ЛП-007819 от 07.09.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Айклусиг®

Регистрационный номер: ЛП-007819

Торговое наименование: Айклусиг®

Международное непатентованное или группировочное наименование: понатиниб

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество:

Для дозировки 15 мг: понатиниб гидрохлорид (в пересчете на понатиниб свободное основание) 16,0 мг (15,0 мг).

Для дозировки 30 мг: понатиниб гидрохлорид (в пересчете на понатиниб свободное основание) 32,1 мг (30,0 мг).

Для дозировки 45 мг: понатиниб гидрохлорид (в пересчете на понатиниб свободное основание) 48,1 мг (45,0 мг).

Вспомогательные вещества:

лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Пленочная оболочка Опадрай II белый, 85F18422:

тальк, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, титана диоксид, вода очищенная.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Описание

Таблетки, 15 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «А5» на одной стороне и с ровной поверхностью на другой стороне. Ядро таблетки в разрезе от белого до светло-желтого цвета.

Таблетки, 30 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «С7» на одной стороне и с ровной поверхностью на другой стороне. Ядро таблетки в разрезе от белого до светло-желтого цвета.

Таблетки, 45 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «АР4» на одной стороне и с ровной поверхностью на другой стороне. Ядро таблетки в разрезе от белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

Противоопухолевое средство, протеинтирозинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01EA05

Фармакологические свойства

Механизм действия

Понатиниб является ингибитором кластерного региона точечного разрыва онкогена Абельсона (BCR-ABL) тирозинкиназы, обладающим высокой аффинностью к нативной BCR-ABL и мутантным формам киназы ABL. Понатиниб ингибирует активность тирозинкиназы ABL и мутантной формы T315I ABL со значениями концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) равными 0,4 и 2,0 нмоль/л, соответственно. Понатиниб *in vitro* ингибирует активность других клинически значимых киназ при значениях $IC_{50} < 20$ нмоль/л, включая киназы семейств FGFR, PDGFR и VEGFR, и киназы RET, FLT3, KIT. В доклинических исследованиях мутагенности концентрация понатиниба 40 нмоль/л была достаточной для ингибирования различных клеток, экспрессировавших все тестировавшиеся мутации BCR-ABL (в том числе T315I), на более чем 50% и подавления появления мутантных клонов. Понатиниб индуцировал уменьшение размеров

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

опухоли и увеличивал выживаемость мышей, имевших опухоли, экспрессировавшие нативную форму BCR-ABL или мутантную форму T315I.

В клеточных тестах применение понатиниба обеспечивало возможность преодоления резистентности к иматинибу, дазатинибу и нилотинибу, обусловленной мутациями киназного домена BCR-ABL. В клеточном тесте ускоренного мутагенеза не регистрировали мутаций BCR-ABL, которые характеризовались бы резистентностью к понатинибу в концентрации 40 нмоль/л.

Фармакодинамика

При оценке зависимости между применяемыми дозами понатиниба и наблюдаемым профилем безопасности в исследовании 2 фазы было показано, что частота нежелательных явлений ≥ 3 степени (сердечной недостаточности, артериальных тромбозов, артериальной гипертензии, тромбоцитопении, панкреатита, нейтропении, кожных высыпаний, повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышения активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышения активности липазы, миелосупрессии, артралгии) достоверно повышалась при увеличении дозы препарата с 15 мг до 45 мг, 1 раз в сутки.

Дополнительно к фактору дозы, такие факторы как возраст пациента и наличие в анамнезе ишемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета или гиперхолестеринемии, способствовали более высокой частоте случаев окклюзий артерий.

Влияние на функцию сердца

Способность препарата Айклусиг® удлинять интервал QT оценивали у 39 больных лейкозами, получавших данный препарат в дозах 30 мг, 45 мг или 60 мг, 1 раз в сутки. В исследовании не было зафиксировано случаев клинически значимого изменения средней длительности интервала QTc (т.е. > 20 мс) по сравнению с исходными значениями.

Клиническая эффективность

Безопасность и эффективность применения препарата Айклусиг® у 449 пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в хронической фазе (ХФ-ХМЛ, 267 пациентов), фазе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

акселерации (ФА-ХМЛ, 83 пациента) или при бластном кризе (БК-ХМЛ, 62 пациента) и у пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме острым лимфобластным лейкозом (Ph+ОЛЛ, 32 пациента), характеризующихся резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) (дазатинибом или нилотинибом) или с наличием мутации T315I, оценивались в рамках международного, многоцентрового, неконтролируемого, открытого, исследования.

В общей сложности 55 % пациентов на момент включения в исследования имели одну или несколько мутаций киназного домена BCR-ABL.

Пациенты с ХФ-ХМЛ, у которых в анамнезе была терапия меньшим количеством ИТК, достигали более выраженных цитогенетических, гематологических и молекулярных ответов. Из больных ХФ-ХМЛ, получавших ранее один, два, три или четыре ИТК, соответственно, 75 % (12 из 16 пациентов), 68 % (66 из 97 пациентов), 44 % (63 из 142 пациентов) и 58 % (7 из 12 пациентов) достигли большого цитогенетического ответа (MCyR) на фоне терапии препаратом Айклусиг®. Из больных ХФ-ХМЛ, у которых не отмечали мутацию на момент включения в исследование, 49 % (66 из 136 пациентов) достигли MCyR.

У пациентов ХФ-ХМЛ, достигших MCyR, медиана времени до развития ответа составила 2,8 мес (диапазон: 1,6 - 11,3 мес), а у пациентов, достигших большого молекулярного ответа (MMR), медиана времени до развития ответа составила 5,5 мес (диапазон: 1,8 - 55,5 мес). У 82 % пациентов с ХФ-ХМЛ (медиана длительности терапии – 32,2 мес), достигших MCyR, сохранялся ответ в течение 48 мес; 61% больных ХФ-ХМЛ, достигших MMR, сохраняли данный ответ в течение 36 мес. При минимальной длительности наблюдения 64 мес 3,4 % (9 из 267 пациентов) больных ХФ-ХМЛ продемонстрировали трансформацию заболевания в ФА-ХМЛ или БК-ХМЛ.

У больных ХФ-ХМЛ, достигших ответов MCyR или MMR в течение первого года терапии, отмечали статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и общей выживаемости (OS) по сравнению с пациентами, которые не достигли конечных точек эффективности лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Медиана времени до развития большого гематологического ответа (MaHR) у пациентов с ФА-ХМЛ, БК-ХМЛ и Ph+ ОЛЛ составила 0,7 мес (диапазон – 0,4 - 5,8 мес), 1,0 мес (диапазон – 0,4 - 3,7 мес) и 0,7 мес (диапазон – 0,4 - 5,5 мес), соответственно. Медиана длительности MaHR для ФА-ХМЛ составляла 12,9 мес (диапазон – 1,2 – 68,4 мес), для БК-ХМЛ составляла 6 мес (диапазон – 1,8 – 59,6 мес) и для Ph+ ОЛЛ составляла 3,2 мес (диапазон – 1,8 - 12,8 мес) при минимальной длительности периода наблюдения 64 мес за всеми пациентами, продолжавшими лечение.

Безопасность и эффективность препарата Айклусиг® у 282 пациентов с ХФ-ХМЛ, характеризующейся резистентностью как минимум к 2 предыдущим ингибиторам киназы или с мутацией T315I, оценивались в международном, многоцентровом, рандомизированном, открытом исследовании. Пациенты получали одну из трех начальных доз: 45 мг внутрь один раз в сутки, 30 мг внутрь один раз в сутки или 15 мг внутрь один раз в сутки. Пациентам, применявшим начальную дозу 45 мг или 30 мг, обязательно снижали дозу до 15 мг один раз в сутки после достижения ≤ 1% BCR-ABL1^{IS}. 94 пациента в указанном исследовании применяли начальную дозу 45 мг. 44% пациентов, применявших начальную дозу 45 мг, на момент включения в исследование имели одну или несколько мутаций домена киназы BCR-ABL, наиболее частой была T315I (27%). Ниже описаны результаты эффективности только для рекомендованной начальной дозы 45 мг.

Среди пациентов с ХФ-ХМЛ, применявших препарат Айклусиг® в начальной дозе 45 мг, показателя ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} (98,3% ДИ) достигли 44% (41 из 93 пациентов) (32, 57) через 12 месяцев. Соотношение пациентов с показателем ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} через 12 месяцев было схожим (44%) у пациентов, которые имели мутацию T315I на момент начала исследования по сравнению с теми, кто не имел. 48% (44 из 91 пациента) достигли большого цитогенетического ответа (MCyR). Среди пациентов с ХФ-ХМЛ, достигших MCyR, 52% (13 из 25 пациентов) имели мутацию T315I на момент включения в исследование и 46% (30 из 65 пациентов) не имели мутации T315I.

Среди пациентов с ХФ-ХМЛ, через 12 месяцев 34% (31/91) и 17% (16/93) пациентов достигли полного цитогенетического ответа (CCyR) и большого молекулярного ответа (MMR), соответственно. Через 24 месяца 24% (18/75) пациентов достигли MMR. Медиана

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

продолжительности MMR еще не была достигнута. Медиана продолжительности терапии понатинибом составляла 21 месяц.

Среди 45 пациентов, у которых произошло снижение дозы после достижения показателя ≤ 1% BCR-ABL1^{IS}, 28 пациентов (62%) поддерживали ответ при приеме сниженной дозы в течение как минимум 90 дней. Среди 28 пациентов, 18 пациентов (64%) поддерживали ответ в течение как минимум одного года. Медиана продолжительности ответа (MR2) не была достигнута. Вероятность поддержания MR2 через 12 месяцев и через 24 месяца составляла 79,13% и 73,17%, соответственно.

Показатели молекулярного ответа (измеренные по достижении ≤ 1% BCR-ABL1^{IS}) через 12 месяцев были ниже среди пациентов, получавших терапию с ≤ 2 предшествующих ИТК по сравнению с пациентами, получавшими ≥ 3 предшествующих ИТК (40% и 48%), соответственно.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь понатиниб достигал максимальной концентрации в крови примерно через 4 часа. В диапазоне клинически значимых доз (15 мг - 60 мг) понатиниб характеризовался пропорциональным дозе повышением значений C_{max} и AUC. Средние геометрические (CV%) значения C_{max} и $AUC_{(0-\tau)}$, достигавшиеся при приеме понатиниба в дозе 45 мг/сутки, в равновесном состоянии составляли 77 нг/мл (50%) и 1296 нг×ч/мл (48%), соответственно. После приема препарата совместно с пищей, содержавшей большое и малое количество жиров, значения экспозиции понатиниба в плазме крови (C_{max} и AUC) не отличались от таковых при приеме препарата натощак. Препарат Айклусиг® можно принимать вне зависимости от приема пищи. Одновременное применение препарата Айклусиг® с мощными ингибиторами секреции кислоты в желудке приводило к незначительному снижению значений C_{max} понатиниба и не сопровождалось снижением значений $AUC_{0-\infty}$.

Распределение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Понатиниб в значительной степени (> 99 %) связывается с белами плазмы крови *in vitro*. Соотношение концентраций понатиниба в цельной крови/плазме крови составляет 0,96. При одновременном приеме с другими препаратами с высокой степенью связывания белков плазмы (ибупрофеном, нифедипином, пропранололом, салициловой кислотой, варфарином) вытеснения связывания понатиниба *in vitro* не происходит. При приеме в суточной дозе 45 мг среднее геометрическое (CV%) равновесного объема распределения составляет 1101 л (94 %), что свидетельствует о том, что понатиниб интенсивно распределяется во внесосудистом пространстве.

Метаболизм

Понатиниб метаболизируется эстеразами и/или амидазами до неактивной карбоновой кислоты; он также метаболизируется CYP3A4 с образованием N-деметилированного метаболита, активность которого в 4 раза меньше активности понатиниба. Карбоновая кислота и N-деметилированный метаболит составляют, соответственно, 58 % и 2 % циркулирующего количества понатиниба.

Выведение

После однократного и многократного приема препарата Айклусиг® в дозе 45 мг терминальный период полувыведения понатиниба составлял 22 часа, а равновесное состояние обычно достигалось в течение недели непрерывной терапии. Понатиниб преимущественно выводится через кишечник. После однократного приема внутрь [^{14}C]-меченого понатиниба приблизительно 87 % введенной радиоактивной дозы регистрировалось в кале и приблизительно 5 % – в моче. Доля неизмененного понатиниба в кале и моче составляла, соответственно, 24% и <1 %; остальная часть дозы приходилась на его метаболиты.

Особые популяции

Согласно популяционному анализу фармакокинетики пол, раса, возраст и масса тела не оказывают клинически значимого влияния на параметры фармакокинетики понатиниба.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Нарушение функции почек

Препарат Айклусиг® не изучали у пациентов с тяжелым нарушением функции почек. Хотя почечная экскреция не является основным путем элиминации понатиниба, возможное влияние почечной недостаточности тяжелой степени тяжести на печеночную элиминацию препарата не оценивали (см. раздел "Способ применения и дозы"). Клинически значимых различий в фармакокинетике понатиниба в зависимости от наличия у пациентов почечной недостаточности легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-89 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта) не выявлено.

Нарушение функции печени

Применение препарата Айклусиг® в дозах выше 30 мг у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось. Понатиниб в дозе 30 мг однократно назначали пациентам с печеночной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени тяжести (классы А, В и С по классификации Чайлд-Пью), а также здоровым добровольцам с нормальной функцией печени. Не было обнаружено клинически значимых различий параметров фармакокинетики C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ понатиниба у пациентов, страдавших печеночной недостаточностью различной степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами с нормальной функцией печени.

Показания к применению

Препарат Айклусиг® показан для лечения взрослых пациентов с:

- Хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в хронической фазе, фазе акселерации или при бластном кризе у пациентов, резистентных к дазатинибу или нилотинибу; не переносящих дазатиниб или нилотиниб, и у пациентов, для которых последующая терапия иматинибом не представляется клинически оправданной; либо имеющих мутацию T315I BCR-ABL.
- Острым лимфобластным лейкозом и наличием филадельфийской хромосомы (Ph+ ОЛЛ) у пациентов, резистентных к дазатинибу; не переносящих дазатиниб, и у пациентов, для которых последующая терапия иматинибом не представляется клинически оправданной; либо имеющих мутацию T315I BCR-ABL.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Принципы оценки состояния сердечно-сосудистой системы перед началом терапии указаны в разделе «Способ применения и дозы»; ситуации, в которых может рассматриваться вопрос о проведении альтернативной терапии – в разделе «Особые указания».

Противопоказания

- повышенная чувствительность к понатинибу или любому другому компоненту препарата;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин или терминальная стадия почечной недостаточности);
- у пациентов с положительным результатом анализа на наличие вирусного гепатита В (HBV) (в том числе, страдающих активной фазой заболевания);
- у пациентов с панкреатитом или злоупотреблением алкоголя в анамнезе;
- у пациентов с инфарктом миокарда, инсультом в анамнезе или перенесших процедуру реваскуляризации (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов с тяжелой или очень тяжелой гипертриглицеридемией (см. раздел «Особые указания»);
- при одновременном применении с умеренными и мощными ингибиторами CYP3A и умеренными и мощными индукторами CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- при одновременном применении с препаратами, снижающими свертываемость крови, у пациентов с повышенным риском геморрагических осложнений (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией, так как препарат Айклусиг® содержит лактозу (см. раздел «Особые указания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение у женщин, обладающих репродуктивным потенциалом/требования к контрацепции для мужчин и женщин

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом и получающие понатиниб должны быть проинформированы о необходимости избегать наступления беременности, а мужчины, получающие понатиниб, должны использовать контрацептивы с целью предупреждения наступления беременности у их половых партнеров женского пола на фоне терапии понатинибом. В процессе лечения необходимо использование эффективных контрацептивов. Сведения о способности понатиниба оказывать влияние на эффективность системных гормональных контрацептивов отсутствуют. Необходимо использовать альтернативные или дополнительные методы контрацепции.

Беременность

Данные о применении понатиниба у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали наличие у препарата репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека не известен. Поэтому лечение понатинибом беременных женщин возможно только в случае острой клинической необходимости и отсутствия других приемлемых вариантов лечения. При применении во время беременности пациентку следует предупредить о возможном риске для плода.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли понатиниб в грудное молоко. На время лечения понатинибом кормление грудью следует прекратить.

Влияние на фертильность

Данные о влиянии на фертильность у человека отсутствуют. У крыс понатиниб оказывал влияние на фертильность самок; аналогичного влияния на фертильность самцов не отмечалось. Клиническое значение этих данных для человека не известно.

Способ применения и дозы

Терапию должен начинать врач, имеющий опыт в диагностике и лечении лейкозов. Гематологическая поддержка, в частности трансфузии тромбоцитарной массы и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

колониестимулирующие факторы, могут быть использованы в процессе терапии при наличии соответствующих клинических показаний.

Перед началом терапии понатинибом необходимо оценить состояние сердечно-сосудистой системы пациента, в том числе собрать анамнез и провести диагностическое обследование, а также провести активную коррекцию факторов риска сердечно-сосудистой патологии. Необходим контроль состояния сердечно-сосудистой системы, а также проведение патогенетической и поддерживающей терапии состояний, повышающих риск тяжелой сердечно-сосудистой патологии, в процессе лечения понатинибом.

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза понатиниба составляет 1 таблетка дозировкой 45 мг, 1 раз в сутки. Лечение препаратом Айклусиг® необходимо продолжать до возникновения признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Ответ пациентов на терапию должен оцениваться в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями.

Следует рассмотреть вопрос об отмене понатиниба в случае отсутствия полного гематологического ответа в течение 3 мес (90 дней) терапии.

Частота возникновения артериальных окклюзий предположительно носит дозозависимый характер. Следует рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата Айклусиг® до 15 мг у пациентов с ХФ-ХМЛ, достигших большого цитогенетического ответа, с учетом следующих индивидуальных факторов: риска сердечно-сосудистой патологии, наличия побочных реакций на терапию понатинибом, времени до развития ответа и концентрации транскрипта BCR-ABL (см. раздел «Особые указания»). В случае снижения дозы препарата необходим тщательный мониторинг ответа на лечение. У пациентов, потерявших ответ, доза препарата Айклусиг® может быть повышена до ранее переносимой дозы 30 мг или 45 мг внутрь один раз в сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Коррекция проявлений токсичности

Вопрос о модификации дозы или временном прекращении терапии должен рассматриваться в зависимости от наличия гематологической и других видов токсичности. При развитии тяжелых нежелательных реакций терапию следует прекратить.

При разрешении или уменьшение степени тяжести нежелательных реакций терапия препаратом Айклусиг® может быть возобновлена с последующим повышением его дозы до рекомендованной суточной, использовавшейся до развития нежелательной реакции, если это представляется клинически оправданным.

Для снижения дозы препарата, используют таблетки дозировкой 30 мг или 15 мг, 1 раз в сутки.

Миелосупрессия

Принципы изменения дозы препарата при развитии нейтропении (ANC* <1,0 x 10^9 /л) и тромбоцитопении (тромбоциты <50 x 10^9 /л), не связанных с лейкозом, суммированы в Таблице 1.

Таблица 1. Принципы изменения дозы при развитии миелосупрессии

ANC* < 1,0 x 10^9/л или количество тромбоцитов < 50 x 10^9/л	При впервые развившейся миелосупрессии: • Временно отменить препарат Айклусиг® и возобновить его прием в начальной дозе после восстановления ANC ≥ 1,5 x 10^9/л и количества тромбоцитов ≥ 75 x 10^9/л
	Рецидив на фоне применения препарата в дозе 45 мг: • Временно отменить препарат Айклусиг® и возобновить его прием в дозе 30 мг после восстановления ANC ≥ 1,5 x 10^9/л и количества тромбоцитов ≥ 75 x 10^9/л
	Рецидив на фоне применения препарата в дозе 30 мг: • Временно отменить препарат Айклусиг® и возобновить его прием в дозе 15 мг после восстановления ANC ≥ 1,5 x 10^9/л и количества тромбоцитов ≥ 75 x 10^9/л
**ANC = абсолютное количество нейтрофилов*	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Окклюзии артерий и венозные тромбоэмболии

Принципы изменения дозы препарата при развитии окклюзии артерий и венозных тромбоэмболий суммированы в Таблице 2.

Таблица 2. Принципы изменения дозы при развитии окклюзии артерий и венозных тромбоэмболий

Окклюзия артерий сердца или головного мозга	Степень тяжести 1	Временно отменить препарат Айклусиг® и возобновить его прием в той же дозе после восстановления.
	Степень тяжести 2	Временно отменить препарат Айклусиг® и возобновить его прием в предшествующей меньшей дозе после восстановления показателя до уровня, соответствующего степени тяжести 0 или 1. Отменить препарат Айклусиг® в случае рецидива.
	Степень тяжести 3 или 4	Отменить препарат Айклусиг®.
Окклюзия периферических артерий или артерии другой локализации или Венозная тромбоэмболия	Степень тяжести 1	Временно отменить препарат Айклусиг® и возобновить его прием в той же дозе после восстановления.
	Степень тяжести 2	Временно отменить препарат Айклусиг® и возобновить его прием в той же дозе после восстановления показателя до уровня, соответствующего степени тяжести 0 или 1. При рецидиве, временно отменить препарат Айклусиг® и возобновить его прием в предшествующей меньшей дозе после восстановления показателя до уровня, соответствующего степени тяжести 0 или 1.
	Степень тяжести 3	Временно отменить препарат Айклусиг® и возобновить его прием в предшествующей меньшей дозе после восстановления показателя до уровня, соответствующего степени тяжести 0 или 1. Отменить препарат Айклусиг® в случае рецидива.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

	Степень тяжести 4	Отменить препарат Айклусиг®

Артериальная гипертензия может повышать риск развития окклюзии артерий. Необходимо временно прекратить терапию препаратом Айклусиг® в случае, если артериальная гипертензия не контролируется лекарственной терапией.

Панкреатит

Принципы изменения дозы препарата при развитии нежелательных реакций со стороны поджелудочной железы приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Принципы изменения дозы препарата при развитии панкреатита и при повышении активности амилазы/липазы

Панкреатит 2-ой степени тяжести и/или бессимптомное повышение липазы/амилазы	Продолжить терапию препаратом Айклусиг® в той же дозе
Только бессимптомное повышение липазы/амилазы 3 или 4 степени тяжести (> 2,0 x ВГНУ*)	На фоне применения препарата в дозе 45 мг: • Временно отменить препарат Айклусиг® и возобновить его прием в дозе 30 мг после восстановления показателя до уровня, соответствующего ≤ 1 степени тяжести (< 1,5 x ВГНУ) Развитие на фоне применения препарата в дозе 30 мг: • Временно отменить препарат Айклусиг® и возобновить его прием в дозе 15 мг после восстановления показателя до уровня, соответствующего ≤ 1 степени тяжести (< 1,5 x ВГНУ) Развитие на фоне применения препарата в дозе 15 мг: • Рассмотреть вопрос об отмене препарата Айклусиг®
Панкреатит 3 степени	Развитие на фоне применения препарата в дозе 45 мг: • Временно отменить препарат Айклусиг® и возобновить его прием в дозе 30 мг после восстановления показателя до уровня, соответствующего < 2 степени тяжести Развитие на фоне применения препарата в дозе 30 мг: • Временно отменить препарат Айклусиг® и возобновить его прием в дозе 15 мг после восстановления показателя до уровня, соответствующего < 2 степени тяжести Развитие на фоне применения препарата в дозе 15 мг: • Рассмотреть вопрос об отмене препарата Айклусиг®
Панкреатит 4 степени	Отменить препарат Айклусиг®
*ВГНУ = верхняя граница нормального диапазона, принятая в учреждении	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Гепатотоксичность

Может потребоваться временная или полная отмена препарата (Таблица 4).

Таблица 4. Принципы изменения дозы препарата при развитии гепатотоксичности

Повышение трансаминаз печени в > 3 раза относительно ВГН* Персистирование на уровне, соответствующем 2-ой степени тяжести (дольше 7 дней) 3-я степень тяжести или выше	Развитие на фоне применения препарата в дозе 45 мг: • Временно отменить препарат Айклусиг® и начать контроль функции печени • Возобновить прием препарата Айклусиг® в дозе 30 мг после восстановления показателя до уровня, соответствующего ≤ 1 степени тяжести (< 3 раз относительно ВГН), или до уровня до начала лечения Развитие на фоне применения препарата в дозе 30 мг: • Возобновить прием препарата Айклусиг® в дозе 15 мг после восстановления показателя до уровня, соответствующего ≤ 1 степени тяжести, или до уровня до начала лечения Развитие на фоне применения препарата в дозе 15 мг: • Отменить препарат Айклусиг®
Повышение АСТ или АЛТ в ≥ 3 раза относительно ВГН в комбинации с повышением билирубина в > 2 раза относительно ВГН и щелочной фосфатазы в < 2 раза относительно ВГН	Отменить препарат Айклусиг®

*ВГН = верхняя граница нормального диапазона для лаборатории

Сопутствующее применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A

Следует избегать сопутствующего применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A с препаратом Айклусиг®. Если назначение мощных ингибиторов изофермента CYP3A крайне необходимо, дозу препарата Айклусиг® следует снизить согласно рекомендациям в Таблице 5.

Возобновить прием препарата Айклусиг® в прежней хорошо переносимой дозе возможно по прошествии 3-5 периодов полувыведения мощного ингибитора изофермента CYP3A после его отмены.

Таблица 5: Принципы изменения дозы препарата при сопутствующем применении сильных ингибиторов изофермента CYP3A

Текущая доза препарата Айклусиг®	**Рекомендуемая доза препарата Айклусиг® при сопутствующем применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

45 мг внутрь 1 раз в день	30 мг внутрь 1 раз в день
30 мг внутрь 1 раз в день	15 мг внутрь 1 раз в день
15 мг внутрь 1 раз в день	Избегать сопутствующего применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A с препаратом Айклусиг®

Пациенты пожилого возраста

Из 449 пациентов, включенных в клиническое исследование препарата Айклусиг®, 155 (35%) были в возрасте ≥ 65 лет. По сравнению с пациентами в возрасте моложе 65 лет у пациентов более старшего возраста существует большая вероятность развития нежелательных реакций.

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью могут получать препарат в рекомендуемой начальной дозе. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Айклусиг® пациентам с печеночной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»).

Почечная недостаточность

Почечная экскреция не является основным путем выведения понатиниба. Применение препарата Айклусиг® у пациентов с тяжелым нарушением функции почек не изучали. Коррекция дозы препарата Айклусиг® у пациентов с рассчитанным клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин не требуется. Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата Айклусиг® пациентам, имеющим рассчитанные значения клиренса креатинина < 30 мл/мин или терминальную стадию почечной недостаточности.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Айклусиг® у пациентов в возрасте до 18 лет не изучалась. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Айклусиг® предназначен для приема внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, в соответствии с указанной выше суточной дозой. Не допускается их

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

разламывание и растворение. Препарат Айклусиг® можно принимать вне зависимости от приема пищи.

В случае пропуска дозы препарата не следует принимать 2 дозы за один прием.

В каждый флакон с таблетками помещен контейнер с влагопоглотителем. **Не есть!**

Побочное действие

Обзор профиля безопасности

Наиболее частыми серьезными нежелательными лекарственными реакциями (НЛР), отмечавшимися на фоне терапии понатинибом в опорном клиническом исследовании 2 фазы PACE с частотой > 2 %, являлись: пневмония (7,3%), панкреатит (5,8%), боли в животе (4,7%), фибрилляция предсердий (4,5%), повышение температуры тела (4,5%), инфаркт миокарда (4,0%), окклюзии периферических артерий (3,8%), анемия (3,8%), стенокардия (3,3%), снижение количества тромбоцитов (3,1%), фебрильная нейтропения (2,9%), артериальная гипертензия (2,9%), ишемическая болезнь сердца (2,7%), застойная сердечная недостаточность (2,4%), нарушение мозгового кровообращения (2,4%), сепсис (2,4%), флегмона (2,2%), острая почечная недостаточность (2,0%), инфекция мочевыводящих путей (2,0%) и повышение активности липазы (2,0%).

Выраженные окклюзии артерий сердца, головного мозга и периферических артерий на фоне терапии препаратом Айклусиг® были зарегистрированы у 10 %, 7 % и 9 % пациентов, соответственно. Выраженные венозные тромбоэмболии на фоне терапии отмечали у 5 % пациентов.

Нежелательные лекарственные реакции в виде окклюзий артерий сердца, головного мозга и периферических артерий на фоне терапии препаратом Айклусиг® были отмечены у 13 %, 9 % и 11 % пациентов, соответственно. В целом, окклюзии артерий регистрировали у 25 % пациентов, применявших препарат Айклусиг® в рамках исследования 2 фазы PACE с наблюдением не менее 64 месяцев, при этом серьезные нежелательные реакции были зафиксированы у 20 % пациентов.

Венозные тромбоэмболии отмечали на фоне терапии у 6 % пациентов. Частота тромбоэмболий была выше у пациентов с Ph+ ОЛЛ или БК-ХМЛ, чем у пациентов с ФА-ХМЛ или ХФ-ХМЛ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

В исследовании 2 фазы OPTIC с медианой длительности наблюдения 31,1 месяца, в целом, окклюзии артерий регистрировались у 10% пациентов, применявших препарат Айклусиг® (когорта 45 мг) и серьезные нежелательные реакции отмечались у 4,3% пациентов (когорта 45 мг). Артериальные кардиоваскулярные, цереброваскулярные и периферические васкулярные окклюзионные нежелательные реакции на фоне терапии зафиксированы у 4,3%, 2,1% и 3,2% пациентов, применявших препарат Айклусиг® (когорта 45 мг), соответственно. Среди 94 пациентов в когорте 45 мг, у 1 пациента зафиксирована венозная тромбоэмболия.

Частоты нежелательных реакций основаны на 449 пациентах с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, применявших понатиниб в исследовании 2 фазы PACE. Нежелательные реакции, отмечавшиеся у всех пациентов с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, перечислены в соответствии с системно-органными классами и частотой в Таблице 6. Частоту нежелательных побочных реакций определяли следующим образом: очень часто (> 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10 000); частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Таблица 6. Нежелательные реакции, отмечавшиеся у больных ХМЛ и Ph+ ОЛЛ; приведены данные о частоте нежелательных явлений, отмечавшихся на фоне лечения

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей
	Часто	Пневмония, сепсис, фолликулит, флегмона
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Анемия, тромбоцитопения, нейтропения
	Часто	Панцитопения, фебрильная нейтропения, лейкопения, лимфопения
Нарушения со стороны эндокринной системы	Часто	Гипотиреоз
Нарушения питания и обмена веществ	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Дегидратация, задержка жидкости, гипокальциемия, гипергликемия, гиперурикемия, гипофосфатемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия, снижение массы тела, гипонатриемия
	Нечасто	Синдром лизиса опухоли
Психические нарушения	Очень часто	Бессонница

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль, головокружение
	Часто	Нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, периферическая невропатия, заторможенность, мигрень, гиперестезия, гипестезия, парестезия, транзиторная ишемическая атака
	Нечасто	Стеноз мозговой артерии, кровоизлияние в мозг, внутричерепное кровотечение, синдром обратимой задней энцефалопатии*
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Снижение четкости зрения, сухость глаз, отек периорбитальной области, отек век, конъюнктивит, нарушение зрения
	Нечасто	Тромбоз вены сетчатки, окклюзия вены сетчатки, окклюзия артерии сетчатки
Нарушения со стороны сердца	Часто	Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, выпот в полости перикарда, фибрилляция предсердий, снижение фракции выброса, острый коронарный синдром, трепетание предсердий
	Нечасто	Ишемия миокарда, дискомфорт в области сердца, ишемическая кардиомиопатия, коронароспазм, нарушение функции левого желудочка
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Артериальная гипертензия
	Часто	Окклюзия периферической артерии, периферическая ишемия, стеноз периферической артерии, перемежающаяся хромота, тромбоз глубоких вен, приливы, гиперемия
	Нечасто	Снижение периферической циркуляции, инфаркт селезенки, венозная тромбоэмболия, венозный тромбоз, гипертонический криз, стеноз почечной артерии
	Неизвестно	Аневризма и расслоение артерии
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Диспноэ, кашель
	Часто	Тромбоэмболия легочной артерии, плевральный выпот, носовое кровотечение, дисфония, легочная гипертензия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Очень часто	Боли в животе, диарея, рвота, запор, тошнота, повышение активности липазы
	Часто	Панкреатит, повышение активности амилазы в крови, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стоматит, диспепсия, вздутие живота, дискомфорт в животе, сухость во рту, желудочное кровотечение
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	Очень часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы
	Часто	Повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы
	Нечасто	Гепатотоксичность, печеночная недостаточность, желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень часто	Кожные высыпания, сухость кожи, зуд
	Часто	Зудящие кожные высыпания, эксфолиативные кожные высыпания, эритема, алопеция, эксфолиации кожи, ночная потливость, гипергидроз, петехии, экхимоз, болезненность кожи, дерматит эксфолиативный, гиперкератоз, гиперпигментация кожи
	Редко	Панникулит (включая узловатую эритему)
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Очень часто	Боль в костях, артралгия, миалгия, боли в конечности, боль в спине, мышечные спазмы
	Часто	Скелетно-мышечная боль, боли в шее, скелетно-мышечные боли в грудной клетке
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Часто	Эректильная дисфункция
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Очень часто	Утомляемость, астения, периферические отеки, повышение температуры тела, боль
	Часто	Озноб, гриппоподобный синдром, некардиогенные боли в грудной клетке, объемное образование, отек лица

*- Спонтанные сообщения, полученные в пострегистрационном периоде.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Описание отдельных нежелательных реакций

Окклюзии сосудов (см. разделы 'Способ применения и дозы' и 'Особые указания').
У пациентов, получавших препарат Айклусиг®, отмечали выраженные окклюзии сосудов, в том числе сосудов сердца, головного мозга и периферических сосудов; регистрировали также и венозные тромбозы. Перечисленные нежелательные явления отмечали как у пациентов, имевших факторы риска сердечно-сосудистой патологии, так и не имевших их, в том числе у пациентов 50 лет и младше. Окклюзии артериальных сосудов отмечались чаще при повышении возраста пациента, а также у пациентов, имевших в анамнезе ишемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет или гиперлипидемию.

В исследовании 2 фазы PACE с периодом наблюдения минимум 64 месяца артериальные кардиоваскулярные, цереброваскулярные и периферические васкулярные окклюзионные нежелательные реакции на фоне терапии зафиксированы у 13%, 9 % и 11% пациентов, применявших препарат Айклусиг®, соответственно. В целом, окклюзии артерий регистрировали у 25% пациентов, применявших препарат Айклусиг® в рамках исследования 2 фазы PACE, при этом серьезные нежелательные реакции были зафиксированы у 20% пациентов. У ряда пациентов отмечали несколько видов данных нежелательных реакций. Медианное время наступления первых кардиоваскулярных, цереброваскулярных и периферических васкулярных артериальных окклюзионных реакций в исследовании PACE составляло 351, 611 и 605 дней, соответственно. Венозные тромбоэмболии на фоне терапии зафиксированы у 6% пациентов.

В исследовании 2 фазы OPTIC с медианой длительности наблюдения 31,1 месяцев артериальные кардиоваскулярные, цереброваскулярные и периферические васкулярные окклюзионные нежелательные реакции на фоне терапии зафиксированы у 4,3%, 2,1 % и 3,2% пациентов, применявших препарат Айклусиг® (когорта 45 мг), соответственно. В целом, окклюзии артерий регистрировали у 10% пациентов, применявших препарат Айклусиг® (когорта 45 мг), при этом серьезные нежелательные реакции были зафиксированы у 4,3% пациентов (когорта 45 мг). Медианное время наступления первых кардиоваскулярных, цереброваскулярных и периферических васкулярных артериальных окклюзионных реакций в исследовании OPTIC составляло 295, 379 и 23 дня,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

соответственно. Среди 94 пациентов в исследовании OPTIC (когорта 45 мг), у 1 пациента зафиксирована венозная тромбоэмболия.

Миелосупрессия

Миелосупрессию регистрировали часто во всех популяциях пациентов. Частота тромбоцитопении, нейтропении и анемии 3 или 4 степени была выше у пациентов с ФА-ХМЛ и БК-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ, чем у пациентов с ХФ-ХМЛ (см. Таблицу 7). Миелосупрессию отмечали как у пациентов, имевших нормальные исходные результаты лабораторных анализов, так и у пациентов, у которых регистрировали патологические изменения данных показателей.

Частота досрочной отмены терапии вследствие миелосупрессии была невысокой (тромбоцитопения – 4 %, нейтропения и анемия – < 1 % [для каждого состояния]).

Реактивация вируса гепатита В

На фоне применения ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL регистрировали случаи реактивации вируса гепатита В. У некоторых пациентов это сопровождалось развитием острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, требовавших трансплантации печени или приведших к летальному исходу (см. раздел «Особые указания»).

Тяжелые кожные нежелательные лекарственные реакции

Тяжелые кожные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона) были отмечены на фоне применения некоторых ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL. Пациентов следует предупредить немедленно сообщать о подозреваемых кожных реакциях, особенно, если они сопровождаются образованием пузырей, шелушением кожи, вовлечением слизистых оболочек или системными симптомами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Таблица 7. Частота клинически значимых патологических изменений лабораторных показателей 3/4* степени, отмечавшихся у ≥ 2% пациентов в любой из групп, выделенных в зависимости от вида заболевания, в исследовании 2 фазы (N=449): минимальная длительность наблюдения всех пациентов 64 месяца

Лабораторные исследования	Все пациенты (N=449) (%)	ХФ-ХМЛ (N=270) (%)	ФА-ХМЛ (N=85) (%)	БК-ХМЛ/Ph+ ALL (N=94) (%)
Гематологические				
Тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов)	40	35	49	46
Нейтропения (снижение ANC)	34	23	52	52
Лейкопения (снижение количества лейкоцитов)	25	12	37	53
Анемия (снижение гемоглобина)	20	8	31	46
Лимфопения	17	10	25	28
Биохимические				
Повышение активности липазы	14	14	13	14
Снижение концентрации фосфора	10	10	13	9
Повышение концентрации глюкозы	7	8	13	1
Повышение активности АЛТ	6	4	8	7
Снижение концентрации натрия	5	6	6	2
Повышение активности АСТ	4	3	5	3
Повышение активности амилазы	4	4	4	3
Снижение концентрации калия	2	< 1	6	2
Повышение концентрации калия	2	2	1	3
Повышение активности щелочной фосфатазы	2	2	4	2
Повышение концентрации билирубина	1	< 1	2	1
Снижение концентрации кальция	1	< 1	2	1

АЛТ - аланинаминотрансфераза, ANC - абсолютное количество нейтрофилов, АСТ - аспартатаминотрансфераза.
*Согласно Критериям оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений Национального института онкологии США версии 4.0.

Передозировка

В клинических исследованиях регистрировали изолированные случаи непреднамеренной передозировки препарата Айклусиг®. Однократный прием препарата в дозах 165 мг и, предположительно, 540 мг у двух пациентов не сопровождался развитием клинически значимых нежелательных реакций. Многократный прием препарата в дозе 90 мг/сутки в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

течение 12 дней привел к развитию пневмонии, системного воспалительного ответа, фибрилляции предсердий и бессимптомному выпоту в полости перикарда средней степени тяжести. После отмены терапии данные нежелательные явления разрешились, и терапия препаратом Айклусиг® была возобновлена в дозе 45 мг, 1 раз в сутки. В случае передозировки препарата Айклусиг® пациент должен находиться под наблюдением и получать надлежащую поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препараты, способные повышать концентрацию понатиниба в сыворотке крови

Ингибиторы CYP3A

Понатиниб метаболизируется CYP3A4.

Одновременный однократный прием внутрь препарата Айклусиг® в дозе 15 мг и кетоконазола (в дозе 400 мг/сутки), мощного ингибитора CYP3A, сопровождался умеренным повышением значений системной экспозиции понатиниба ($AUC_{0-\infty}$ и C_{max}) на 78 % и 47 %, соответственно, по сравнению со значениями этих показателей, отмечавшимися при монотерапии понатинибом.

Следует соблюдать осторожность, а также рассмотреть вопрос о снижении начальной дозы препарата Айклусиг® при его одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A, в частности, кларитромицином, индинавиром, итраконазолом, кетоконазолом, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, тролеандомицином, вориконазолом и грейпфрутовым соком (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Препараты, способные снижать концентрацию понатиниба в сыворотке крови

Индукторы CYP3A

Одновременный однократный прием препарата Айклусиг® в дозе 45 мг и рифампицина (в дозе 600 мг/сутки), мощного индуктора CYP3A, у 19 здоровых добровольцев сопровождался снижением значений $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} понатиниба на 62 % и 42 %, соответственно, по сравнению со значениями этих показателей, отмечавшимися при монотерапии понатинибом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Одновременного применения мощных индукторов CYP3A4, в частности, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, рифабутина, рифампицина и препаратов травы Зверобоя продырявленного с понатинибом следует избегать; следует рассмотреть вопрос о назначении альтернативного индуктору CYP3A4 препарата, за исключением случаев, когда потенциальная польза такой терапии превосходит возможный риск не достижения целевых значений экспозиции понатиниба.

Вещества, сывороточная концентрация которых может изменяться при воздействии понатиниба

Субстраты транспортеров

В экспериментах *in vitro* понатиниб проявлял свойства ингибитора P-gp и BCRP. Поэтому понатиниб потенциально способен повышать плазменные концентрации одновременно применяемых с ним субстратов P-gp (в частности, дигоксина, дабигатрана, колхицина, правастатина) или BCRP (в частности, метотрексата, розувастатина, сульфасалазина), что может приводить к усилению терапевтического эффекта последних и связанных с ними нежелательных реакций. Рекомендуется проведение тщательного клинического наблюдения пациента при назначении понатиниба в комбинации с этими лекарственными средствами.

Особые указания

Важные нежелательные реакции

Миелосупрессия

Применение препарата Айклусиг® связано с развитием тяжелой (3 или 4 степени согласно Критериям оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений Национального института онкологии США) тромбоцитопении, нейтропении и анемии. У большинства пациентов, у которых отмечали снижение количества тромбоцитов, анемию или нейтропению 3 или 4 степени, их развитие регистрировали в течение первых 3 месяцев терапии. Частота этих нежелательных явлений была выше в фазе акселерации ХМЛ (ФА-ХМЛ) и при бластном кризе ХМЛ (БК-ХМЛ/Ph+ ОЛЛ), чем в хронической фазе ХМЛ (ХФ-ХМЛ). Развернутый анализ крови необходимо выполнять каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев, затем – ежемесячно или при наличии соответствующих клинических

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

показаний. Миелосупрессия, как правило, обратима и обычно купируется путем временного прекращения приема препарата Айклусиг® или снижения его дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Окклюзии артерий

Окклюзия артериальных сосудов, в том числе, летальный инфаркт миокарда, инсульт, окклюзии артерий сетчатки, ассоциированные в некоторых случаях с необратимым нарушением зрения или его утратой, стеноз крупных артерий головного мозга, тяжелое поражение периферических сосудов, стеноз почечной артерии (ассоциированный с усугублением, лабильной или резистентной к терапии артериальной гипертензией) и необходимость экстренных процедур реваскуляризации были зарегистрированы у пациентов, получавших препарат Айклусиг®. Эти нежелательные явления отмечали у пациентов, как имевших факторы риска сердечно-сосудистой патологии, так и не имевших их, в том числе, у пациентов 50 лет и младше. Артериальные окклюзии встречались чаще у пациентов более пожилого возраста, а также имевших в анамнезе ишемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет или гиперлипидемию.

Риск окклюзии артериальных сосудов предположительно имеет дозозависимый характер (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакодинамика»).

Окклюзии артерий, включая серьезные реакции, были зарегистрированы в исследовании 2 фазы PACE (см. раздел «Побочное действие»). У ряда пациентов отмечали несколько видов данных нежелательных явлений.

Медиана времени до развития первого эпизода окклюзии артерий сердца, головного мозга и периферических артерий составляла 351, 611 и 605 дней, соответственно.

Препарат Айклусиг® не следует назначать пациентам, имеющим в анамнезе инфаркт миокарда, перенесших процедуры реваскуляризации или инсульт, за исключением случаев, когда потенциальная польза такой терапии превосходит потенциальный риск (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). Для этих пациентов также необходимо рассматривать вопрос о проведении альтернативной терапии до начала применения понатиниба.

Перед началом терапии понатинибом необходимо оценить состояние сердечно-сосудистой системы пациента, в том числе, собрать анамнез и провести объективное обследование, а

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

также провести активную коррекцию факторов риска сердечно-сосудистой патологии. В процессе лечения понатинибом необходим контроль состояния сердечно-сосудистой системы, а также проведение патогенетической и поддерживающей терапии состояний, относящихся к факторам риска тяжелой сердечно-сосудистой патологии.

Следует контролировать признаки окклюзии артериальных сосудов, а в случае снижения остроты или четкости зрения необходимо проведение офтальмологического обследования (в том числе, фундоскопии). Требуется немедленное прекращение приема препарата Айклусиг® при развитии окклюзии артериальных сосудов. При принятии решения о возобновлении терапии препаратом Айклусиг® необходимо соотнести ее потенциальную пользу и риск (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Венозные тромбоэмболии

Венозные тромбоэмболии, включая серьезные реакции, были зарегистрированы в исследовании 2 фазы PACE (см. раздел «Побочное действие»).

Следует контролировать симптомы тромбоэмболий. В случае развития тромбоэмболий необходима немедленная отмена препарата Айклусиг®. Перед принятием решения о возобновлении приема препарата Айклусиг® необходимо оценить соотношение пользы и рисков этой терапии (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

У пациентов, получавших препарат Айклусиг®, отмечали окклюзии вены сетчатки, ассоциированные, в некоторых случаях, с необратимым нарушением зрения или его утратой. В случае снижения остроты или четкости зрения необходимо проведение офтальмологического обследования (в том числе, фундоскопии).

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия может повышать риск развития артериальных тромбозов, в том числе, стеноза почечной артерии. В процессе терапии препаратом Айклусиг® во время каждого посещения пациента необходим контроль артериального давления с последующей его коррекцией при необходимости. При невозможности медикаментозной коррекции артериальной гипертензии необходима временная отмена препарата Айклусиг® (см. раздел «Способ применения и дозы»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

В случае значительного ухудшения, развития лабильной или резистентной к терапии артериальной гипертензии следует временно прекратить терапию и рассмотреть вопрос о проведении обследования по поводу стеноза почечной артерии.

Артериальная гипертензия (в том числе гипертонический криз), возникшая на фоне терапии, была зарегистрирована у пациентов, получавших препарат Айклусиг®. Пациентам может потребоваться выполнение экстренных клинических вмешательств в связи с артериальной гипертензии в случае, если она сопровождается спутанностью сознания, головной болью, болью в грудной клетке или затруднением дыхания.

Аневризмы и расслоение артерий

Применение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов с артериальной гипертензией или без нее может ускорить формирование аневризм и\или расслоение артерий. Перед началом лечения препаратом Айклусиг® нужно тщательно оценить этот риск у пациентов с такими факторами риска как артериальная гипертензия или наличие аневризмы в анамнезе.

Застойная сердечная недостаточность

У пациентов, получавших препарат Айклусиг®, регистрировали случаи летальной и тяжелой сердечной недостаточности, и нарушения функции левого желудочка, в том числе нежелательные явления, связанные с перенесенными ранее окклюзиями сосудов. Следует наблюдать за пациентами для своевременного выявления признаков и симптомов сердечной недостаточности с последующей соответствующей их коррекцией, включая временное прекращение приема препарата Айклусиг®. Необходимо рассмотреть вопрос об отмене понатиниба у пациентов при развитии тяжелой сердечной недостаточности (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Панкреатит и повышение активности липазы сыворотки крови

Применение препарата Айклусиг® ассоциируется с развитием панкреатита. Частота развития панкреатита наиболее высока в течение первых 2 месяцев терапии. Необходим контроль активности липазы в сыворотке крови с периодичностью каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, затем – периодически. Может потребоваться временное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

прекращение терапии или снижение дозы препарата. Если повышение активности липазы сопровождается абдоминальными симптомами, необходимо отменить препарат Айклусиг® и обследовать пациента для выявления признаков панкреатита (см. раздел «Способ применения и дозы»). Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении препаратом пациентов, имеющих в анамнезе панкреатит или злоупотребляющих алкоголем. Необходима коррекция тяжелой или очень тяжелой гипертриглицеридемии с целью снижения риска панкреатита.

Гепатотоксичность

На фоне терапии препаратом Айклусиг® может повышаться активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина. У большинства пациентов первый эпизод гепатотоксичности отмечали в течение первого года терапии. Регистрировали и случаи печеночной недостаточности (в том числе, с летальным исходом). Необходима оценка значений функциональных проб печени до начала терапии и последующий контроль данных параметров в зависимости от клинических показаний.

Кровотечения

У пациентов, получавших Айклусиг®, регистрировали тяжелые кровотечения в том числе с летальным исходом. Частота тяжелых кровотечений была выше у пациентов с ФА-ХМЛ, БК-ХМЛ и Ph+ ОЛЛ. Желудочно-кишечные кровотечения и субдуральные гематомы представляли наиболее частые геморрагические эпизоды 3/4 степени тяжести. Большинство, однако не все, геморрагических эпизодов были зарегистрированы у пациентов с тромбоцитопенией 3/4 степени тяжести. Необходимо прекратить прием препарата Айклусиг® при развитии серьезных и тяжелых кровотечений и провести соответствующее обследование.

Реактивация вируса гепатита В

Реактивацию вируса гепатита В (HBV) у пациентов, являющихся хроническими носителями этого вируса, отмечали после начала терапии ингибиторами тирозинкиназы BCR-ABL. В ряде случаев это сопровождалось развитием острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита с последующей трансплантацией печени, или приводило к летальному исходу.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Необходимо обследование пациентов на наличие инфекции HBV до начала терапии препаратом Айклусиг®. Перед началом терапии у пациентов с положительным результатом анализа на наличие вирусного гепатита В (в том числе страдающих активной фазой заболевания), а также при получении данного результата в процессе терапии, необходима консультация гепатолога-специалиста по лечению вирусного гепатита В. Носители HBV, которым требуется терапия препаратом Айклусиг®, должны находиться под наблюдением для своевременного выявления признаков и симптомов активной инфекции HBV в процессе лечения, а также в течение нескольких месяцев после его завершения (см. раздел «Побочное действие»).

Синдром обратимой задней энцефалопатии

В пострегистрационном периоде у пациентов, получавших лечение препаратом Айклусиг®, были зарегистрированы случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ).

СОЗЭ представляет собой неврологическое расстройство, которое может проявляться следующими признаками и симптомами: судорожным припадком, головной болью, снижением внимания, нарушением умственной активности, потерей зрения и другими зрительными и неврологическими нарушениями.

Если подтвержден диагноз этого синдрома, следует прервать лечение препаратом Айклусиг®. Восстановить терапию можно только после разрешения симптомов или в случае, если необходимость продолжения терапии перевешивает риск развития СОЗЭ.

Межлекарственные взаимодействия

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Айклусиг® с мощными и умеренными ингибиторами CYP3A, а также мощными и умеренными индукторами данного изофермента (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении понатиниба со средствами, снижающими свертываемость крови, ввиду риска развития кровотечений (см. разделы «*Миелосупрессия*» и «*Кровотечения*»). Формальных исследований применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

понатиниба у пациентов, получающих терапию, снижающую свертывание крови, не проводили.

Удлинение интервала QT

Способность препарата Айклусиг® вызывать удлинение интервала QT оценивали у 39 пациентов с лейкозами; при этом клинически значимого удлинения данного показателя отмечено не было (см. раздел «Фармакодинамика»). Тем не менее подробное исследование влияния препарата на длительность интервала QT не проводили; поэтому нельзя исключить наличие клинически значимого влияния препарата на длительность интервала QT.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью могут получать препарат в рекомендуемой начальной дозе. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении препаратом Айклусиг® пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при лечении препаратом Айклусиг® пациентов с рассчитанным клиренсом креатинина < 30 мл/минуту и терминальной почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Лактоза

Препарат содержит лактозы моногидрат. Поэтому пациентам, страдающим редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или мальабсорбцией глюкозы и галактозы, не рекомендуется принимать данный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Айклусиг® оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и работу с механизмами. Однако он способен вызывать нежелательные реакции (заторможенность, головокружение и снижение четкости зрения). Поэтому в процессе лечения данным препаратом следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 15 мг, 30 мг, 45 мг.

По 30 таблеток каждой дозировки помещают во флакон из ПЭВП, укупоренный крышкой завинчивающейся из полипропилена с защитой от детей и вкладышем для индукционного уплотнения.

Один флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку со специальными стикерами, нанесенными на верх и низ пачки.

В каждый флакон помещают контейнер с влагопоглотителем, на который нанесена маркировка.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в картонной пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Инсайт Биосайенсес Интернешнл Сарл, Швейцария /

Incyte Biosciences International Sàrl

Rue Docteur-Yersin 12, 1110 Morges, Switzerland,

Производитель готовой лекарственной формы и первичный упаковщик

Хаупт Фарма Амарег ГмбХ, Германия /

Haupt Pharma Amareg GmbH

Donaustaufer Str. 378, 93055 Regensburg, Germany

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.08.2023 № 16538
(Входящий МЗ №4237543)

Вторичный упаковщик и выпускающий контроль качества

ООО «Добролек»

115446, г. Москва, Коломенский проезд, д. 13А, Россия

Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения, на принятие претензий от потребителя:

ООО «Амджен»

123112, Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7 этаж

Тел.: +7 495 745 04 78 Факс: +7 499 995 19 65

Официальный дистрибьютор в России:

ООО «Амджен», Россия

Ст. специалист отдела регуляторных отношений Лазарева А.С.