawki w fazie konsolidacji; podawanej od dnia 1. do dnia 28. cykli leczenia od 10 do 20 w skojarzeniu z:

- winkrystyną: w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc., wstrzykiwanej dożylnie w ciągu jednej minuty w dniu 1. każdego cyklu fazy leczenia podtrzymującego, 1 wstrzyknięcie/miesiąc; z ograniczeniem dawki do 2 mg oraz
- prednizonem: pacjenci w wieku poniżej 60 lat: 200 mg/dobę, doustnie, w dniach od 1. do 5. Pacjenci w wieku od ≥60 lat do 69 lat: 100 mg/dobę, doustnie, w dniach od 1. do 5. Pacjenci w wieku ≥70 lat: 50 mg/dobę, doustnie, w dniach od 1. do 5.

Po 20 cyklach leczenia produktem leczniczym Iclusig lub imatynibem w skojarzeniu z chemioterapią pacjenci nadal otrzymywali produkt leczniczy Iclusig (21%) lub imatynib (9%) w monoterapii aż do nawrotu choroby po całkowitej remisji (CR), progresji choroby (*ang. progressive disease*, PD), przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (*ang. haematopoietic stem cell transplant*, HSCT), leczenia alternatywnego lub ciężkiej toksyczności. Podstawową charakterystykę demograficzną zrandomizowanej populacji opisano w Tabeli 20.

**Tabela 20 Dane demograficzne i charakterystyka choroby dla badania PhALLCON**

| Charakterystyka pacjenta podczas włączania do badania         | Iclusig<br>30 mg → 15 mg<br>z chemioterapią<br>(N = 164) | Imatynib<br>600 mg<br>z chemioterapią<br>(N = 81) |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Wiek (lata)</b>                                            |                                                          |                                                   |
| Mediana, lata (zakres)                                        | 54 (od 19 do 82)                                         | 52 (od 19 do 75)                                  |
| <b>Kategoria wiekowa<sup>(a)</sup>, n (%)</b>                 |                                                          |                                                   |
| Od 18 do < 45 lat                                             | 58 (35%)                                                 | 29 (36%)                                          |
| Od 45 do < 60 lat                                             | 45 (27%)                                                 | 22 (27%)                                          |
| ≥ 60 lat                                                      | 61 (37%)                                                 | 30 (37%)                                          |
| <b>Płeć, n (%)</b>                                            |                                                          |                                                   |
| Kobieta                                                       | 90 (55%)                                                 | 43 (53%)                                          |
| <b>Rasa, n (%)</b>                                            |                                                          |                                                   |
| Biała                                                         | 104 (63%)                                                | 62 (77%)                                          |
| Nie zgłoszono                                                 | 28 (17%)                                                 | 2 (3%)                                            |
| Azjatycka                                                     | 20 (12%)                                                 | 11 (14%)                                          |
| Czarna (afroamerykańska)                                      | 9 (5%)                                                   | 4 (5%)                                            |
| <b>Stan sprawności w skali ECOG, n (%)</b>                    |                                                          |                                                   |
| 0                                                             | 72 (44%)                                                 | 33 (41%)                                          |
| 1                                                             | 85 (52%)                                                 | 43 (53%)                                          |
| 2                                                             | 7 (4%)                                                   | 5 (6%)                                            |
| <b>Wywiad medyczny</b>                                        |                                                          |                                                   |
| Obecność dominujących wariantów BCR-ABL1 p190 lub p210, n (%) | 154 (94%)                                                | 78 (96%)                                          |
| Bez choroby pozaszpikowej, n (%)                              | 154 (94%)                                                | 78 (96%)                                          |
| Mediana, liczba białych krwinek <sup>(b)</sup> (zakres)       | 4,37 (od 0,4 do 197)                                     | 3,21 (od 0,2 do 81)                               |
| Mediana, blasty białaczkowe szpiku kostnego (%)               | 80%                                                      | 75%                                               |
| <b>Choroby współistniejące, n (%)</b>                         |                                                          |                                                   |
| Nadciśnienie tętnicze                                         | 58 (35%)                                                 | 30 (37%)                                          |
| Cukrzyca                                                      | 39 (24%)                                                 | 24 (30%)                                          |
| Dyslipidemia                                                  | 29 (18%)                                                 | 23 (28%)                                          |

<sup>(a)</sup> Randomizację podzielono według wieku (od 18 do <45 lat; od ≥45 lat do <60 lat; i ≥60 lat)

<sup>(b)</sup> Liczba białych krwinek na podstawie 10<sup>9</sup>/l.

Głównym wskaźnikiem skuteczności była CR z ujemną MRD po zakończeniu leczenia indukcyjnego. Ujemną MRD zdefiniowano jako ≤0,01% BCR-ABL1 w oznaczeniu w badaniach przeprowadzonych przez laboratorium centralne. Status CR został zdefiniowany jako obecność <5% blastów w szpiku

kosztym i brak choroby pozaszpikowej z normalizacją parametrów hematologicznych przez co najmniej 4 tygodnie w ocenie przeprowadzonej przez badacza.

Populacja pacjentów do analizy CR z ujemną MRD i odpowiedzią molekularną obejmowała 232 zrandomizowanych pacjentów, u których na początku badania stwierdzono dominujący wariant BCR-ABL1 p190 lub p210, określony w badaniach przeprowadzonych przez laboratorium centralne (154 pacjentów w grupie otrzymującej produkt Iclusig i 78 pacjentów w grupie otrzymującej imatynib).

Główną drugorzędową miarę skuteczności obejmującą przeżycie bez zdarzeń (*ang. event-free survival*, EFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek z następujących zdarzeń: niepowodzenie osiągnięcia CR po zakończeniu leczenia indukcyjnego, nawrót po osiągnięciu CR lub zgon z dowolnej przyczyny. O ile nie określono inaczej, populacja pacjentów z EFS obejmowała 245 zrandomizowanych pacjentów w populacji zgodnej z intencją leczenia (*ang. intention-to-treat*, ITT) ze 164 zrandomizowanymi pacjentami w grupie otrzymującej produkt Iclusig (w tym jeden pacjent, który zmarł z powodu wirusa COVID przed otrzymaniem pierwszej dawki) i 81 zrandomizowanych pacjentów w grupie otrzymującej imatynib.

Całkowity odsetek HSCT wynosił 34% (56/164) w grupie leczonej produktem Iclusig w porównaniu do 48% (39/81) w grupie otrzymującej imatynib.

Mediana czasu trwania obserwacji w zakresie całkowitego przeżycia wynosiła 20,43 miesiąca (95% CI: 18,39, 23,93) w przypadku grupy otrzymującej produkt leczniczy Iclusig i 18,14 miesiąca [95% CI: 13,86, 24,25) w grupie otrzymującej imatynib.

Badanie wykazało statystycznie istotnie większy odsetek CR z ujemną MRD po zakończeniu leczenia indukcyjnego u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Iclusig w porównaniu z grupą otrzymującą imatynib.

W momencie zakończenia gromadzenia danych wyniki głównej drugorzędowej miary skuteczności EFS nie były kompletne, z 33,5% zdarzeń wymaganych do ostatecznej analizy (34/164 zdarzeń w grupie otrzymującej produkt Iclusig i 24/81 zdarzeń w grupie otrzymującej imatynib).

Wyniki badania skuteczności podsumowano w Tabeli 21.

**Tabela 21 Wyniki skuteczności u pacjentów z Ph+ ALL w badaniu PhALLCON<sup>(a)</sup>**

|                                                                           | <b>Iclusig<br/>30 mg → 15 mg<br/>z chemioterapią<br/>(N = 154)</b> | <b>Imatynib<br/>600 mg<br/>z chemioterapią<br/>(N = 78)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>CR z ujemną MRD<sup>(b)</sup> po zakończeniu leczenia indukcyjnego</b> |                                                                    |                                                             |
| Osiągnięcia po zakończeniu leczenia indukcyjnego % (n/N)                  | 34,4% (53/154)                                                     | 16,7% (13/78)                                               |
| Różnica w zakresie ryzyka (95% CI) <sup>(c)</sup>                         | 0,18 (0,06, 0,29)                                                  |                                                             |
| Wartość p <sup>(d)</sup>                                                  | 0,0021                                                             |                                                             |
| Ryzyko względne (95% CI) <sup>(e)</sup>                                   | 2,06 (1,19, 3,56)                                                  |                                                             |

MRD: Minimalna choroba resztkowa; CR: Całkowita odpowiedź; MR: Odpowiedź molekularna; BCR-ABL1: punkt przerwania klastra regionu-Abelson.

<sup>(a)</sup> Na podstawie 232 zrandomizowanych pacjentów, u których stwierdzono dominujący wariant BCR-ABL1 p190 lub p210, określony w centralnych testach laboratoryjnych na początku badania.

<sup>(b)</sup> Odsetek CR z ujemną MRD jest zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR z ujemną MRD ( $\leq 0,01\%$  BCR-ABL1/ABL1 lub niewykrywalne transkrypty BCR-ABL1 w cDNA z  $\geq 10\,000$  transkrypcji ABL1 i spełniających kryteria CR).

<sup>(c)</sup> Różnica i 95% CI: Skorygowane ryzyko ICLUSIG – skorygowane ryzyko imatynibu i jego 95% CI.

<sup>(d)</sup> Wartość p jest oparta na teście chi-kwadrat Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), ze stratyfikacją według grupy randomizacji (wiek): od 18 lat do < 45 lat, od  $\geq 45$  do < 60 lat i  $\geq 60$  lat.

<sup>(e)</sup> Skorygowane ryzyko względne i jego 95% CI oparty na metodzie CMH zdefiniowanej w przypisie [d].

## Dzieci i młodzież

### CP-CML

W otwartym badaniu fazy 1/2 (badanie 102) z jedną grupą leczenia obejmującym dzieci i młodzież oceniano tolerancję, bezpieczeństwo stosowania, PK/farmakodynamikę oraz skuteczność stosowania ponatynibu w postaci doustnej u 61 dzieci i młodzieży (w wieku od  $\geq 1$  roku do  $< 18$  lat) z nawracającymi lub opornymi na leczenie białaczkami, chłoniakami lub guzami litymi, z kohortą zwiększenia CP-CML.

Łącznie leczenie ponatynibem otrzymywało 10 pacjentów w wieku od 6 lat do  $< 18$  lat z CP-CML, u których występowała oporność lub nietolerancja w trakcie co najmniej jednej wcześniej stosowanej terapii TKI ukierunkowanej na BCR-ABL lub u których występowała mutacja domeny kinazy T315I.

U uczestników z CP-CML mediana ekspozycji na ponatynib wynosiła 533 dni (zakres: od 72 do 1 100), a średnia dawka dobową wynosiła 40,59 mg.

Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w przypadku uczestników z CP-CML była MCyR oceniana przez 12 miesięcy za pomocą konwencjonalnej cytogenetyki lub FISH. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały CHR po 6 miesiącach, CCyR po 12 miesiącach, większą odpowiedź molekularną (MMR) po 12 miesiącach, TTR, Dor, PFS i OS.

Wszyscy uczestnicy (100%) z CP-CML otrzymali wcześniej leczenie TKI BCR-ABL.

U tych uczestników odsetek większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) w ciągu 12 miesięcy wynosił 90,0%. Pełna odpowiedź hematologiczna (CHR) po 6 miesiącach wynosiła 90%. Mediana czasu do CyR wynosiła jeden miesiąc, a do MR 2,83 miesiąca. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa ponatynibu w populacji dzieci i młodzieży z CP-CML był zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych pacjentów z CP-CML.

### Ph+ALL

W otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy 1/2, z jedną grupą leczenia (badanie 1501) u 11 dzieci i młodzieży w wieku 9-17 lat oceniano bezpieczeństwo, tolerancję, PK i skuteczność stosowania ponatynibu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową, w leczeniu Ph+ ALL u dzieci z białaczką Ph+ ALL, Ph+ MPAL lub Ph-like ALL z nawrotem choroby lub z opornością lub nietolerancją na co najmniej jedną wcześniejszą terapię zawierającą TKI BCR-ABL lub u dzieci z białaczką Ph+ ALL z mutacją Ph+ T315I.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z R/R białaczką Ph+ ALL leczonych ponatynibem w skojarzeniu z intensywną, 4-lekową chemioterapią indukcyjną (PEG-asparaginaza, daunorubicyna, deksametazon i winkrystyna) wykazano, że stosowanie ponatynibu podawanego raz na dobę w skojarzeniu z intensywną chemioterapią 4-lekową nie jest tolerowane u tych pacjentów.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

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

Ponatinib w terapeutycznym stężeniu w surowicy w warunkach *in vitro* nie hamuje OATP1B1 ani OATP1B3, OCT1 ani OCT2, transporterów anionów organicznych OAT1 ani OAT3, ani pompy eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP). W związku z tym wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatinib substratów tych transporterów jest bardzo mało prawdopodobne. Badania *in vitro* wskazują, że wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatinib metabolizmu substratów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A lub CYP2D6 jest bardzo mało prawdopodobne.

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

#### Eliminacja

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

#### Zaburzenie czynności nerek

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

#### Zaburzenie czynności wątroby

Pojedynczą dawkę 30 mg ponatinibu podano pacjentom z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oraz zdrowym ochotnikom z prawidłową czynnością wątroby. C<sub>max</sub> ponatinibu było porównywalne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby. W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością wątroby, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stwierdzono mniejsze wartości C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-∞</sub> ponatinibu, a u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby czas połowicznej eliminacji ponatinibu był dłuższy, jednak różnica nie była istotna klinicznie.

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

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

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

#### Związane z pacjentem czynniki wpływające na farmakokinetykę ponatynibu

Nie przeprowadzono szczegółowych badań oceniających wpływ płci, wieku, rasy i masy ciała na farmakokinetykę ponatynibu. Zintegrowana analiza farmakokinetyczna populacji przeprowadzona dla ponatynibu sugeruje, że wiek może być czynnikiem predykcyjnym zmienności pozornego klirensu ponatynibu w postaci doustnej (CL/F). Płeć, rasa i masa ciała nie są wskaźnikami prognostycznym międzyosobniczej zmienności farmakokinetyki ponatynibu.

#### Dzieci i młodzież

Po podaniu ponatynibu 61 dzieciom i młodzieży, stosując podejście oparte na masie ciała raz na dobę, stwierdzono, że ekspozycja na ponatynib w stanie stacjonarnym jest porównywalna z ekspozycją na ponatynib w stanie stacjonarnym u dorosłych leczonych dawką 45 mg raz na dobę. Ekspozycja farmakokinetyczna ponatynibu po podaniu wielokrotnym była porównywalna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do <12 lat oraz od ≥12 lat do <18 lat.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

laktoza jednowodna

celuloza mikrokrystaliczna

karboksymetyloskrobia sodowa

krzemionka koloidalna bezwodna

magnezu stearynian

Otoczka tabletki

talk

makrogol

alkohol poliwinylowy

tytanu dwutlenek (E 171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. .

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

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### Iclusig 15 mg tabletki powlekane

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

### Iclusig 30 mg tabletki powlekane

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

### Iclusig 45 mg, tabletki powlekane

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 lutego 2018 r.

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

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

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Iclusig 5 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

*Substancje pomocnicze o znanym działaniu*

Każda kapsułka twarda zawiera 35 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułki twarde (kapsułki).

Nieoznakowana, nieprzezroczysta biała kapsułka twarda o średnicy około 6 mm i długości około 17,6 mm.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Iclusig jest wskazany w monoterapii u dzieci w wieku 6 lat lub starszych z

- przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (CP-CML), która jest oporna na dazatynib lub nilotynib; które nie tolerują dazatynibu lub nilotynibu i dla których późniejsze leczenie imatynibem nie jest klinicznie odpowiednie; lub u których występuje mutacja T315I.

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

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

#### Dawkowanie

Ponatynib podawany jest doustnie raz na dobę w postaci tabletek powlekanych Iclusig lub kapsułek twardych Iclusig. W przypadku dzieci i młodzieży zalecana dawka początkowa jest dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie masy ciała (patrz Tabela 1):

**Tabela 1 Zalecana dawka początkowa i dawka zmniejszona po uzyskaniu odpowiedzi molekularnej u dzieci i młodzieży z CP-CML**

| Masa ciała         | Zalecana dawka początkowa w mg (raz na dobę) | Zalecana dawka zmniejszona w mg (raz na dobę) |
|--------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| >45 kg             | 45 mg                                        | 15 mg                                         |
| od >30 kg do 45 kg | 30 mg                                        | 10 mg                                         |
| od 15 kg do 30 kg  | 15 mg                                        | 5 mg                                          |

Leczenie należy kontynuować dopóki u pacjenta nie pojawią się objawy progresji choroby lub objawy ciężkiej toksyczności.

Pacjentów należy monitorować w zakresie odpowiedzi zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi.

Podobnie jak u dorosłych, ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Iclusig zgodnie z Tabelą 1 u dzieci i młodzieży z CP-CML, które osiągnęły odpowiedź molekularną, biorąc pod uwagę następujące czynniki w indywidualnej ocenie pacjenta: ryzyko ze strony układu krążenia, działania niepożądane leczenia ponatynibem, czas do wystąpienia odpowiedzi oraz poziomu transkryptu BCR ABL (patrz punkty 4.4 i 5.1). W razie zmniejszania dawki zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi. U pacjentów z utratą odpowiedzi, dawkę produktu leczniczego Iclusig można ponownie zwiększyć do wcześniej tolerowanej dawki dobowej. Leczenie produktem leczniczym Iclusig należy kontynuować do czasu utraty odpowiedzi po ponownym zwiększeniu dawki lub objawach ciężkiej toksyczności.

#### Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A

Należy rozważyć zmniejszenie początkowej dawki produktu Iclusig przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów CYP3A, u dzieci i młodzieży, zgodnie z tabelą 2 poniżej (patrz punkt 4.4).

**Tabela 2 Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów CYP3A**

| Masa ciała         | Zalecana dawka początkowa w mg (raz na dobę) |
|--------------------|----------------------------------------------|
| >45 kg             | 30 mg                                        |
| od >30 kg do 45 kg | 20 mg                                        |
| od 15 kg do 30 kg  | 10 mg                                        |

#### Postępowanie w razie działań toksycznych:

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

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

#### *Mielosupresja*

W Tabeli 3 w przypadku dzieci i młodzieży przedstawione są modyfikacje dawki w przypadku neutropenii i małopłytkowości, które nie są związane z białaczką.

**Tabela 3 Modyfikacje dawki w przypadku mielosupresji u dzieci i młodzieży**

|                                               |                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dawka początkowa ponatynibu 45 mg raz na dobę | BLN* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>lub<br>płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l | Pierwsze wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"><li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w takiej samej dawce po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li></ul>                |
|                                               |                                                                                 | Ponowne wystąpienie po podaniu dawki 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 30 mg po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li></ul> |
|                                               |                                                                                 | Ponowne wystąpienie po podaniu dawki 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 15 mg po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li></ul> |
| Dawka początkowa ponatynibu 30 mg raz na dobę | BLN* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>lub<br>płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l | Pierwsze wystąpienie:<br>Wstrzymać podawanie i wznowić je w takiej samej dawce po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.                                                         |
|                                               |                                                                                 | Ponowne wystąpienie po podaniu dawki 30 mg:<br>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 20 mg po powrocie do BLN > 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.                                          |
|                                               |                                                                                 | Ponowne wystąpienie po podaniu dawki 20 mg:<br>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 10 mg po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.                                          |
| Dawka początkowa ponatynibu 15 mg raz na dobę | BLN* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>lub<br>płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l | Pierwsze wystąpienie:<br>Wstrzymać podawanie i wznowić je w takiej samej dawce po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.                                                         |
|                                               |                                                                                 | Ponowne wystąpienie po podaniu dawki 15 mg:<br>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 10 mg po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.                                          |
|                                               |                                                                                 | Ponowne wystąpienie po podaniu dawki 10 mg:<br>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 5 mg po powrocie do BLN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i liczby płytek krwi do ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.                                           |
| *BLN = bezwzględna liczba neutrofilii         |                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                         |

*Niedrożność tętnic i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*

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

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

### *Zapalenie trzustki*

W tabeli 4 w przypadku dzieci i młodzieży przedstawione są zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych dotyczących trzustki.

**Tabela 4 Modyfikacje dawki w przypadku zapalenia trzustki i zwiększenia aktywności lipazy u dzieci i młodzieży**

|                                               |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dawka początkowa ponatynibu 45 mg raz na dobę | Zapalenie trzustki stopnia 2. i (lub) zwiększenie aktywności lipazy stopnia 2. ( $> 1,5 - 2,0 \times \text{IGGN}$ lub $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ i bezobjawowe) | Kontynuować leczenie w tej samej dawce                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                               | Bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}^*$ )                                                                                 | Wystąpienie po podaniu dawki 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 30 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt; 1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li></ul> Wystąpienie po podaniu dawki 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 15 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt; 1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li></ul> Wystąpienie po podaniu dawki 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig</li></ul>                                                                                       |
|                                               | Zapalenie trzustki stopnia 3 lub objawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ )                                               | Wystąpienie po podaniu dawki 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do <math>&lt;</math> stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 30 mg</li></ul> Wystąpienie po podaniu dawki 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do <math>&lt;</math> stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 15 mg</li></ul> Wystąpienie po podaniu dawki 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig</li></ul> |
|                                               | Zapalenie trzustki stopnia 4. lub zwiększenie aktywności lipazy stopnia 4. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}$ i objawowe)                                                   | Odstawić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Dawka początkowa ponatynibu 30 mg raz na dobę | Zapalenie trzustki stopnia 2. i (lub) zwiększenie aktywności lipazy stopnia 2. ( $> 1,5 - 2,0 \times \text{IGGN}$ lub $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ i bezobjawowe) | Kontynuować leczenie w tej samej dawce                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                               |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | Bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}^*$ )                                                                                 | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 20 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt;1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 20 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 10 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt;1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 10 mg:<br/>Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig</p>                                                                                         |
|                                               | Zapalenie trzustki stopnia 3 lub objawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ )                                               | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do <math>&lt;</math> stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 20 mg</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 20 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do <math>&lt;</math> stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 10 mg</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 10 mg:<br/>Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig</p> |
|                                               | Zapalenie trzustki stopnia 4. lub zwiększenie aktywności lipazy stopnia 4. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}$ i objawowe)                                                   | Odstawić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Dawka początkowa ponatynibu 15 mg raz na dobę | Zapalenie trzustki stopnia 2. i (lub) zwiększenie aktywności lipazy stopnia 2. ( $> 1,5 - 2,0 \times \text{IGGN}$ lub $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ i bezobjawowe) | Kontynuować leczenie w tej samej dawce                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                               | Bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}^*$ )                                                                                 | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 10 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt;1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 10 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie i wznowić je w dawce 5 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt;1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 5 mg:<br/>Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig</p>                                                                                           |
|                                               | Zapalenie trzustki stopnia 3 lub objawowe zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. ( $> 2,0 - 5,0 \times \text{IGGN}$ )                                               | Wystąpienie po podaniu dawki 15 mg:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|  |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do &lt; stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 10 mg</li> </ul> Wystąpienie po podaniu dawki 10 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie do uzyskania całkowitego ustąpienia objawów i po przywróceniu zwiększenia aktywności lipazy do &lt; stopnia 2. i wznowić leczenie w dawce 5 mg</li> </ul> Wystąpienie po podaniu dawki 5 mg:<br>Należy rozważyć odstawienie leczenia produktem Iclusig |
|  | Zapalenie trzustki stopnia 4. lub zwiększenie aktywności lipazy stopnia 4. ( $> 5,0 \times \text{IGGN}$ i objawowe) | Należy odstawić leczenie produktem Iclusig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\*IGGN = górna granica normy przyjęta w danej placówce

#### *Hepatotoksyczność*

Może być konieczne przerwanie podawania lub odstawienie produktu zgodnie z opisem podanym w tabeli 5 w przypadku dzieci i młodzieży.

**Tabela 5 Zalecane modyfikacje dawki z powodu hepatotoksyczności u dzieci i młodzieży**

|                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dawka początkowa ponatynibu 45 mg raz na dobę | <p>Zwiększenie aktywności aminotransferazy wątrobowej <math>&gt; 3 \times \text{GGN}^*</math></p> <p>Długotrwałe utrzymywanie się stopnia 2. (powyżej 7 dni)</p> <p>Stopień 3 lub wyższy</p>       | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać podawanie produktu Iclusig i monitorować czynność wątroby</li> <li>Wznowić podawanie produktu Iclusig w dawce 30 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1. (<math>&lt; 3 \times \text{GGN}</math>) lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać podawanie produktu Iclusig i wznowić w dawce 15 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1. lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odstawić</li> </ul> |
|                                               | Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT $\geq 3 \times \text{GGN}$ z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times \text{GGN}$ i aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times \text{GGN}$ | Odstawić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dawka początkowa<br>ponatynibu 30 mg raz na<br>dobę | <p>Zwiększenie aktywności aminotransferazy wątrobowej <math>&gt; 3 \times \text{GGN}^*</math></p> <p>Długotrwałe utrzymywanie się stopnia 2. (powyżej 7 dni)</p> <p>Stopień 3 lub wyższy</p>                                                     | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać podawanie produktu Iclusig i monitorować czynność wątroby</li> <li>Wznowić podawanie produktu Iclusig w dawce 20 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1. (<math>&lt; 3 \times \text{GGN}</math>) lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 20 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać podawanie produktu Iclusig i wznowić w dawce 10 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1. lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 10 mg:<br/>Odstawić</p>                            |
|                                                     | <p>Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT <math>\geq 3 \times \text{GGN}</math> z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny <math>&gt; 2 \times \text{GGN}</math> i aktywności fosfatazy zasadowej <math>&lt; 2 \times \text{GGN}</math></p> | Odstawić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dawka początkowa<br>ponatynibu 15 mg raz na<br>dobę | <p>Zwiększenie aktywności aminotransferazy wątrobowej <math>&gt; 3 \times \text{GGN}^*</math></p> <p>Długotrwałe utrzymywanie się stopnia 2. (powyżej 7 dni)</p> <p>Stopień 3. lub wyższy</p>                                                    | <p>Wystąpienie po podaniu dawki 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać podawanie produktu Iclusig i monitorować czynność wątroby</li> <li>Wznowić podawanie produktu Iclusig w dawce 10 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1. (<math>&lt; 3 \times \text{GGN}</math>) lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 10 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wznowić podawanie produktu Iclusig w dawce 5 mg po powrocie do wartości <math>\leq</math> stopień 1. (<math>&lt; 3 \times \text{GGN}</math>) lub do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>Wystąpienie po podaniu dawki 5 mg:<br/>Odstawić</p> |
|                                                     | <p>Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT <math>\geq 3 \times \text{GGN}</math> z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny <math>&gt; 2 \times \text{GGN}</math> i aktywności fosfatazy zasadowej <math>&lt; 2 \times \text{GGN}</math></p> | Odstawić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

\*GGN = górna granica normy dla laboratorium

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Wśród 732 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych PACE i OPTIC produktu Iclusig 191 (26%) miało  $\geq 65$  lat. W porównaniu do pacjentów w wieku  $< 65$  lat, u starszych pacjentów większe było prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Iclusig w monoterapii u pacjentów w wieku poniżej 6 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Iclusig w skojarzeniu z chemioterapią u dzieci (patrz punkt 5.1).

#### Sposób podawania

Produkt Iclusig jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt Iclusig może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Produkt Iclusig jest dostępny jako tabletki powlekane oraz kapsułki twarde.

W przypadku dawek, których nie można uzyskać w postaci tabletek powlekanych lub w przypadku dzieci i młodzieży, które nie są w stanie połknąć tabletek powlekanych, dostępne są kapsułki twarde 5 mg. Kapsułki twarde można połykać w całości, ale w przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie ich połknąć, kapsułkę można otworzyć i wymieszać z miękkim pokarmem (mus jabłkowy lub jogurt) i niezwłocznie przyjąć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Istotne działania niepożądane

##### *Mielosupresja*

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

##### *Niedrożność tętnic*

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały przypadki niedrożności tętniczej, w tym przypadki zawału mięśnia sercowego zakończone zgonem, udaru, niedrożności tętnic siatkówki wiążące się niekiedy z trwałym uszkodzeniem wzroku lub jego utratą, stenozy dużych naczyń tętniczych w mózgu, ciężkiej choroby tętnic obwodowych, zwężenia tętnicy nerkowej (z towarzyszącym nasilającym się, niestabilnym lub opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym) i konieczność pilnych zabiegów rewaskularyzacyjnych. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z

czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane związane z niedrożnością tętnic występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie.

Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Podczas badań klinicznych wystąpiły działania niepożądane związane z niedrożnością tętnic, w tym poważne (patrz punkt 4.8). U części pacjentów wystąpiły zdarzenia więcej niż jednego typu.

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

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

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

#### *Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa*

Podczas badań klinicznych wystąpiły działania niepożądane w postaci żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym poważne (patrz punkt 4.8).

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

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

#### *Nadciśnienie tętnicze*

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

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

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

### *Tętniak i rozwarstwienie tętnicy*

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

### *Zastoinowa niewydolność serca*

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

### *Zapalenie trzustki i aktywność lipazy w surowicy*

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

### *Hepatotoksyczność*

Produkt Iclusig może spowodować zwiększenie wyników oznaczenia ALAT, AspAT, bilirubiny i fosfatazy zasadowej. U większości pacjentów, u których stwierdzono hepatotoksyczność, pierwsze zdarzenie hepatotoksyczności zaobserwowano w pierwszym roku leczenia. Stwierdzono przypadki niewydolności wątroby (w tym zakończone zgonem). Testy wątrobowe należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać je okresowo, w odstępach zgodnych ze wskazaniami klinicznymi. Czynność wątroby należy dokładnie monitorować, gdy ponatynib jest stosowany w skojarzeniu z lekami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że zaburzają czynności wątroby (patrz punkt 4.8).

### *Krwotok*

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

### *Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*

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

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Iclusig. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia

produktem leczniczym Iclusig, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

#### *Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii*

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

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

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

#### *Dzieci i młodzież:*

U dzieci i młodzieży leczonych inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) ukierunkowanym na BCR-ABL obserwowano opóźnienie wzrostu. Biorąc pod uwagę prawdopodobny mechanizm działania i podejrzewany związek TKI z opóźnieniem wzrostu, zaleca się ściśle monitorowanie wzrostu u dzieci i młodzieży podczas leczenia ponatynibem.

#### Interakcje z produktami leczniczymi

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

Zaleca się ścisłą obserwację kliniczną podczas podawania ponatynibu z substratami P gp lub BCRP (patrz punkt 4.5).

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

U pacjentów z Ph+ ALL podczas jednoczesnego stosowania ponatynibu z chemioterapią (patrz punkt 5.1) występowanie zdarzeń niepożądanych, tj. hepatotoksyczności, mielosupresji lub innych, może się nasilić (patrz punkt 4.8). Stosowanie ponatynibu w skojarzeniu z chemioterapią wymaga szczególnej ostrożności.

#### Wydłużenie odstępu QT

Możliwość wydłużania odstępu QT przez produkt Iclusig oceniano u 39 pacjentów z białaczką i nie zaobserwowano znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Jednakże nie przeprowadzono wszechstronnego badania oceniającego odstęp QT, w związku z czym nie można wykluczyć klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT.

#### Specjalne populacje

##### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*

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

##### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

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

## Laktoza

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

## Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę lub kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Substancje, które mogą zwiększyć stężenie ponatynibu w surowicy

#### *Inhibitory CYP3A*

Ponatynib jest metabolizowany przez CYP3A4.

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

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

W przypadku dzieci i młodzieży należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej, jak opisano w punkcie 4.2.

### Substancje, które mogą zmniejszyć stężenie ponatynibu w surowicy

#### *Induktory CYP3A*

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

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

### Substancje, na których stężenie w surowicy może mieć wpływ ponatynib

#### *Substraty transporterów*

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

## Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety zdolne do poczęcia/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

#### Ciąża

Na podstawie ograniczonych danych u ludzi (wyniki pochodzące z mniej niż 50 znanych ciąż) zgłaszano przypadki wrodzonej okrzężnicy olbrzymiej (choroby Hirschsprunga) u dzieci urodzonych przez kobiety narażone na działanie ponatynibu w pierwszym trymestrze ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu Iclusig nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że podawanie ponatynibu jest konieczne ze względu na stan kliniczny kobiety. Jeżeli produkt ten jest stosowany w okresie ciąży, należy poinformować pacjentkę o możliwym zagrożeniu dla płodu.

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane:**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

*Wcześniejsze leczenie CML lub Ph+ ALL lub pacjenci z mutacją T315I Pacjenci wcześniej leczeni z powodu CML lub Ph+ALL lub z mutacją T315I (badanie PACE)* W badaniu II fazy PACE (patrz punkt 5.1) najczęstsze poważne działania niepożądane (częstość występowania podczas leczenia) obejmowały zapalenie płuc (7,3%); zapalenie trzustki (5,8%); ból w jamie brzusznej (4,7%); migotanie przedsionków (4,5%); gorączkę (4,5%), zawał mięśnia sercowego (4,0%), niedrożność tętniczych naczyń obwodowych (3,8%); niedokrwistość; (3,8%); dusznicę bolesną (3,3%); zmniejszenie liczby płytek krwi (3,1%); gorączkę neutropeniczną (2,9%); nadciśnienie (2,9%); chorobę tętnic wieńcowych (2,7%), zastoinową niewydolność serca (2,4%); epizod naczyniowo-mózgowy (2,4%); sepsę (2,4%), zapalenie tkanki łącznej (2,2%), ostre uszkodzenie nerek (2,0%), zakażenie dróg moczowych (2,0%) i zwiększenie aktywności lipazy (2,0%).

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

Działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 13%, 9% i 11% pacjentów leczonych produktem Iclusig. W sumie działania niepożądane w postaci niedrożności naczyń tętniczych i żylnych wystąpiły u 25% pacjentów leczonych produktem Iclusig w badaniu fazy II PACE z obserwacją trwającą minimum 64 miesiące, a

poważne działania niepożądane wystąpiły u 20% pacjentów. U części pacjentów wystąpiły zdarzenia więcej niż jednego typu.

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

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

#### *Wcześniejsze leczenie CP-CML (badanie OPTIC)*

W badaniu II fazy OPTIC (patrz punkt 5.1) łącznie wystąpiły działania niepożądane w postaci niedrożności tętnic u 13,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg) w tym 2 z nich były śmiertelne, a u 8,5% pacjentów (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg) wystąpiły poważne działania niepożądane. Działania niepożądane obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i chorobę zarostową naczyń obwodowych (częstości związane z leczeniem) wystąpiły odpowiednio u 5,3%, 4,3% i 4,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg). Spośród 94 pacjentów w kohorcie otrzymującej dawkę 45 mg u 1 pacjenta wystąpiła żylna reakcja zakrzepowo-zatorowa (niedrożność żyły siatkówki stopnia 1).

#### *Pacjenci z nowo rozpoznaną Ph+ ALL (badanie PhALLCON)*

Zdarzenia związane z mielosupresją zgłaszano u 83% pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu PhALLCON. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku były małopłytkowość (47%), neutropenia (44%) i niedokrwistość (44%). Zdarzenia hepatotoksyczności wystąpiły u 64% pacjentów. Ogólnie zaobserwowano większą częstość występowania mielosupresji związanej z chemioterapią (gorączka neutropeniczna, gorączka, zapalenie płuc i sepsa), jak również obwodowej neuropatii czuciowej i zapalenia jamy ustnej w porównaniu ze stosowaniem ponatynibu w monoterapii.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych produktu leczniczego Iclusig w monoterapii podano w Tabeli 6 i opiera się na 449 pacjentach z CML i Ph+ ALL narażonych na działanie ponatynibu w badaniu II fazy PACE i 94 pacjentach z CML narażonych na działanie ponatynibu (dawka początkowa 45 mg) w badaniu OPTIC II fazy z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 77,93 miesiąca.

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Iclusig w skojarzeniu z chemioterapią podano w Tabeli 7 i została określona na podstawie 163 pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL leczonych ponatynibem w skojarzeniu z chemioterapią o zmniejszonej intensywności, a następnie kontynuowaniem leczenia produktem Iclusig w monoterapii w badaniu III fazy PhALLCON.

Informacje na temat podstawowej charakterystyki uczestników badań podano w punkcie 5.1. Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania. Zastosowane częstości występowania to: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 6 Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z CML i Ph+ ALL lub z obecną mutacją T315I – częstość podana dla zdarzeń występujących podczas leczenia**

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość      | Działania niepożądane              |
|---------------------------------|---------------|------------------------------------|
|                                 | Bardzo często | zakażenie górnych dróg oddechowych |

| Klasyfikacja układów i narządów     | Częstość       | Działania niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze  | Często         | zapalenie płuc<br>posocznica<br>zapalenie mieszków włosowych<br>zapalenie tkanki łącznej<br>półpasiec                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | Bardzo często  | niedokrwistość<br>zmniejszenie liczby płytek krwi<br>zmniejszenie liczby neutrofili                                                                                                                                                                                                                                |
|                                     | Często         | pancytopenia<br>gorączka neutropeniczna<br>zmniejszenie liczby białych krwinek<br>zmniejszenie liczby limfocytów<br>eozynofilia<br>liczba neutrofili podwyższona<br>mielosupresja                                                                                                                                  |
| Zaburzenia endokrynologiczne        | Często         | niedoczynność tarczycy <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często  | zmniejszenie apetytu<br>hipertriglicydemia<br>hipercholesterolemia                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                     | Często         | odwodnienie<br>zatrzymanie płynów<br>hipokalcemia<br>hiperglikemia<br>hiperurykemia<br>hipofosfatemia<br>hipokaliemia<br>zmniejszenie masy ciała<br>hiponatremia<br>dyslipidemia<br>upośledzona tolerancja glukozy<br>lipoproteiny o niskiej gęstości podwyższone<br>zwiększenie masy ciała<br>zespół rozpadu guza |
| Zaburzenia psychiczne               | Bardzo często  | bezsenna                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                     | Często         | lęk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Zaburzenia układu nerwowego         | Bardzo często  | ból głowy<br>zawroty głowy                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                     | Często         | zdarzenie naczyniowo-mózgowe<br>udar niedokrwienny mózgu<br>neuropatia obwodowa<br>oszałość<br>migrena<br>hiperestezja<br>hipestezja<br>parestezja<br>przemijający napad niedokrwienny<br>zaburzenie nerwu twarzowego<br>zwężenie tętnicy szyjnej                                                                  |
|                                     | Niezbyt często | zwężenie tętnic mózgowych<br>krwotok mózgowy<br>krwotok śródczaszkowy<br>zespół odwracalnej tylnej encefalopatii*                                                                                                                                                                                                  |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość       | Działania niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia oka                  | Często         | nieostre widzenie<br>suchość oka<br>obrzęk okołoooczodołowy<br>obrzęk powiek<br>zapalenie spojówek<br>zaburzenia widzenia<br>zapalenie powiek<br>ból oka<br>przekrwienie oczu<br>niedrożność żyły siatkówki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                 | Niezbyt często | zakrzepica żył siatkówki<br>niedrożność tętnic siatkówki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Zaburzenia serca                | Często         | niewydolność serca<br>zawał mięśnia sercowego<br>zastoinowa niewydolność serca<br>choroba niedokrwienna serca<br>dusznica bolesna<br>wysięk osierdziowy<br>migotanie przedsionków<br>zmniejszenie frakcji wyrzutowej<br>ostry zespół wieńcowy<br>trzepotanie przedsionków<br>bradykardia<br>palpitacje<br>tachykardia<br>dysfunkcja lewej komory<br>przerost lewej komory<br>bradykardia zatokowa<br>n-końcowy fragment prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego podwyższony<br>niestabilna dławica piersiowa<br>niedokrwienie mięśnia sercowego<br>skurcze dodatkowe nadkomorowe<br>dodatkowe skurcze komorowe<br>wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie<br>przewlekła niewydolność serca<br>mózgowy peptyd natriuretyczny podwyższony |
|                                 | Niezbyt często | dyskomfort ze strony serca<br>kardiomiopatia niedokrwienna<br>skurcz tętnic wieńcowych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Częstość          | Działania niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Bardzo często     | nadciśnienie tętnicze                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                | Często            | choroba zarostowa tętnic obwodowych<br>niedokrwienie obwodowe<br>stenoza tętnic obwodowych<br>chromanie przestankowe<br>zakrzepica żył głębokich<br>uderzenia gorąca<br>zaczerwieniem skóry<br>przełom nadciśnieniowy                                                                                                       |
|                                                                | Niezbyt często    | słabe krążenie obwodowe<br>zawał śledziony<br>zatorowość żylna<br>zakrzepica żylna<br>zwężenie tętnicy nerkowej                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                | Częstość nieznana | tętniak<br>rozwarstwienie tętnicy                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często     | duszność<br>kaszel                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                | Często            | zatorowość płucna<br>wysięk opłucnowy<br>krwawienie z nosa<br>dysfonia<br>nadciśnienie płucne<br>ból jamy ustnej i gardła<br>produktywny kaszel                                                                                                                                                                             |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Bardzo często     | ból jamy brzusznej<br>biegunka<br>wymioty<br>zaparcie<br>nudności<br>zwiększenie stężenia lipazy                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                | Często            | zapalenie trzustki<br>zwiększenie stężenia amylazy we krwi<br>choroba refluksowa przełyku<br>zapalenie jamy ustnej<br>niestrawność<br>rozdęcie jamy brzusznej<br>dyskomfort w jamie brzusznej<br>suchość ust<br>krwotok żołądkowy<br>zapalenie żołądka<br>ból jamy ustnej i gardła<br>wrzód żołądka<br>krwawienie z dziąseł |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Bardzo często     | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej<br>zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej<br>aminotransferazy podwyższone<br>hepatotoksyczność                                                                                                                                                         |
|                                                                | Często            | zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi<br>zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej<br>zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy<br>hipertransaminazemia                                                                                                                                                     |
|                                                                | Niezbyt często    | niewydolność wątroby<br>żółtaczka                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Częstość      | Działania niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Bardzo często | wysypka<br>suchość skóry<br>świąd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                   | Często        | swędząca wysypka<br>złuszczająca wysypka<br>rumień<br>łysienie<br>łuszczenie się skóry<br>nocne poty<br>nadmierna potliwość<br>wybroczyny<br>krwawe podbiegnięcia<br>ból skóry<br>złuszczające zapalenie skóry<br>hiperkeratoza<br>hiperpigmentacja skóry<br>trądzik<br>trądzikopodobne zapalenie skóry<br>wyprysk<br>rogowacenie włosowe<br>wysypka plamista<br>wysypka plamisto-grudkowa<br>stłuczenie<br>łupież czerwony mieszkowy<br>wysypka rumieniowa<br>wysypka krostkowa<br>zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)<br>zapalenie skóry<br>wysypka grudkowa<br>rumień wielopostaciowy<br>alergiczne zapalenie skóry<br>brodawczak skóry<br>łuszczycopodobne zapalenie skóry |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często | ból kości<br>ból stawów<br>ból mięśni<br>ból kończyn<br>ból pleców<br>kurcze mięśni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                   | Często        | ból mięśniowo-szkieletowy<br>ból szyi<br>ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej<br>ból w klatce<br>osłabienie mięśniowe<br>sztywność mięśniowo-szkieletowa<br>ból kręgosłupa<br>zapalenie ścięgna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Często        | Białkomocz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | Często        | zaburzenia wzdru<br>brak miesiączki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Klasyfikacja układów i narządów             | Częstość      | Działania niepożądane                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | zmęczenie<br>astenia<br>obrzęk obwodowy<br>gorączka<br>ból                                                                             |
|                                             | Często        | dreszcze<br>choroba grypopodobna<br>ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego<br>powstanie wyczuwalnego guzka<br>obrzęk twarzy |
| Badania diagnostyczne                       | Często        | białko C-reaktywne podwyższone<br>hipoalbuminemia                                                                                      |

\* Spontaniczne raporty związane z doświadczeniem po wprowadzeniu do obrotu.

<sup>a</sup> Niedoczynność tarczycy obejmuje niedoczynność tarczycy i pierwotną niedoczynność tarczycy.

**Tabela 7 Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL w badaniu PhALLCON – częstość zgłaszana na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem**

| Klasyfikacja układów i narządów     | Częstość występowania | Ponatynib w skojarzeniu z chemioterapią o zmniejszonej intensywności<br>Działania niepożądane                                               |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze  | Często                | zapalenie płuc<br>zapalenie spojówek<br>sepsa<br>wstrząs septyczny<br>zakażenie neutropeniczne                                              |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | Bardzo często         | małopłytkowość<br>niedokrwistość<br>neutropenia<br>gorączka neutropeniczna<br>leukopenia<br>leukocytoza                                     |
|                                     | Często                | mielosupresja<br>limfopenia<br>cytopenia<br>agranulocytoza                                                                                  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często         | hipokaliemia<br>hiperglikemia<br>hipokalcemia<br>hipofosfatemia<br>hiperurykemia                                                            |
|                                     | Często                | zmniejszenie apetytu<br>hipertriglicydemia<br>hiponatremia<br>hipoalbuminemia<br>hipercholesterolemia<br>dyslipidemia<br>zatrzymanie płynów |
| Zaburzenia psychiczne               | Bardzo często         | bezsenność                                                                                                                                  |
| Zaburzenia układu nerwowego         | Bardzo często         | ból głowy<br>neuropatia obwodowa<br>parestezja                                                                                              |

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                         | <b>Częstość występowania</b> | <b>Ponatynib w skojarzeniu z chemioterapią o zmniejszonej intensywności<br/>Działania niepożądane</b>                                                         |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                              | obwodowa neuropatia czuciowa<br>zawroty głowy                                                                                                                 |
|                                                                | Często                       | hipestezja                                                                                                                                                    |
| Zaburzenia oka                                                 | Często                       | krwawienie spojówkowe                                                                                                                                         |
|                                                                | Niezbyt często               | niedrożność żyły siatkówki                                                                                                                                    |
| Zaburzenia serca                                               | Często                       | tachykardia<br>palpitacje<br>wysiłek osierdziowy<br>migotanie przedsionków<br>bradykardia zatokowa<br>dusznica bolesna                                        |
|                                                                | Niezbyt często               | niewydolność serca<br>ostry zawał mięśnia sercowego<br>zastoinowa niewydolność serca                                                                          |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Bardzo często                | nadciśnienie                                                                                                                                                  |
|                                                                | Często                       | zakrzepica żył głębokich<br>zakrzepica żył powierzchownych<br>zator                                                                                           |
|                                                                | Niezbyt często               | choroba okluzyjna tętnic obwodowych<br>chłód obwodowy<br>zakrzepica                                                                                           |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często                | kaszel                                                                                                                                                        |
|                                                                | Często                       | duszność<br>ból jamy ustnej i gardła<br>wysiłek opłucnowy<br>dysfonia<br>zatorowość płucna                                                                    |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Bardzo często                | zaparcie<br>nudności<br>wymioty<br>zapalenie jamy ustnej<br>biegunka<br>ból brzucha<br>ból w górnej części brzucha                                            |
|                                                                | Często                       | niestrawność<br>rozdęcie jamy brzusznej<br>dyskomfort w jamie brzusznej<br>zapalenie trzustki<br>zapalenie błony śluzowej żołądka<br>ostre zapalenie trzustki |
|                                                                | Niezbyt często               | krwotok z ust                                                                                                                                                 |
| Zaburzenia wątroby i przewodów żółciowych                      | Często                       | hepatotoksyczność<br>hiperbilirubinemia<br>hipertransaminazemia<br>toksyczne zapalenie wątroby                                                                |
|                                                                | Niezbyt często               | polekowe uszkodzenie wątroby<br>choroba wątroby i dróg żółciowych<br>uszkodzenie wątroby                                                                      |
|                                                                | Bardzo często                | wysypka                                                                                                                                                       |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Częstość występowania | Ponatynib w skojarzeniu z chemioterapią o zmniejszonej intensywności<br>Działania niepożądane                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |                       | suchość skóry                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                   | Często                | świąd<br>łysienie<br>wysypka plamisto-grudkowa                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często         | ból pleców<br>ból kończyn<br>ból stawów<br>ból mięśni                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                   | Często                | ból kości<br>ból szyi<br>skurcze mięśni                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Bardzo często         | gorączka<br>zmęczenie<br>osłabienie<br>obrzęk obwodowy                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                   | Często                | ból w klatce piersiowej<br>ból                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Badania diagnostyczne                             | Bardzo często         | aminotransferaza alaninowa podwyższona<br>lipaza podwyższona<br>aminotransferaza asparaginianowa podwyższona<br>gamma-glutamylotransferaza podwyższona<br>dehydrogenaza mleczanowa we krwi podwyższona<br>amylaza podwyższona                                                                                       |
|                                                   | Często                | fosfataza alkaliczna we krwi podwyższona<br>kreatynina we krwi podwyższona<br>fibrynogen we krwi obniżony<br>białko C-reaktywne podwyższone<br>liczba neutrofili podwyższona<br>białko całkowite obniżone<br>liczba płytek krwi podwyższona<br>mózgowy peptyd natriuretyczny podwyższony<br>troponina I podwyższona |
|                                                   | Niezbyt często        | zmniejszenie frakcji wyrzutowej                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach         | Niezbyt często        | krwihak podtwardówkowy                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Niedrożność naczyń (patrz punkty 4.2 i 4.4)*

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

W badaniu II fazy PACE (patrz punkt 5.1) z co najmniej 64-miesięczną obserwacją, działania niepożądane obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i chorobę zarostową

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

W badaniu II fazy OPTIC (patrz punkt 5.1) z medianą obserwacji wynoszącą 77,9 miesiąca działania niepożądane obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i chorobę zarostową naczyń obwodowych (częstości związane z leczeniem) wystąpiły odpowiednio u 5,3%, 4,3% i 4,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg). Łącznie działania niepożądane w postaci niedrożności tętnic wystąpiły u 13,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Iclusig (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg), przy czym u 8,5% pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg). Mediana czasu do wystąpienia pierwszych przypadków sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych i choroby zarostowej naczyń obwodowych wynosiła odpowiednio 473, 356 i 108 dni w badaniu OPTIC. Spośród 94 pacjentów w badaniu OPTIC (kohorta otrzymująca dawkę 45 mg) u 1 pacjenta wystąpiła żylna reakcja zakrzepowo-zatorowa.

W badaniu III fazy PhALLCON (patrz punkt 5.1), z medianą obserwacji wynoszącą 20,43 miesiąca, działania niepożądane obejmujące reakcje sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i chorobę zarostową naczyń obwodowych (częstości związane z leczeniem) wystąpiły odpowiednio u 1,2%, 0,6% i 0,6% pacjentów leczonych ponatynibem w skojarzeniu z chemioterapią. Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów, którzy otrzymywali ponatynib w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu PhALLCON.

#### *Mielosupresja*

W badaniu PACE mielosupresja była często obserwowana we wszystkich populacjach pacjentów. Częstość występowania małopłytkowości, neutropenii i niedokrwistości stopnia 3. lub 4. była większa u pacjentów z AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL, niż u pacjentów z CP-CML (patrz Tabela 11). Mielosupresja była obserwowana u pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wartościami laboratoryjnymi, jak również u pacjentów z uprzednio istniejącymi nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych.

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

Zdarzenia związane z mielosupresją zgłaszano u 83% pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu PhALLCON, u 63% pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu OPTIC (kohorta 45 mg) i u 60% pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu PACE.

#### *Hepatotoksyczność*

Zdarzenia hepatotoksyczności wystąpiły u 64 % pacjentów, którzy otrzymywali ponatynib w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu PhALLCON, u 28 % pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu OPTIC (kohorta 45 mg) i u 30% pacjentów leczonych ponatynibem w badaniu PACE (patrz punkt 4.4).

#### *Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*

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

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

Ciężkie reakcje skórne (takie jak zespół Stevensa-Johnsona) zgłaszano u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Należy powiadomić pacjentów o konieczności

niezwłocznego zgłaszania podejrzewanych reakcji skórnych, w szczególności w przypadku występowania pęcherzy, łuszczenia się skóry, zmian błony śluzowej lub objawów ogólnoustrojowych.

**Tabela 8 Częstość występowania klinicznie znaczących nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 3./4.\* u  $\geq 2\%$  pacjentów w poszczególnych grupach chorób w badaniu fazy II (N = 449): minimalny okres obserwacji wynoszący 64 miesiące u wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu**

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

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania ponatynibu w monoterapii u dzieci i młodzieży oceniano w otwartym badaniu fazy 1/2 z jedną grupą leczenia obejmującą 61 dzieci i młodzieży (w wieku od  $\geq 1$  roku do < 18 lat) z nawracającymi lub opornymi na leczenie białaczkami, chłoniakami lub guzami litymi (patrz punkt 5.1). Obserwowany profil bezpieczeństwa stosowania ponatynibu w monoterapii u dzieci i młodzieży był zasadniczo zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych zgłoszono pojedyncze przypadki przypadkowego przedawkowania produktu Iclusig. Pojedyncze dawki wynoszące 165 mg oraz szacowane 540 mg u dwóch pacjentów nie spowodowały żadnych klinicznie znaczących działań niepożądanych. Wielokrotne dawki 90 mg na dobę podawane przez 12 dni spowodowały u pacjenta zapalenie płuc, ogólnoustrojową reakcję

zapalną, migotanie przedsionków oraz bezobjawowy umiarkowany wysięk osierdziowy. Po przerwaniu leczenia zdarzenia te ustąpiły i wznowiono leczenie produktem Iclusig w dawce 45 mg na dobę. W razie przedawkowania produktu Iclusig należy objąć pacjenta obserwacją i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

Ponatinib jest silnym inhibitorem pan BCR-ABL z elementami budowy chemicznej, w tym z potrójnym wiązaniem węglowym, zapewniającymi duże powinowactwo do naturalnej BCR-ABL, jak również do zmutowanych form kinazy ABL.

#### Działanie farmakodynamiczne

Ponatinib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością  $IC_{50}$  wynosząca, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM. W testach komórkowych ponatinib był w stanie pokonać oporność na imatinib, dasatinib i nilotinib zależną od mutacji domeny kinazy BCR-ABL. W nieklinicznych testach mutagenyzy stwierdzono, że stężenie ponatinibu wynoszące 40 nM jest wystarczające do zmniejszenia żywotności komórek z ekspresją wszystkich badanych mutacji BCR-ABL (w tym T315I) o > 50% i zahamowania występowania klonów mutacji. W komórkowym teście przyspieszonej mutagenyzy nie wykryto żadnej mutacji BCR-ABL, która wykazywałaby oporność na ponatinib w stężeniu 40 nM.

Ponatinib powodował kurczenie się guza i wydłużał przeżywalność myszy z nowotworem z ekspresją normalnej BCR-ABL lub jej mutacji T315I.

Po dawkach 30 mg lub większych minimalne stężenie ponatinibu w osoczu w stanie równowagi zwykle przekraczało 21 ng/ml (40 nM). Po dawkach 15 mg lub większych u 32 z 34 pacjentów (94%) wykazano  $\geq 50\%$  zmniejszenie fosforylacji CRK-like (CRKL), biologicznego wskaźnika inhibicji BCR-ABL, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej.

Ponatinib hamuje aktywność innych klinicznie znaczących kinaz przy wartościach  $IC_{50}$  poniżej 20 nM i wykazuje aktywność komórkową wobec RET, FLT3 i KIT członków rodzin kinaz FGFR, PDGFR i VEGFR.

#### Elektrofizjologia serca

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Pacjenci z CML i Ph+ ALL wcześniej leczeni innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) lub z mutacją T315I.*

##### *Badanie PACE*

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z CML i Ph+ ALL opornych na lub nietolerujących poprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej oceniane są w

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

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

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

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

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

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

Do badania włączono 449 pacjentów, z których 444 kwalifikowało się do analizy: 267 pacjentów z CP-CML (kohorta R/I: n = 203, kohorta T315I: n = 64), 83 pacjentów z AP-CML (kohorta R/I: n = 65, kohorta T315I: n = 18), 62 pacjentów z BP-CML (kohorta R/I: n = 38, kohorta T315I: n = 24) oraz 32 pacjentów z Ph+ ALL (kohorta R/I: n = 10, kohorta T315I: n = 22). Uprzednia MCyR lub lepsza (MCyR, MMR lub CMR) na dazatynib lub nilotynib osiągnięta została tylko u 26% pacjentów z CP-CML, a uprzednia MaHR lub lepsza (MaHR, MCyR, MMR lub CMR) osiągnięta została tylko u 21% i 24% pacjentów z, odpowiednio, AP-CML, and BP-CML/Ph+ALL. Wyjściowa charakterystyka demograficzna przedstawiona jest w Tabeli 9 poniżej.

**Tabela 9 Dane demograficzne i charakterystyka choroby dla badania PACE**

| <b>Charakterystyka pacjentów włączonych do badania</b> | <b>Łączna populacja bezpieczeństwa<br/>N = 449</b> |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Wiek</b>                                            |                                                    |
| Mediana, lata (zakres)                                 | 59 (18 - 94)                                       |
| <b>Płeć, n (%)</b>                                     |                                                    |
| Męska                                                  | 238 (53%)                                          |

| Charakterystyka pacjentów włączonych do badania                                                                                                         | Łączna populacja bezpieczeństwa<br>N = 449 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Rasa, n (%)</b>                                                                                                                                      |                                            |
| Żółta                                                                                                                                                   | 59 (13%)                                   |
| Czarna/Afroamerykańska                                                                                                                                  | 25 (6%)                                    |
| Biała                                                                                                                                                   | 352 (78%)                                  |
| Inna                                                                                                                                                    | 13 (3%)                                    |
| <b>Ocena sprawności w skali ECOG, n (%)</b>                                                                                                             |                                            |
| ECOG = 0 lub 1                                                                                                                                          | 414 (92%)                                  |
| <b>Historia choroby</b>                                                                                                                                 |                                            |
| Mediana czasu od rozpoznania do pierwszej dawki, lata (zakres)                                                                                          | 6,09 (0,33 - 28,47)                        |
| Oporność na uprzednie leczenie TKI <sup>a*</sup> , n (%)                                                                                                | 374 (88%)                                  |
| Upierdnie leczenie TKI - liczba schematów, n (%)                                                                                                        |                                            |
| 1                                                                                                                                                       | 32 (7%)                                    |
| 2                                                                                                                                                       | 155 (35%)                                  |
| ≥ 3                                                                                                                                                     | 262 (58%)                                  |
| Mutacja BCR-ABL wykryta przy włączeniu, n (%) <sup>b</sup>                                                                                              |                                            |
| Brak                                                                                                                                                    | 198 (44%)                                  |
| 1                                                                                                                                                       | 192 (43%)                                  |
| ≥ 2                                                                                                                                                     | 54 (12%)                                   |
| <b>Choroby współistniejące</b>                                                                                                                          |                                            |
| Nadciśnienie tętnicze                                                                                                                                   | 159 (35%)                                  |
| Cukrzyca                                                                                                                                                | 57 (13%)                                   |
| Hipercholesterolemia                                                                                                                                    | 100 (22%)                                  |
| Choroba niedokrwienna serca w wywiadzie                                                                                                                 | 67 (15%)                                   |
| <sup>a*</sup> z 427 pacjentów zgłaszających upierdnie leczenie TKI dazatynibem lub nilotynibem.                                                         |                                            |
| <sup>b</sup> wśród pacjentów, u których wykryto co najmniej jedną mutację domeny kinazy BCR-ABL w momencie włączenia, wykryto 37 indywidualnych mutacji |                                            |

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

Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione w Tabeli 10, 11 i 12.

**Tabela 10 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z przewlekłą fazą CML opornych na lub nietolerujących upierdniego leczenia**

|                                                                                                                                                                                                      | Razem<br>(N = 267) | Oporni lub nietolerujący    |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                      |                    | R/I<br>Kohorta<br>(N = 203) | T315I<br>Kohorta<br>(N = 64) |
| Odpowiedź cytogenetyczna                                                                                                                                                                             |                    |                             |                              |
| Większa(MCyR) <sup>a</sup><br>%<br>(95% CI)                                                                                                                                                          | 55%<br>(49-62)     | 51%<br>(44-58)              | 70%<br>(58-81)               |
| Pełna (CCyR)<br>%<br>(95% CI)                                                                                                                                                                        | 46%<br>(40-52)     | 40%<br>(33-47)              | 66%<br>(53-77)               |
| Większa odpowiedź<br>molekularna <sup>b</sup> %<br>(95% CI)                                                                                                                                          | 40%<br>(35-47)     | 35%<br>(28-42)              | 58%<br>(45-70)               |
| <sup>a</sup> Głównym punktem końcowym oceny w kohortach CP-CML była MCyR obejmująca zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściowa (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczna. |                    |                             |                              |

<sup>b</sup> Oznaczana we krwi obwodowej. Zdefiniowana jako stosunek transkryptów BCR-ABL do ABL  $\leq 0,1\%$  w Skali Międzynarodowej (IS) (tzn.  $\leq 0,1\%$  BCR-ABL<sup>IS</sup>; pacjenci muszą mieć transkrypt b2a2/b3a2 (p210)) we krwi obwodowej, oznaczany przy użyciu ilościowej reakcji polimerazy łańcuchowej odwrotnej transkryptazy (qRT PCR).  
Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.

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

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

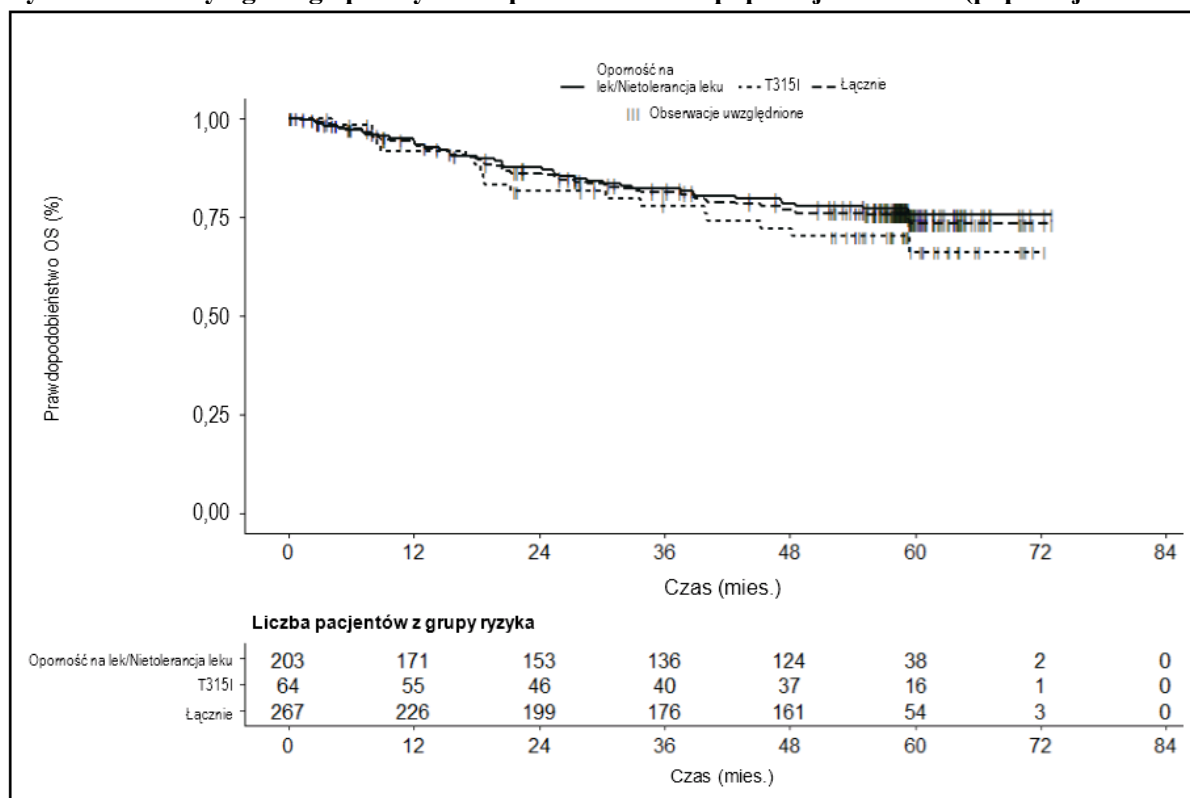
Dla każdej mutacji BCR-ABL wykrytej u więcej niż jednego pacjenta z CP-CML przy włączeniu do badania, po leczeniu produktem Iclusig osiągnięto MCyR.

U pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR, mediana czasu do MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 1,6 do 11,3 miesiąca), a u pacjentów, którzy osiągnęli MMR, mediana czasu do MMR wynosiła 5,5 miesiąca (zakres od 1,8 do 55,5 miesiąca). W momencie składania uaktualnionego raportu, przy minimalnym okresie obserwacji wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu wynoszącym 64 miesiące, nie osiągnięto jeszcze mediany czasu trwania MCyR ani MMR. Opierając się na szacunkach Kaplana-Meiera przewiduje się, że u 82% (95% CI: [74%-88%]) pacjentów z CP-CML (mediana okresu leczenia: 32,2 miesiąca), którzy osiągnęli MCyR, odpowiedź ta utrzyma się po 48 miesiącach i u 61% (95% CI: [51%-70%]) pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MMR, odpowiedź ta utrzyma się po 36 miesiącach. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi MCyR i MMR u wszystkich pacjentów z CP-CML nie uległo dalszej zmianie po rozszerzeniu analizy do 5 lat.

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

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

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



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

**Tabela 11 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z zaawansowaną fazą CML opornych lub nietolerujących poprzedniego leczenia**

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

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

**Tabela 12 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z Ph+ ALL opornych lub nietolerujących uprzedniego leczenia**

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

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

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

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

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

### Zmniejszenie dawki u pacjentów z CP-CML

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

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

#### *Bezpieczeństwo stosowania*

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

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

**Tabela 13 Pierwsze zdarzenie niepożądane w postaci niedrożności naczyń u pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR po dawce 45 mg lub 30 mg (dane uzyskane 7 kwietnia 2014 r.)**

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

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

#### *Skuteczność*

Dostępne są dane z badania fazy II PACE dotyczące utrzymywania się odpowiedzi (MCyR i MMR) u wszystkich pacjentów z CP-CML, u których zastosowano zmniejszenie dawki z dowolnego powodu. W Tabeli 14 przedstawione są te dane dla pacjentów, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 45 mg; dostępne są podobne dane dla pacjentów, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 30 mg. U większości pacjentów, u których zmniejszono dawki, odpowiedź (MCyR lub MMR) utrzymywała się przez aktualnie dostępny okres obserwacji. U pewnego odsetka pacjentów nie zmniejszono dawki w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

**Tabela 14 Utrzymywanie się odpowiedzi u pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 45 mg (dane uzyskane 6 lutego 2017 r.)**

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

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

#### *Otwarte, randomizowane badanie II fazy OPTIC*

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

czas trwania obserwacji w odniesieniu do kohorty otrzymującej dawkę 45 mg (N = 94) wynosił 77,9 miesiąca (95% CI: 72,4, 84,0). Poniżej opisano jedynie wyniki skuteczności dla zalecanej dawki początkowej wynoszącej 45 mg. Łącznie 282 pacjentów otrzymało produkt Iclusig: 94 otrzymało dawkę początkową 45 mg, 94 otrzymało dawkę początkową 30 mg i 94 otrzymało dawkę początkową 15 mg. Podstawowa charakterystyka demograficzna pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową wynoszącą 45 mg, została opisana w Tabeli 15.

**Tabela 15 Dane demograficzne i charakterystyka choroby dla badania OPTIC**

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

Wyniki badania skuteczności przedstawiono w Tabeli 16.

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

Łącznie u 44% pacjentów występowała jedna lub więcej mutacji domeny kinazy BCR-ABL podczas włączania pacjenta do badania, przy czym najczęściej występowała mutacja T315I (27%). Analiza w podgrupach na podstawie podstawowego stanu mutacji T315I wykazała podobne odsetki ≤ 1% BCR-ABL<sup>IS</sup> po 2 miesiącach u pacjentów z mutacją T315I i bez niej (patrz Tabela 16 poniżej). Nie wykryto mutacji podczas włączania do badania u 54% pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową 45 mg

Po medianie 6,5 roku obserwacji pacjentów z CP-CML odsetek pacjentów, u których występowało przekształcenie ich choroby do AP-CML lub BP-CML, wynosił odpowiednio 11,7% i 3,2%.

**Tabela 16 Wyniki skuteczności u pacjentów z CP-CML, którzy otrzymywali produkt Iclusig przy początkowej dawce 45 mg w badaniu II fazy OPTIC**

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

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

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

<sup>(c)</sup> 98,3% CI oblicza się z użyciem dokładnego rozkładu dwumianowego (Clopper-Pearson).

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

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

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

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

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

- W czasie 12 miesięcy 34% (32/93) i 17% (16/93) pacjentów uzyskało odpowiednio CCyR i MMR. W czasie 24 miesięcy 34% (18/75) pacjentów uzyskało MMR. Mediana czasu trwania MMR nie została jeszcze osiągnięta.
- Mediana czasu trwania leczenia ponatynibem wynosiła 31 miesięcy.
- Spośród 45 pacjentów, u których obniżono dawkę od 45 mg do 15 mg po osiągnięciu  $\leq 1\%$  BCRABL1<sup>IS</sup>, u 25 pacjentów (55,6%) odpowiedź utrzymywała się przy obniżonej dawce przez co najmniej jeden rok. Spośród 25 pacjentów u 16 pacjentów (64%) odpowiedź po podaniu 15 mg utrzymywała się ponad 60 miesięcy. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (MR2).

- Prawdopodobieństwo utrzymywania się MR2 po 60 miesiącach wynosiło 68,8% (95% CI, 53,9, 79,8)
- Częstość odpowiedzi molekularnej ( $\leq 1\%$  BCR-ABL<sup>IS</sup>) do 60 miesięcy wynosiła 64,0% (95% CI 42,5, 82,0) u pacjentów z mutacją T315I i 59,1% (95% CI, 46,3, 71,0) u pacjentów bez mutacji T315I.
  - Odsetki odpowiedzi cząsteczkowej ( $\leq 1\%$  BCRABL<sup>1S</sup>) w ciągu 12 miesięcy były niższe u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie  $\leq 2$  TKI w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie  $\geq 3$  TKI (odpowiednio 40% w porównaniu do 48%).

#### Pacjenci z nowo rozpoznaną Ph+ ALL

##### *Badanie PhALLCON*

Skuteczność produktu leczniczego Iclusig stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią o zmniejszonej intensywności, a następnie kontynuowane leczenie produktem leczniczym Iclusig w monoterapii oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym PhALLCON prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną.

Pacjenci kwalifikujący się do udziału w badaniu mieli nowo rozpoznaną Ph+ALL. Randomizację podzielono według wieku w czasie leczenia indukcyjnego (od 18 lat do <45 lat; od  $\geq 45$  lat do <60 lat; i  $\geq 60$  lat). Pacjenci zostali zrandomizowani (2:1) do grupy otrzymującej produkt Iclusig 30 mg doustnie raz na dobę lub imatynib 600 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z 20 cyklami chemioterapii, a następnie pacjenci otrzymywali produkt Iclusig lub imatynib w monoterapii. Dawkę produktu leczniczego Iclusig zmniejszono do 15 mg raz na dobę po zakończeniu fazy leczenia indukcyjnego i osiągnięciu CR z ujemną MRD. Jeśli u pacjenta nastąpiła utrata ujemnej MRD w dowolnym momencie po zmniejszeniu dawki opartej na odpowiedzi do 15 mg, dozwolone było ponowne zwiększenie dawki do 30 mg raz na dobę. Jedynie pacjenci, którzy uzyskali CR lub całkowitą remisję z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) z ujemną MRD pod koniec leczenia indukcyjnego, mogli kontynuować leczenie według uznania badacza.

##### *Fazy i schematy leczenia badania*

- Faza leczenia indukcyjnego: Pacjenci otrzymali trzy 28-dniowe cykle leczenia produktem leczniczym Iclusig w dawce początkowej 30 mg doustnie raz na dobę lub imatynib w dawce początkowej 600 mg doustnie raz na dobę; podawane od dnia 1. do dnia 28. cykli od 1 do 3 schematu leczenia w skojarzeniu z:
  - winkrystyną: w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanej dożylnie w dniu 1. i 14. i z ograniczeniem dawki do 2 mg oraz
  - deksametazonem: pacjenci w wieku poniżej 60 lat otrzymywali doustnie dawkę 40 mg w dniach od 1. do 4. i w dniach od 11. do 14. Pacjenci w wieku  $\geq 60$  lat otrzymywali doustnie dawkę 20 mg w dniach od 1 do 4 i w dniach od 11 do 14.
- Faza konsolidacji (naprzemienne stosowanie metotreksatu i cytarabiny): Pacjenci otrzymali sześć 28-dniowych cykli leczenia produktem leczniczym Iclusig, rozpoczynając od ostatniej dawki podawanej w fazie indukcyjnej; zmodyfikowanej dawki na podstawie CR z ujemną MRD lub leczenia imatynibem, rozpoczynając od ostatniej dawki w fazie indukcyjnej; podawanej od dnia 1. do dnia 28. cykli leczenia od 4 do 9 w skojarzeniu z:
  - metotreksatem: pacjenci w wieku poniżej 60 lat otrzymywali w dniu 1. dożylnie w 24-godzinnej infuzji dawkę 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. Pacjenci w wieku  $\geq 60$  lat otrzymywali w dniu 1. dożylnie w 24-godzinnej infuzji dawkę 250 mg/m<sup>2</sup> pc. Lek doraźny: kwas folinowy. Cykle badania 4, 6 i 8;
  - cytarabiną: pacjenci w wieku poniżej 60 lat otrzymywali co 12 godzin w dniu 1., 3. i 5. dożylnie w 2-godzinnej infuzji dawkę 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. Pacjenci w wieku  $\geq 60$  lat otrzymywali co 12 godzin w dniu 1., 3. i 5. dożylnie w 2-godzinnej infuzji dawkę 250 mg/m<sup>2</sup> pc. Cykle badania 5, 7 i 9.
- Faza leczenia podtrzymującego: Pacjenci otrzymali jedenaście 28-dniowych cykli leczenia produktem leczniczym Iclusig, rozpoczynając od ostatniej dawki podawanej w fazie konsolidacji; zmodyfikowanej dawki na podstawie CR z ujemną MRD lub leczenia imatynibem, rozpoczynając od ostatniej dawki w fazie konsolidacji; podawanej od dnia 1. do dnia 28. cykli leczenia od 10 do 20 w skojarzeniu z:

- winkrystyną: w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc., wstrzykiwanej dożylnie w ciągu jednej minuty w dniu 1. każdego cyklu fazy leczenia podtrzymującego, 1 wstrzyknięcie/miesiąc; z ograniczeniem dawki do 2 mg oraz
- prednizonem: pacjenci w wieku poniżej 60 lat: 200 mg/dobę, doustnie, w dniach od 1. do 5. Pacjenci w wieku od ≥60 lat do 69 lat: 100 mg/dobę, doustnie, w dniach od 1. do 5. Pacjenci w wieku ≥70 lat: 50 mg/dobę, doustnie, w dniach od 1. do 5.

Po 20 cyklach leczenia produktem leczniczym Iclusig lub imatynibem w skojarzeniu z chemioterapią pacjenci nadal otrzymywali produkt leczniczy Iclusig (21%) lub imatynib (9%) w monoterapii aż do nawrotu choroby po całkowitej remisji (CR), progresji choroby (*ang. progressive disease*, PD), przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (*ang. haematopoietic stem cell transplant*, HSCT), leczenia alternatywnego lub ciężkiej toksyczności. Podstawową charakterystykę demograficzną zrandomizowanej populacji opisano w Tabeli 17.

**Tabela 17 Dane demograficzne i charakterystyka choroby dla badania PhALLCON**

| Charakterystyka pacjenta podczas włączania do badania         | Iclusig<br>30 mg → 15 mg<br>z chemioterapią<br>(N = 164) | Imatynib<br>600 mg<br>z chemioterapią<br>(N = 81) |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Wiek (lata)</b>                                            |                                                          |                                                   |
| Mediana, lata (zakres)                                        | 54 (od 19 do 82)                                         | 52 (od 19 do 75)                                  |
| <b>Kategoria wiekowa<sup>(a)</sup>, n (%)</b>                 |                                                          |                                                   |
| Od 18 do < 45 lat                                             | 58 (35%)                                                 | 29 (36%)                                          |
| Od 45 do < 60 lat                                             | 45 (27%)                                                 | 22 (27%)                                          |
| ≥ 60 lat                                                      | 61 (37%)                                                 | 30 (37%)                                          |
| <b>Płeć, n (%)</b>                                            |                                                          |                                                   |
| Kobieta                                                       | 90 (55%)                                                 | 43 (53%)                                          |
| <b>Rasa, n (%)</b>                                            |                                                          |                                                   |
| Biała                                                         | 104 (63%)                                                | 62 (77%)                                          |
| Nie zgłoszono                                                 | 28 (17%)                                                 | 2 (3%)                                            |
| Azjatycka                                                     | 20 (12%)                                                 | 11 (14%)                                          |
| Czarna (afroamerykańska)                                      | 9 (5%)                                                   | 4 (5%)                                            |
| <b>Stan sprawności w skali ECOG, n (%)</b>                    |                                                          |                                                   |
| 0                                                             | 72 (44%)                                                 | 33 (41%)                                          |
| 1                                                             | 85 (52%)                                                 | 43 (53%)                                          |
| 2                                                             | 7 (4%)                                                   | 5 (6%)                                            |
| <b>Wywiad medyczny</b>                                        |                                                          |                                                   |
| Obecność dominujących wariantów BCR-ABL1 p190 lub p210, n (%) | 154 (94%)                                                | 78 (96%)                                          |
| Bez choroby pozaszpikowej, n (%)                              | 154 (94%)                                                | 78 (96%)                                          |
| Mediana, liczba białych krwinek <sup>(b)</sup> (zakres)       | 4,37 (od 0,4 do 197)                                     | 3,21 (od 0,2 do 81)                               |
| Mediana, blasty białaczkowe szpiku kostnego (%)               | 80%                                                      | 75%                                               |
| <b>Choroby współistniejące, n (%)</b>                         |                                                          |                                                   |
| Nadciśnienie tętnicze                                         | 58 (35%)                                                 | 30 (37%)                                          |
| Cukrzyca                                                      | 39 (24%)                                                 | 24 (30%)                                          |
| Dyslipidemia                                                  | 29 (18%)                                                 | 23 (28%)                                          |

<sup>(a)</sup> Randomizację podzielono według wieku (od 18 do <45 lat; od ≥45 lat do <60 lat; i ≥60 lat)

<sup>(b)</sup> Liczba białych krwinek na podstawie 10<sup>9</sup>/l.

Głównym wskaźnikiem skuteczności była CR z ujemną MRD po zakończeniu leczenia indukcyjnego. Ujemną MRD zdefiniowano jako ≤0,01% BCR-ABL1 w oznaczeniu w badaniach przeprowadzonych przez laboratorium centralne. Status CR został zdefiniowany jako obecność <5% blastów w szpiku

kosztym i brak choroby pozaszpikowej z normalizacją parametrów hematologicznych przez co najmniej 4 tygodnie w ocenie przeprowadzonej przez badacza.

Populacja pacjentów do analizy CR z ujemną MRD i odpowiedzią molekularną obejmowała 232 zrandomizowanych pacjentów, u których na początku badania stwierdzono dominujący wariant BCR-ABL1 p190 lub p210, określony w badaniach przeprowadzonych przez laboratorium centralne (154 pacjentów w grupie otrzymującej produkt Iclusig i 78 pacjentów w grupie otrzymującej imatynib).

Główną drugorzędową miarę skuteczności obejmującą przeżycie bez zdarzeń (*ang. event-free survival, EFS*) zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek z następujących zdarzeń: niepowodzenie osiągnięcia CR po zakończeniu leczenia indukcyjnego, nawrót po osiągnięciu CR lub zgon z dowolnej przyczyny. O ile nie określono inaczej, populacja pacjentów z EFS obejmowała 245 zrandomizowanych pacjentów w populacji zgodnej z intencją leczenia (*ang. intention-to-treat, ITT*) ze 164 zrandomizowanymi pacjentami w grupie otrzymującej produkt Iclusig (w tym jeden pacjent, który zmarł z powodu wirusa COVID przed otrzymaniem pierwszej dawki) i 81 zrandomizowanych pacjentów w grupie otrzymującej imatynib.

Całkowity odsetek HSCT wynosił 34% (56/164) w grupie leczonej produktem Iclusig w porównaniu do 48% (39/81) w grupie otrzymującej imatynib.

Mediana czasu trwania obserwacji w zakresie całkowitego przeżycia wynosiła 20,43 miesiąca (95% CI: 18,39, 23,93) w przypadku grupy otrzymującej produkt leczniczy Iclusig i 18,14 miesiąca [95% CI: 13,86, 24,25) w grupie otrzymującej imatynib.

Badanie wykazało statystycznie istotnie większy odsetek CR z ujemną MRD po zakończeniu leczenia indukcyjnego u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Iclusig w porównaniu z grupą otrzymującą imatynib.

W momencie zakończenia gromadzenia danych wyniki głównej drugorzędowej miary skuteczności EFS nie były kompletne, z 33,5% zdarzeń wymaganych do ostatecznej analizy (34/164 zdarzeń w grupie otrzymującej produkt Iclusig i 24/81 zdarzeń w grupie otrzymującej imatynib).

Wyniki badania skuteczności podsumowano w Tabeli 18.

**Tabela 18 Wyniki skuteczności u pacjentów z Ph+ ALL w badaniu PhALLCON<sup>(a)</sup>**

|                                                                           | <b>Iclusig<br/>30 mg → 15 mg<br/>z chemioterapią<br/>(N = 154)</b> | <b>Imatynib<br/>600 mg<br/>z chemioterapią<br/>(N = 78)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>CR z ujemną MRD<sup>(b)</sup> po zakończeniu leczenia indukcyjnego</b> |                                                                    |                                                             |
| Osiągnięcia po zakończeniu leczenia indukcyjnego % (n/N)                  | 34,4% (53/154)                                                     | 16,7% (13/78)                                               |
| Różnica w zakresie ryzyka (95% CI) <sup>(c)</sup>                         | 0,18 (0,06, 0,29)                                                  |                                                             |
| Wartość p <sup>(d)</sup>                                                  | 0,0021                                                             |                                                             |
| Ryzyko względne (95% CI) <sup>(e)</sup>                                   | 2,06 (1,19, 3,56)                                                  |                                                             |

MRD: Minimalna choroba resztkowa; CR: Całkowita odpowiedź; MR: Odpowiedź molekularna; BCR-ABL1: punkt przerwania klastra regionu-Abelson.

<sup>(a)</sup> Na podstawie 232 zrandomizowanych pacjentów, u których stwierdzono dominujący wariant BCR-ABL1 p190 lub p210, określony w centralnych testach laboratoryjnych na początku badania.

<sup>(b)</sup> Odsetek CR z ujemną MRD jest zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR z ujemną MRD ( $\leq 0,01\%$  BCR-ABL1/ABL1 lub niewykrywalne transkrypty BCR-ABL1 w cDNA z  $\geq 10\,000$  transkrypcji ABL1 i spełniających kryteria CR).

<sup>(c)</sup> Różnica i 95% CI: Skorygowane ryzyko ICLUSIG – skorygowane ryzyko imatynibu i jego 95% CI.

<sup>(d)</sup> Wartość p jest oparta na teście chi-kwadrat Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), ze stratyfikacją według grupy randomizacji (wiek): od 18 lat do < 45 lat, od  $\geq 45$  do < 60 lat i  $\geq 60$  lat.

<sup>(e)</sup> Skorygowane ryzyko względne i jego 95% CI oparty na metodzie CMH zdefiniowanej w przypisie [d].

## Dzieci i młodzież

### CP-CML

W otwartym badaniu fazy 1/2 (badanie 102) z jedną grupą leczenia obejmującym dzieci i młodzież oceniano tolerancję, bezpieczeństwo stosowania, PK/farmakodynamikę oraz skuteczność stosowania ponatynibu w postaci doustnej u 61 dzieci i młodzieży (w wieku od  $\geq 1$  roku do  $< 18$  lat) z nawracającymi lub opornymi na leczenie białaczkami, chłoniakami lub guzami litymi, z kohortą zwiększenia CP-CML.

Łącznie leczenie ponatynibem otrzymywało 10 pacjentów w wieku od 6 lat do  $< 18$  lat z CP-CML, u których występowała oporność lub nietolerancja w trakcie co najmniej jednej wcześniej stosowanej terapii TKI ukierunkowanej na BCR-ABL lub u których występowała mutacja domeny kinazy T315I.

U uczestników z CP-CML mediana ekspozycji na ponatynib wynosiła 533 dni (zakres: od 72 do 1 100), a średnia dawka dobową wynosiła 40,59 mg.

Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w przypadku uczestników z CP-CML była MCyR oceniana przez 12 miesięcy za pomocą konwencjonalnej cytogenetyki lub FISH. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały CHR po 6 miesiącach, CCyR po 12 miesiącach, większą odpowiedź molekularną (MMR) po 12 miesiącach, TTR, Dor, PFS i OS.

Wszyscy uczestnicy (100%) z CP-CML otrzymali wcześniej leczenie TKI BCR-ABL.

U tych uczestników odsetek większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) w ciągu 12 miesięcy wynosił 90,0%. Pełna odpowiedź hematologiczna (CHR) po 6 miesiącach wynosiła 90%. Mediana czasu do CyR wynosiła jeden miesiąc, a do MR 2,83 miesiąca. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa ponatynibu w populacji dzieci i młodzieży z CP-CML był zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych pacjentów z CP-CML.

### Ph+ALL

W otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy 1/2, z jedną grupą leczenia (badanie 1501) u 11 dzieci i młodzieży w wieku 9-17 lat oceniano bezpieczeństwo, tolerancję, PK i skuteczność stosowania ponatynibu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową, w leczeniu Ph+ ALL u dzieci z białaczką Ph+ ALL, Ph+ MPAL lub Ph-like ALL z nawrotem choroby lub z opornością lub nietolerancją na co najmniej jedną wcześniejszą terapię zawierającą TKI BCR-ABL lub u dzieci z białaczką Ph+ ALL z mutacją Ph+ T315I.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z R/R białaczką Ph+ ALL leczonych ponatynibem w skojarzeniu z intensywną, 4-lekową chemioterapią indukcyjną (PEG-asparaginaza, daunorubicyna, deksametazon i winkrystyna) wykazano, że stosowanie ponatynibu podawanego raz na dobę w skojarzeniu z intensywną chemioterapią 4-lekową nie jest tolerowane u tych pacjentów.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

Ponatynib w terapeutycznym stężeniu w surowicy w warunkach *in vitro* nie hamuje OATP1B1 ani OATP1B3, OCT1 ani OCT2, transporterów anionów organicznych OAT1 ani OAT3, ani pompy eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP). W związku z tym wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib substratów tych transporterów jest bardzo mało prawdopodobne. Badania *in vitro* wskazują, że wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib metabolizmu substratów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A lub CYP2D6 jest bardzo mało prawdopodobne.

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

### Eliminacja

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

### Zaburzenie czynności nerek

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

### Zaburzenie czynności wątroby

Pojedynczą dawkę 30 mg ponatynibu podano pacjentom z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oraz zdrowym ochotnikom z prawidłową czynnością wątroby. C<sub>max</sub> ponatynibu było porównywalne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby. W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością wątroby, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stwierdzono mniejsze wartości C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-∞</sub> ponatynibu, a u pacjentów z łagodnym,

umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby czas połowicznej eliminacji ponatynibu był dłuższy, jednak różnica nie była istotna klinicznie.

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

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

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

#### Związane z pacjentem czynniki wpływające na farmakokinetykę ponatynibu

Nie przeprowadzono szczegółowych badań oceniających wpływ płci, wieku, rasy i masy ciała na farmakokinetykę ponatynibu. Zintegrowana analiza farmakokinetyczna populacji przeprowadzona dla ponatynibu sugeruje, że wiek może być czynnikiem predykcyjnym zmienności pozornego klirensu ponatynibu w postaci doustnej (CL/F). Płeć, rasa i masa ciała nie są wskaźnikami prognostycznym międzyosobniczej zmienności farmakokinetyki ponatynibu.

#### Dzieci i młodzież

Po podaniu ponatynibu 61 dzieciom i młodzieży, stosując podejście oparte na masie ciała raz na dobę, stwierdzono, że ekspozycja na ponatynib w stanie stacjonarnym jest porównywalna z ekspozycją na ponatynib w stanie stacjonarnym u dorosłych leczonych dawką 45 mg raz na dobę. Ekspozycja farmakokinetyczna ponatynibu po podaniu wielokrotnym była porównywalna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do <12 lat oraz od ≥12 lat do <18 lat.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

laktoza jednowodna

celuloza mikrokrystaliczna

karboksymetyloskrobia sodowa

krzemionka koloidalna bezwodna

magnezu stearynian  
talk  
makrogol  
alkohol poliwinylowy  
tytanu dwutlenek (E 171)

Otoczka kapsułki

Hypromeloza,  
Tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

1 rok

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/839/007

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 lutego 2018 r.

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

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

| Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Termin           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Iclusig w skojarzeniu z chemioterapią o zmniejszonej intensywności u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ALL podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcowe wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania klinicznego Ponatinib-3001 (PhALLCON) prowadzonego z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną. | Grudzień 2028 r. |

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Iclusig 15 mg, tabletki powlekane  
ponatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek  
60 tabletek  
180 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Przechowywać pochłaniacz w butelce, nie połykać

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |                          |
|-----------------|--------------------------|
| EU/1/13/839/001 | 60 tabletek powlekanych  |
| EU/1/13/839/002 | 180 tabletek powlekanych |
| EU/1/13/839/005 | 30 tabletek powlekanych  |

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Iclusig 15 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

### **ETYKIETA BUTELKI**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Iclusig 15 mg, tabletki powlekane  
ponatynib

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

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

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek  
60 tabletek  
180 tabletek

#### **5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |                          |
|-----------------|--------------------------|
| EU/1/13/839/001 | 60 tabletek powlekanych  |
| EU/1/13/839/002 | 180 tabletek powlekanych |
| EU/1/13/839/005 | 30 tabletek powlekanych  |

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Iclusig 30 mg tabletki powlekane  
ponatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Przechowywać pochłaniacz w butelce, nie połykać

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. .

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/839/006                      30 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Iclusig 30 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Iclusig 30 mg, tabletki powlekane  
ponatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/839/006                      30 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Iclusig 45 mg tabletki powlekane  
ponatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek  
90 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Przechowywać pochłaniacz w butelce, nie połykać

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią..

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| EU/1/13/839/003 | 30 tabletek powlekanych |
| EU/1/13/839/004 | 90 tabletek powlekanych |

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Iclusig 45 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Iclusig 45 mg, tabletki powlekane  
ponatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek  
90 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| EU/1/13/839/003 | 30 tabletek powlekanych |
| EU/1/13/839/004 | 90 tabletek powlekanych |

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Iclusig 5 mg kapsułki twarde  
ponatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Produkt zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Przechowywać pochłaniacz w butelce, nie połykać

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/839/007                      30 kapsułek twardych

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Iclusig 5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Iclusig 5 mg, kapsułki twarde  
ponatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/839/007                      30 kapsułek twardych

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Iclusig 5 mg, kapsułki twarde**  
**Iclusig 15 mg tabletki powlekane**  
**Iclusig 30 mg tabletki powlekane**  
**Iclusig 45 mg tabletki powlekane**  
ponatynib

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta przyjmującego lek Iclusig.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest Iclusig i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Iclusig
3. Jak przyjmować lek Iclusig
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Iclusig
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Iclusig i w jakim celu się go stosuje

Lek Iclusig zawiera substancję czynną ponatynib. Lek należy do grupy leków nazywanych inhibitorami kinaz tyrozynowej. U pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) i ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (Ph+ ALL) zmiany w obrębie DNA powodują powstanie sygnału, który powoduje, że organizm produkuje nieprawidłowe krwinki białe. Lek Iclusig hamuje ten sygnał i tym samym zatrzymuje produkcję tych komórek.

Lek Iclusig **stosowany jest w monoterapii w leczeniu** dorosłych pacjentów z następującymi typami **białaczki**, u których stosowanie innych leków nie przynosi już korzyści lub którzy mają pewną różnicę genetyczną, znaną jako mutacja T315I:

- przewlekła białaczka szpikowa: nowotwór krwi, wiążący się z nadmierną liczbą białych krwinek we krwi i szpiku kostnym (miejscu, w którym wytwarzana jest krew).
- ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia typ białaczki wiążący się z nadmierną liczbą niedojrzałych białych krwinek we krwi i szpiku kostnym wytwarzającym krew. W tym typie białaczki część DNA (materiału genetycznego) może zostać przekształcona w nieprawidłowy chromosom, zwany chromosomem Filadelfia.

Lek Iclusig jest również **stosowany w leczeniu** dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą **białaczką** limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi (chemioterapia).

Iclusig jest **stosowany w leczeniu dzieci w wieku od 6 lat** z następującym typem **białaczki**, które już nie odnoszą korzyści z leczenia innymi lekami, lub mają pewną różnicę genetyczną nazywaną mutacją T315I:

- przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej (CP-CML): rak krwi obejmujący zbyt wiele nieprawidłowych krwinek białych we krwi i szpiku kostnym (gdzie wytwarzane są komórki krwi).

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Iclusig

### Kiedy nie stosować leku Iclusig:

- **jeśli pacjent ma** uczulenie na ponatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Iclusig należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeżeli u pacjenta występuje:

- zaburzenie czynności wątroby lub trzustki, lub zaburzenie czynności nerek. Lekarz może zdecydować o zastosowaniu dodatkowych środków ostrożności.
- nadużywanie alkoholu stwierdzone w wywiadzie.
- zawał serca lub udar mózgu w wywiadzie.
- występowanie zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych w wywiadzie.
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych dochodzących do jednej lub obu nerek) w wywiadzie.
- problemy z sercem, w tym niewydolność serca, nieregularny rytm serca i wydłużenie odstępu QT.
- wysokie ciśnienie krwi.
- lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.
- problemy z krwawieniem w wywiadzie.
- zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (trwające lub przebyte w przeszłości); wynika to stąd, że lek Iclusig może powodować ponowną aktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B, co może w niektórych przypadkach być śmiertelne; pacjenci będą poddawani dokładnej kontroli przez lekarza pod kątem objawów tego zakażenia przed rozpoczęciem leczenia.

Lekarz wykona:

- Ocenę czynności serca oraz stanu tętnic i żył.
- Badanie pełnej morfologii krwi.  
Badanie to będzie powtarzane co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia. Następnie będzie przeprowadzane co miesiąc lub w terminach wskazanych przez lekarza.
- Oznaczenie lipazy (pewnego białka) w surowicy.  
Oznaczenie lipazy w surowicy będzie przeprowadzane co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie okresowo. W razie zwiększenia poziomu lipazy konieczne może być przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki leku.
- Testy wątrobowe.  
Testy wątrobowe będą przeprowadzane okresowo, w terminach wskazanych przez lekarza.

### Dzieci i młodzież

U niektórych dzieci i młodzieży leczonych lekami z tej grupy leków może występować wolniejszy niż prawidłowy wzrost. Lekarz będzie monitorować wzrost podczas regularnych wizyt.

Nie podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 6 lat z uwagi na brak dostępnych danych dotyczących stosowania w tej populacji pacjentów.

### Lek Iclusig a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Następujące leki mogą wpływać na działanie leku Iclusig lub też lek Iclusig może wpływać na ich działanie:

- **ketokonazol, itrakonazol, worykonazol:** leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- **indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir:** leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV.

- **klarytromycyna, telitromycyna, troleandomycyna:** leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- **nefazodon:** lek stosowany w leczeniu depresji.
- **ziele dziurawca:** produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji.
- **karbamazepina:** lek stosowany w leczeniu padaczki, stanów euforii/depresji oraz pewnych dolegliwości bólowych.
- **fenobarbital, fenytoina:** leki stosowane w leczeniu padaczki.
- **ryfabutyna, ryfampicyna:** leki stosowane w leczeniu gruźlicy i pewnych innych zakażeń;
- **digoksyna:** lek stosowany w leczeniu osłabienia mięśnia sercowego.
- **dabigatran:** lek zapobiegający powstawaniu zakrzepów krwi.
- **kolchicyna:** lek stosowany w leczeniu napadów dny moczanowej.
- **prawastatyna, rozuwastatyna:** leki stosowane w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu.
- **metotreksat:** lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia stawów (reumatoidalnego zapalenia stawów), raka oraz łuszczycy (choroby skóry).
- **sulfasalazyna:** lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia jelit i reumatoidalnego zapalenia stawów.

### Stosowanie leku Iclusig z jedzeniem i piciem

Unikać produktów z grejpfruta, takich jak sok grejpfrutowy.

### Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

U dzieci urodzonych przez kobiety leczone lekiem Iclusig we wczesnym okresie ciąży występowały przypadki wrodzonej okrężnicy olbrzymiej, znanej również jako choroba Hirschsprunga (wada wrodzona związana z brakiem komórek nerwowych w części jelita grubego dziecka, co powoduje niedrożność jelit).

- **Porada dotycząca antykoncepcji dla mężczyzn i kobiet**  
**Kobiety** w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Iclusig.  
**Mężczyźni** leczeni lekiem Iclusig nie powinni płodzić dzieci w okresie leczenia. Podczas leczenia pacjenci muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.  
 Lek Iclusig można stosować podczas ciąży **tylko wtedy, gdy lekarz uzna to za bezwzględnie konieczne**, z uwagi na zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.
- **Karmienie piersią**  
 Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia lekiem Iclusig. Nie wiadomo, czy lek Iclusig przenika do mleka matki.

### Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ u pacjentów przyjmujących Iclusig mogą występować zaburzenia wzroku, zawroty głowy, senność i męczliwość.

### Lek Iclusig zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### Lek Iclusig zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę lub kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### 3. Jak przyjmować lek Iclusig

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Iclusig powinien być przepisywany przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu białaczki.

**Zalecana dawka początkowa u dorosłych w monoterapii** to jedna tabletka powlekana 45 mg raz na dobę.

**Zalecana dawka początkowa u dorosłych w skojarzeniu z chemioterapią** to jedna tabletka powlekana 30 mg przyjmowana raz na dobę.

**Zalecana dawka początkowa u dzieci w wieku od 6 lat** zależy od masy ciała dziecka, jednak to lekarz zdecyduje o wielkości dawki, ponieważ może być konieczne jej zmniejszenie:

| Masa ciała         | Zalecana dawka początkowa w mg (raz na dobę) |
|--------------------|----------------------------------------------|
| >45 kg             | 45 mg                                        |
| od >30 kg do 45 kg | 30 mg                                        |
| od 15 kg do 30 kg  | 15 mg                                        |

**Lekarz może zmniejszyć** dawkę leku lub polecić pacjentowi tymczasowe przerwanie przyjmowania leku Iclusig, jeżeli wystąpią ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4 poniżej). Po ustąpieniu lub opanowaniu takiego działania niepożądanego leczenie lekiem Iclusig może być wznowione w tej samej lub zmniejszonej dawce. Lekarz może oceniać reakcję pacjenta na leczenie w regularnych odstępach czasu.

#### Sposób stosowania

Tabletki powlekane

Tabletki należy połknąć w całości, popijając szklanką wody. Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Nie kruszyć ani nie rozpuszczać tabletek.

Kapsułki twarde dla dzieci

Kapsułki należy połknąć w całości i popić szklanką wody. Kapsułki można przyjmować wraz z posiłkiem lub oddzielnie. Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć kapsułki, należy ją otworzyć i wymieszać całą zawartość każdej kapsułki twardej z miękkim pokarmem, takim jak mus jabłkowy lub jogurt i natychmiast przyjąć lek. Nie kruszyć ani nie rozpuszczać zawartości kapsułki.

Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

#### Czas stosowania

Należy pamiętać, aby przyjmować Iclusig codziennie tak długo, jak zalecił lekarz. Jest to leczenie długookresowe.

#### Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Iclusig

W takiej sytuacji należy zgłosić to natychmiast swojemu lekarzowi. Jeśli to możliwe, należy pokazać lekarzowi opakowanie lub tę ulotkę, ponieważ pacjent może wymagać pomocy medycznej.

#### Pominięcie przyjęcia leku Iclusig

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wystąpienie działań niepożądanych jest bardziej prawdopodobne u pacjentów w wieku 65 i więcej lat.

**Należy przerwać przyjmowanie leku Iclusig i skontaktować się z lekarzem lub udać się niezwłocznie do najbliższego szpitalnego oddziału ratunkowego, jeżeli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących objawów,** (często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- silny ból brzucha i pleców, może być oznakami zapalenia trzustki,
- gorączka, często z innymi objawami zakażenia takimi jak kaszel, trudności w oddychaniu, mogą być oznakami zapalenia płuc,
- obrzęk lub czerwony obszar skóry, który jest wyczuwalnie ciepły i wrażliwy na dotyk, mogą być oznakami zapalenia tkanki łącznej,
- dezorientacja, duszność, gorączka, drżenie, mogą być oznakami zakażenia krwi,
- zawał serca (objawy obejmują: nagłe uczucie przyspieszonego bicia serca, ból w klatce piersiowej, duszność),
- udar (objawy obejmują: trudności w mówieniu lub poruszaniu się, senność, nieprawidłowe odczucia),
- nieprzyjemny ucisk, uczucie pełności, ucisk lub ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa),
- trudności w oddychaniu (mogą być spowodowane obecnością płynu w płucach),
- u pacjentów leczonych ponatynibem zgłaszano stan mózgu zwany zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES). Objawy mogą obejmować nagłe wystąpienie silnego bólu głowy, stan splątania, drgawki i zmiany widzenia.
- czerwone, nieuniesione, punkty lub okrągłe plamy na tułowie, często z pęcherzami po środku, łuszczeniem skóry, owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Te poważne wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona) (zgłaszano je w przypadku stosowania innych podobnych leków).

**Inne możliwe działania niepożądane:**

**Bardzo często występujące działania niepożądane** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenie górnych dróg oddechowych,
- zmiana następujących parametrów krwi:
  - zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (objawy obejmują: osłabienie, zawroty głowy, zmęczenie),
  - zmniejszenie liczby płytek krwi (objawy obejmują: zwiększoną skłonność do krwawienia lub powstawania sińców),
  - zmniejszenie liczby białych krwinek (objawy obejmują: zwiększoną skłonność do zakażeń),
  - zwiększenie liczby białych krwinek
- zmniejszenie łaknienia,
- wysokie stężenia trójglicerydów we krwi i wzrost stężenia cholesterolu, które są wykrywane podczas badań krwi
- bezsenność
- ból głowy, zawroty głowy
- nadciśnienie,
- duszność,
- kaszel,
- zapalenie jamy ustnej,
- ból brzucha, biegunka, wymioty, zaparcie, nudności,

- podwyższone stężenie w surowicy białka zwanego lipazą,
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi, zwanych:
  - aminotransferaza alaninowa,
  - aminotransferaza asparaginianowa,
- choroby wątroby,
- wysypka skórna, suchość skóry, swędzenie,
- ból kości, stawów, mięśni, rąk lub nóg, ból pleców, skurcze mięśni,
- zmęczenie, nagromadzenie płynu w rękach i (lub) nogach, gorączka, ból,
- zaburzenia nerwów w ramionach i (lub) nogach (często powoduje drętwienie i ból dłoni i stóp)
- zwiększona lub zmniejszona wrażliwość dotykowa lub czucie, nieprawidłowe odczucia, takie jak mrowienie, kłucie i swędzenie
- zwiększone stężenia cukru lub kwasu moczowego we krwi.
- małe stężenia wapnia, fosforanu lub potasu we krwi,

**Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):**

- zapalenie mieszków włosowych, opuchnięcie i zaczerwienienie skóry lub warstwy podskórnej wywołujące uczucie gorąca i tkliwość,
- pólpasiec,
- zmniejszenie czynności tarczycy,
- odwodnienie,
- zatrzymanie płynów w organizmie,
- utrata masy ciała,
- zwiększenie masy ciała,
- zaburzenia metaboliczne spowodowane rozpadem produktów rozpadu obumierających komórek nowotworowych
- lęk
- letarg, migrena
- mini udar,
- zaburzenia nerwów w obrębie twarzy (często powoduje drętwienie lub osłabienie po jednej lub po obu stronach twarzy),
- zakrzepy krwi,
- zakrzep krwi w tętnicach głównych transportujących krew do głowy lub szyi (tętnica szyjna),
- niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia,
- suchość oczu, ból oka,
- zapalenie oka, zapalenie brzegów powiek, zaczerwienienie oka na skutek zwiększonego dopływu krwi,
- obrzęk tkanki powiek lub wokół oczu spowodowany przez nadmiar płynów w organizmie,
- niedrożność naczyń krwionośnych w oku,
- niewydolność serca (objawy obejmują: osłabienie, zmęczenie, obrzęk nóg),
- problemy z sercem, zaburzenia rytmu serca, ból po lewej stronie w klatce piersiowej, dysfunkcja lewej komory serca, zmiany w sposobie bicia serca, szybkie bicie serca, zwiększone stężenie białka w surowicy nazywanego mózgowym peptydem natriuretycznym i które może być podwyższone, gdy serce nie może pompować krwi tak, jak powinno,
- kołatanie serca,
- szybsze lub wolniejsze bicie serca,
- zwężenie naczyń krwionośnych, słabe krążenie krwi, nagłe zwiększenie ciśnienia krwi,
- zwężenie tętnic mózgowych,
- ból jednej lub obu nóg podczas chodzenia lub wysiłku fizycznego ustępujący po kilku minutach odpoczynku,
- uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry,
- krwawienie z nosa, ochrypły głos, nadciśnienie w płucach
- zwiększone stężenie we krwi niektórych lub wszystkich poniższych enzymów wątrobowych i trzustkowych:
  - amylazy,
  - fosfatazy zasadowej,
  - gamma-glutamylotranspeptydazy

- podwyższone stężenie we krwi bilirubiny, żółtej substancji powstającej podczas rozpadu barwnika krwi,
- zgaga spowodowana zarzucaniem soku żołądkowego do przełyku (refluksem), wrzód żołądka,
- rozdęcie brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej lub niestrawność,
- zapalenie błony śluzowej żołądka,
- suchość w jamie ustnej,
- krwawienie z żołądka (objawy obejmują: ból żołądka, wymioty krwistą treścią),
- ból w jamie ustnej i gardle
- krwawienie z dziąseł
- wysypka skórna, łuszczenie się skóry, nieprawidłowe pogrubienie skóry, zaczerwienienie, siniaki, ból skóry, zmiany koloru brodawek skórnych, symetryczne, czerwone, uniesione obszary skóry, które mogą pojawić się na całym ciele
- bolesne czerwone grudki, zaczerwienienie skóry (stan zapalny tkanki tłuszczowej pod skórą),
- płaskie przebarwione obszary i małe uniesione guzki na skórze, które mogą być wypełnione ropą, trądzik lub choroba skóry przypominająca trądzik (trądzikopodobne zapalenie skóry)
- niezakaźne zapalenie skóry ze swędzącą, zaczerwienioną lub suchą skórą (wyprysk)
- choroba skóry, która powoduje ciągle stany zapalne i łuszczenie się skóry (łupież czerwony mieszkowy)
- nagromadzenie keratyny w mieszkach włosowych (rogowacenie mieszkowe)
- wypadanie włosów
- pocenie się w nocy, nasilona potliwość,
- ból w układzie szkieletowym lub ból szyi, ból w klatce piersiowej
- ból spowodowany zapaleniem błony otaczającej ścięgna zwykle w stopach lub dłoniach,
- osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa
- trudności z osiągnięciem lub utrzymaniem erekcji,
- brak miesiączki,
- dreszcze, choroba grypopodobna
- obrzęk tkanek twarzy spowodowany przez nadmiar płynów,
- małe stężenie albuminy we krwi
- zwiększone stężenie we krwi białka nazywanego białkiem C-reaktywnym
- nadmiar białek obecny w moczu

**Niezbyt często występujące działania niepożądane** (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób):

- krwawienie w mózgu,
- zaburzenia krążenia krwi (objawy obejmują: ból w obrębie nóg lub rąk, oziębienie końcówek kończyn),
- problemy z krążeniem krwi w śledzionie,
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych w jednej lub obu nerkach)
- uszkodzenie wątroby (objawami mogą być zmęczenie, swędzenie żółtej skóry lub zażółcenie białkówki oczu, nudności lub wymioty, utrata apetytu, ból w prawej górnej części brzucha, ciemny lub brązowy mocz, łatwiejsze niż zwykle krwawienie lub siniaczenie)

**Częstość nieznaną** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości,
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy).

**Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane w przypadku stosowania ponatynibu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia:**

**Bardzo częste działania niepożądane** (mogą występować częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów):

- zmiany w parametrach krwi:
  - zwiększone stężenie enzymu w surowicy zwanego dehydrogenazą mleczanową, które może być wskaźnikiem uszkodzenia tkanek.

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 pacjenta na 10 leczonych pacjentów):

- zmiany w parametrach krwi:
  - zmniejszone stężenie białka zwanego albuminą w surowicy krwi
  - zwiększone stężenie w surowicy krwi białka zwanego kreatyniną i związanego z czynnością nerek
  - zwiększone stężenie w surowicy białka zwanego troponiną I, co może oznaczać, że doszło do pewnego uszkodzenia serca.
  - zmniejszone stężenie fibrynogenu, białka krzepnięcia we krwi
  - zmniejszenie całkowitej liczby białek we krwi
  - zwiększona liczba płytek krwi
- pęknięte naczynie krwionośne na powierzchni oka

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów):

- uczucie zimna w ramionach i (lub) nogach
- krwawienie z ust

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Iclusig**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. .

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Iclusig**

- Substancją czynną leku jest ponatynib.

Każda tabletka powlekana 15 mg zawiera 15 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

Każda tabletka powlekana 30 mg zawiera 30 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

Każda tabletka powlekana 45 mg zawiera 45 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku). Każda

Kapsułka twarda 5 mg zawiera 5 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

Pozostałe składniki w tabletkach powlekanych to laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna, karboksymetyloskrobia sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, stearynian magnezu, talk, makrogol, alkohol poliwinylowy, dwutlenek tytanu (E171). Patrz punkt 2 „Lek Iclusig zawiera laktozę” i „Lek Iclusig zawiera sól”

- Pozostałe składniki obecne w kapsułce twardej to hypromeloza, laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna, karboksymetyloskrobia sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, stearynian magnezu, talk, makrogol, alkohol poliwinylowy, dwutlenek tytanu (E171). Patrz punkt 2 „Lek Iclusig zawiera laktozę” i „Lek Iclusig zawiera sól”

## **Jak wygląda lek Iclusig i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane leku Iclusig są białe, okrągłe i zaokrąglone z dolnej i górnej strony.

Tabletki powlekane leku Iclusig 15 mg mają około 6 mm średnicy i oznaczone są symbolem „A5” z jednej strony.

Tabletki powlekane leku Iclusig 30 mg mają około 8 mm średnicy i oznaczone są symbolem „C7” z jednej strony.

Tabletki powlekane leku Iclusig 45 mg mają około 9 mm średnicy i oznaczone są symbolem „AP4” z jednej strony.

Kapsułki leku Iclusig są białe i nieprzezroczyste bez oznakowania i mają około 18 mm długości i około 6 mm średnicy.

Lek Iclusig dostępny jest w plastikowych butelkach. Butelki są zapakowane w tekturowe pudełko.

Każda butelka zawiera jeden pochłaniacz wilgoci. Przechowywać pochłaniacz w butelce, nie połykać.

Butelki z lekiem Iclusig 15 mg zawierają 30, 60 lub 180 tabletek powlekanych.

Butelki z lekiem Iclusig 30 mg zawierają 30 tabletek powlekanych.

Butelki z lekiem Iclusig 45 mg zawierają 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Butelki z lekiem Iclusig 5 mg zawierają 30 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **Podmiot odpowiedzialny**

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandia

## **Wytwórca**

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandia

Tjoapack Netherlands B.V.

Nieuwe Donk 9

4879 AC Etten-Leur

Holandia

## **Data ostatniej aktualizacji ulotki: .**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.