

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iclusig 15 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponatinibum 15 mg (ve formě ponatinibi hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Bílá bikonvexní kulatá potahovaná tableta o průměru přibližně 6 mm, s vyraženým textem „A5“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Iclusig je indikován u dospělých pacientů s následujícími stavy:

- chronická fáze, akcelerovaná fáze nebo blastická fáze chronické myeloidní leukemie (CML) při rezistenci k dasatinibu nebo nilotinibu; intoleranci dasatinibu nebo nilotinibu a u pacientů, u nichž není z klinického hlediska vhodná následná léčba imatinibem; nebo kteří jsou nositeli mutace T315I
- akutní lymfoblastická leukemie s pozitivním Philadelphia chromozomem (Ph+ ALL) při rezistenci k dasatinibu; intoleranci dasatinibu a u pacientů, u nichž není z klinického hlediska vhodná následná léčba imatinibem; nebo kteří jsou nositeli mutace T315I.

Viz hodnocení kardiovaskulárního stavu pacienta před zahájením léčby v bodě 4.2 a situace, kdy může být zvažována jiná léčba v bodě 4.4.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou pacientů s leukemií. Během léčby lze použít hematologickou podporu, jako jsou například transfuze trombocytů a podávání hematopoetických růstových faktorů, pokud je to z klinického hlediska indikováno.

Před zahájením léčby ponatinibem je třeba zhodnotit kardiovaskulární stav pacienta, včetně anamnézy a klinického vyšetření, a aktivně ovlivňovat kardiovaskulární rizikové faktory. Během léčby ponatinibem je třeba kardiovaskulární stav nadále sledovat a je třeba optimalizovat léčebnou a podpůrnou terapii s ohledem na podmínky, které přispívají ke kardiovaskulárnímu riziku.

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka ponatinibu je 45 mg jednou denně. Pro podávání standardní dávky 45 mg jednou denně jsou k dispozici potahované tablety o síle 45 mg. Léčba má pokračovat, dokud se u pacienta neobjeví známky progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

U pacientů musí být sledována odpověď podle standardních klinických postupů.

Zvažte ukončení podávání ponatinibu, pokud nebylo dosaženo kompletní hematologické odpovědi do 3 měsíců (90 dnů).

Riziko vzniku cévní okluze má pravděpodobně vztah k dávce. Pro formální doporučení ohledně snížení dávky (při nepřítomnosti nežádoucích účinků) u pacientů s chronickou fází (*chronic phase*, CP) CML, kteří dosáhli velké cytogenetické odpovědi, není k dispozici dostatek údajů. Jestliže zvažujete snížení dávky, přihlížejte při individuálním hodnocení poměru přínosů a rizik k následujícím faktorům: kardiovaskulární riziko, nežádoucí účinky léčby ponatinibem, doba do dosažení cytogenetické odpovědi a hladiny transkriptů BCR-ABL (viz body 4.4 a 5.1). Jestliže dávku snížíte, doporučuje se pečlivě sledovat odpověď.

Léčba toxicity:

Při projevech hematologické a jiné než hematologické toxicity léčby je třeba zvážit úpravu dávkování nebo přerušení podávání. V případě těžkých nežádoucích účinků je nutno léčbu vysadit.

U pacientů, jejichž nežádoucí účinky se vyřešily nebo již nejsou těžké, lze zvážit opětovné zahájení podávání přípravku Iclusig a zvyšování dávky zpět na denní dávku užívanou před výskytem nežádoucího účinku, pokud je to z klinického hlediska vhodné.

Pro dávku 30 mg nebo 15 mg jednou denně jsou k dispozici 15 mg potahované tablety.

Myelosuprese

Přehled úprav dávkování při neutropenii ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) a trombocytopenii (počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$) nesouvisející s leukemií je uveden v Tabulce 1.

Tabulka 1: Úpravy dávkování při myelosupresi

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ nebo trombocyty $< 50 \times 10^9/l$	První výskyt: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení ANC na hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocytů na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$ začnete znovu podávat zahajovací dávku 45 mg
	Druhý výskyt: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení ANC na hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocytů na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$ začnete podávat dávku 30 mg
	Třetí výskyt: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení ANC na hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocytů na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$ začnete podávat dávku 15 mg
*ANC = Absolutní počet neutrofilů	

Cévní okluze

U pacienta s podezřením na vznik arteriální nebo venózní okluzivní příhody je třeba podávání přípravku Iclusig okamžitě přerušit. Rozhodnutí obnovit léčbu přípravkem Iclusig po vyřešení příhody by mělo vycházet ze zvážení poměru přínosů a rizik (viz body 4.4 a 4.8).

K riziku vzniku arteriálních trombotických příhod může přispívat hypertenze. Pokud hypertenze není kontrolována léčbou, je třeba podávání přípravku Iclusig dočasně přerušit.

Pankreatitida

Přehled doporučených úprav při nežádoucích účincích na pankreas je uveden v Tabulce 2.

Tabulka 2: Úpravy dávkování při pankreatitidě a zvýšené hladině lipázy/amylázy

Pankreatitida 2. stupně a/nebo asymptomatické zvýšení hladiny lipázy/amylázy	Pokračujte v podávání stejné dávky přípravku Iclusig
Pouze asymptomatické zvýšení hladiny lipázy/amylázy 3. nebo 4. stupně (> 2,0 x IULN*)	Výskyt při dávce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení na hodnoty ≤ stupeň 1 (< 1,5 x IULN) začněte podávat dávku 30 mg Rekurence při dávce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení na hodnoty ≤ stupeň 1 (< 1,5 x IULN) začněte podávat dávku 15 mg Rekurence při dávce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Zvažte ukončení podávání přípravku Iclusig
Pankreatitida 3. stupně	Výskyt při dávce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení na hodnoty < stupeň 2 začněte podávat dávku 30 mg Rekurence při dávce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení na hodnoty < stupeň 2 začněte podávat dávku 15 mg Rekurence při dávce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Zvažte ukončení podávání přípravku Iclusig
Pankreatitida 4. stupně	Ukončete podávání přípravku Iclusig
*IULN = horní hranice normy v příslušném zdravotnickém zařízení	

Starší pacienti

Ze 449 pacientů zařazených do klinické studie s přípravkem Iclusig bylo 155 (35 %) pacientů ve věku ≥ 65 roků. Ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let je u starších pacientů vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.

Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater mohou dostávat doporučenou počáteční dávku. Přesto je nutno postupovat opatrně zejména u pacientů s těžkým poškozením funkce jater (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Vylučování ledvinami není hlavní cestou eliminace ponatinibu z organismu. Přípravek Iclusig nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti s odhadovanou clearance kreatininu ≥ 50 ml/min by měli být schopni užívat Iclusig bez úpravy dávkování. Při podávání přípravku Iclusig pacientům s odhadovanou clearance kreatininu < 50 ml/min nebo pacientům s konečným stádiem onemocnění ledvin se doporučuje zachovávat opatrnost.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Iclusig u pacientů ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tablety mají být polykány celé. Pacienti nemají tablety drtit ani rozpouštět. Přípravek Iclusig lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pacienty je nutno upozornit, aby nespolkli nádobku s vysoušedlem, která se nalézá v lahvičce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Důležité nežádoucí účinky

Myelosuprese

Přípravek Iclusig bývá spojován se závažnou (stupeň 3 nebo 4 podle obecných terminologických kritérií definujících nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events), používaných americkým Národním onkologickým institutem (National Cancer Institute)) trombocytopenií, neutropenií a anémií. Četnost těchto příhod je vyšší u pacientů s akcelerovanou fází CML (AP-CML) nebo blastickou fází CML (BP-CML)/Ph+ ALL než u pacientů s chronickou fází CML (CP-CML). Po dobu prvních 3 měsíců je třeba každé 2 týdny vyšetřovat krevní obraz; poté se vyšetřuje jednou měsíčně nebo podle klinické indikace. Myelosuprese byla obecně reverzibilní a obvykle ustoupila po dočasném vysazení nebo snížení dávky přípravku Iclusig (viz bod 4.2).

Cévní okluze

U pacientů léčených přípravkem Iclusig se vyskytly arteriální a žilní trombózy a okluze, včetně fatálního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, stenózy velkých mozkových tepen, závažné ischemické choroby dolních končetin, a potřeba urgentních revaskularizačních výkonů. Tyto příhody se vyskytly u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory i bez nich, včetně pacientů ve věku 50 let nebo mladších. Nežádoucí příhody v podobě cévní okluze se vyskytovaly častěji se zvyšujícím se věkem a u pacientů s předchozí ischemií, hypertenzí, diabetem nebo hyperlipidemií v anamnéze.

Riziko vzniku cévní okluze má pravděpodobně vztah k dávce (viz body 4.2 a 5.1).

V klinickém hodnocení fáze 2 se vyskytly arteriální a venózní okluze jako nežádoucí účinek u 23 % pacientů (četnosti vzniku při léčbě). U některých pacientů se vyskytl více než 1 typ příhody. Nežádoucí účinky v podobě arteriální kardiovaskulární okluze se vyskytly u 9,6 % pacientů, cerebrovaskulární okluze u 7,3 % pacientů a periferní cévní okluze u 6,9 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (četnosti vzniku při léčbě). Nežádoucí účinky v podobě venózní okluze (četnosti vzniku při léčbě) se vyskytly u 5,0 % pacientů.

V klinickém hodnocení fáze 2 se vyskytly závažné arteriální a venózní okluze jako nežádoucí účinek u 18 % pacientů (četnosti vzniku při léčbě). Závažné nežádoucí účinky v podobě arteriální kardiovaskulární okluze se vyskytly u 6,7 %, pacientů, cerebrovaskulární okluze u 5,6 % pacientů a periferní cévní okluze u 5,1 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (četnosti vzniku při léčbě). Závažné nežádoucí účinky v podobě venózní okluze (četnosti vzniku při léčbě) se vyskytly u 4,5 % pacientů (viz bod 4.8).

Pacientům s infarktem myokardu před revaskularizací nebo cévní mozkovou příhodou v anamnéze by Iclusig měl být podáván pouze tehdy, pokud možný přínos léčby převažuje nad možným rizikem (viz body 4.2 a 4.8). U těchto pacientů je třeba před zahájením léčby ponatinibem zvážit také jiné možnosti léčby.

Před zahájením léčby ponatinibem je třeba zhodnotit kardiovaskulární stav pacienta, včetně anamnézy a klinického vyšetření, a aktivně ovlivňovat kardiovaskulární rizikové faktory. Během léčby ponatinibem je třeba kardiovaskulární stav nadále sledovat a je třeba optimalizovat léčebnou a podpůrnou terapii s ohledem na podmínky, které přispívají ke kardiovaskulárnímu riziku.

Je třeba sledovat výskyt známek tromboembolie a cévní okluze a v případě cévní okluze je třeba podávání přípravku Iclusig okamžitě přerušit. Rozhodnutí obnovit léčbu přípravkem Iclusig by mělo vycházet ze zvážení poměru přínosů a rizik (viz body 4.2 a 4.8).

K riziku vzniku arteriálních trombotických příhod může přispívat hypertenze. Během léčby přípravkem Iclusig je třeba sledovat a léčit krevní tlak při každé lékařské kontrole a hypertenzi je třeba léčit až do normalizace. Pokud hypertenze není kontrolována léčbou, je třeba podávání přípravku Iclusig dočasně přerušit (viz bod 4.2).

U pacientů léčených přípravkem Iclusig docházelo při léčbě ke vzniku hypertenze. Pacienti mohou vyžadovat urgentní lékařský zásah v případech hypertenze spojené se zmateností, bolestmi hlavy, bolestmi na hrudníku nebo dušností.

Městnavé srdeční selhání

U pacientů léčených přípravkem Iclusig docházelo ke vzniku fatálního a závažného srdečního selhání nebo dysfunkce levé srdeční komory, včetně příhod souvisejících s předchozími příhodami v podobě cévní okluze. U pacientů je třeba soustavně sledovat známky či příznaky svědčící pro přítomnost srdečního selhání a léčit je podle klinické indikace, včetně přerušení léčby přípravkem Iclusig.

U pacientů s rozvojem závažného srdečního selhání zvažte ukončení léčby ponatinibem (viz body 4.2 a 4.8).

Pankreatitida a sérová lipáza

Přípravek Iclusig bývá rovněž spojován s pankreatitidou. Četnost výskytu pankreatitidy je vyšší v prvních 2 měsících používání. V prvních 2 měsících kontrolujte sérovou lipázu každé 2 týdny, později v pravidelných intervalech. Může být potřebné přerušit užívání přípravku nebo snížení dávek. Jestliže je zvýšení hladiny lipázy provázeno břišními příznaky, podávání přípravku Iclusig je třeba přerušit a pacienty vyšetřit, zda nemají známky pankreatitidy (viz bod 4.2). U pacientů s pankreatitidou nebo zvýšenou konzumací alkoholu v anamnéze se doporučuje zachovávat opatrnost. Pacienty se závažnou nebo velmi závažnou hypertriglyceridemií je nutno správně léčit, aby se riziko pankreatitidy snížilo.

Anomálie funkce jater

Podávání přípravku Iclusig může vést ke zvýšení hladin ALT, AST, bilirubinu a alkalické fosfatázy. Testy jaterních funkcí mají být prováděny před zahájením léčby a sledovány v pravidelných intervalech podle klinické indikace.

Krvácení

U pacientů léčených přípravkem Iclusig docházelo ke vzniku závažných krvácivých příhod a hemoragií, včetně fatálních případů. Incidence závažných krvácivých příhod byla vyšší u pacientů s AP-CML, BP-CML a Ph+ ALL. Nejčastěji hlášenými závažnými krvácivými příhodami bylo krvácení do mozku a gastrointestinální krvácení. K většině krvácivých příhod, nikoli však ke všem, došlo u pacientů s trombocytopenií 3/4 stupně. Při závažné nebo těžké hemoragii přerušete léčbu přípravkem Iclusig a vyhodnoťte stav.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Při souběžném podávání přípravku Iclusig a středně silných a silných inhibitorů CYP3A a středně silných a silných induktorů CYP3A je třeba zachovávat opatrnost (viz bod 4.5).

Souběžné podávání ponatinibu s látkami proti srážení krve u pacientů s rizikem krvácivých příhod vyžaduje opatrnost (viz „Myelosuprese“ a „Krvácení“). Formální studie ponatinibu v kombinaci s léčivými přípravky proti srážení krve nebyly provedeny.

Prodloužení intervalu QT

Potenciál přípravku Iclusig pro prodloužení intervalu QT byl vyhodnocen u 39 pacientů s leukemií a nebylo pozorováno žádné klinicky významné prodloužení intervalu QT (viz bod 5.1). Dosud však nebyla provedena důkladná studie zaměřená na interval QT; proto nelze vyloučit klinicky významný vliv na interval QT.

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater mohou dostávat doporučenou počáteční dávku. Přesto je nutno postupovat opatrně zejména u pacientů s těžkým poškozením funkce jater (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Při podávání přípravku Iclusig pacientům s odhadovanou clearance kreatininu < 50 ml/min nebo pacientům s konečným stádiem onemocnění ledvin se doporučuje zachovávat opatrnost (viz bod 4.2).

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky, které mohou zvyšovat koncentrace ponatinibu v séru

Inhibitory CYP3A

Ponatinib je metabolizován prostřednictvím CYP3A4.

Souběžné podání jedné 15 mg perorální dávky přípravku Iclusig při užívání ketokonazolu (400 mg denně), který je silným inhibitorem CYP3A, mělo za následek mírné zvýšení systémové expozice ponatinibu, přičemž hodnoty $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} pro ponatinib byly o 78 % a 47 % vyšší, než hodnoty pozorované při podávání samotného ponatinibu.

Opatrný postup a snížení počáteční dávky přípravku na 30 mg je třeba při současném podávání silných inhibitorů CYP3A, což je např. klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, troleandomycin, vorikonazol a grapefruitová šťáva.

Látky, které mohou snižovat koncentrace ponatinibu v séru

Induktory CYP3A

Při podání jednorázové 45 mg dávky přípravku Iclusig v kombinaci se silným induktorem CYP3A rifampicinem (600 mg denně) 19 zdravým dobrovolníkům se snížila $AUC_{0-\infty}$ ponatinibu o 62 % a C_{max} o 42 % oproti monoterapii ponatinibem.

Při léčbě ponatinibem nepodávejte silné induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin a třezalka tečkovaná) a v případě jejich potřeby se snažte hledat alternativní přípravky – s výjimkou případů, kdy přínos kombinace vyváží možné riziko podexpozice ponatinibu.

Látky, jejichž koncentrace v séru mohou být vlivem ponatinibu změněny

Substráty transportérů

Ponatinib je inhibitorem P-gp a BCRP *in vitro*. Ponatinib může mít potenciál pro zvyšování plazmatických koncentrací souběžně podávaných substrátů P-gp (např. digoxin, dabigatran, kolchicin, pravastatin) nebo BCRP (např. methotrexát, rosuvastatin, sulfasalazin) a může zvyšovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Při souběžném podávání ponatinibu s těmito léčivými přípravky se doporučuje pečlivý lékařský dohled.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/mužská a ženská antikoncepce

Ženám ve fertilním věku léčeným přípravkem Iclusig je třeba doporučit, aby neotěhotněly, mužům léčeným přípravkem Iclusig je třeba doporučit, aby během léčby nepočali dítě. Během léčby je nutno používat účinnou metodu antikoncepce. Vliv ponatinibu na účinky systémové hormonální antikoncepce není ověřen. Proto je třeba používat alternativní nebo další antikoncepční metodu navíc.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku Iclusig těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Iclusig lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to zcela nezbytné. Pokud je přípravek užíván v těhotenství, pacientka musí být informována o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se Iclusig vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě dostupných farmakodynamických a toxikologických údajů nelze vyloučit, že se Iclusig může vylučovat do lidského mateřského mléka. Kojení má být během léčby přípravkem Iclusig přerušeno.

Fertilita

Účinek přípravku Iclusig na mužskou a ženskou fertilitu není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Iclusig má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. S přípravkem Iclusig bývají spojovány nežádoucí účinky jako je letargie, závratě a rozmazané vidění. Proto se při řízení nebo obsluhování strojů doporučuje opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodě byly identifikovány v otevřené, mezinárodní, multicentrické studii s jedním ramenem u pacientů s 449 CML a Ph+ ALL, kteří vykazovali intoleranci nebo rezistenci k předchozí léčbě TKI, včetně pacientů s mutací BCR-ABL T315I. Všichni pacienti užívali 45 mg přípravku Iclusig jednou denně. Jako opatření při toxicitě léčby byla povolena úprava dávky na 30 mg jednou denně nebo 15 mg jednou denně. V době hlášení byli všichni pacienti pokračující v léčbě sledováni minimálně po dobu 27 měsíců. Medián délky trvání léčby přípravkem Iclusig byl 866 dní u pacientů s CP-CML, 590 dní u pacientů s AP-CML a 86 dní u pacientů s BP-CML/Ph+ ALL. Medián intenzity dávky byl 36 mg neboli 80 % očekávané dávky 45 mg.

Nejobvyklejšími nežádoucími účinky >1 % (četnosti vzniku při léčbě) byly pankreatitida (5,6 %), pyrexie (4,2 %), bolesti břicha (4,0 %), infarkt myokardu (3,6 %), fibrilace síní (3,3 %), anémie (3,3 %), snížení počtu trombocytů (3,1 %), febrilní neutropenie (2,9 %), srdeční selhání (2,0 %), zvýšení hladiny lipázy (1,8 %), dušnost (1,6 %), průjem (1,6 %), snížení počtu neutrofilů (1,3 %), pancytopenie (1,3 %) a perikardiální výpotek (1,3 %).

Závažné nežádoucí účinky v podobě arteriální kardiovaskulární okluze se vyskytly u 6,7 % pacientů, cerebrovaskulární okluze u 5,6 % pacientů a periferní cévní okluze u 5,1 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (četnosti vzniku při léčbě). Závažné nežádoucí účinky v podobě venózní okluze (četnosti vzniku při léčbě) se vyskytly u 4,5 % pacientů.

Celkově byly nejobvyklejšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) snížení počtu trombocytů, vyrážka, suchá kůže a bolesti břicha.

Nežádoucí účinky v podobě arteriální kardiovaskulární okluze se vyskytly u 9,6 % pacientů, cerebrovaskulární okluze u 7,3 % pacientů a periferní cévní okluze u 6,9 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (četnosti vzniku při léčbě). Nežádoucí účinky v podobě venózní okluze (četnosti vzniku při léčbě) se vyskytly u 5,0 % pacientů. Celkově se nežádoucí účinky v podobě arteriální a venózní okluze vyskytly u 23 % pacientů léčených přípravkem Iclusig v klinickém hodnocení fáze 2, přičemž závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 18 % pacientů. U některých pacientů se vyskytl více než 1 typ příhody.

Četnost nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, které vedly k jejímu přerušování, byla 14 % u CP-CML, 7 % u AP-CML a 4 % u BP-CML/Ph+ ALL.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Přehled nežádoucích účinků, hlášených u všech pacientů s CML a Ph+ ALL, je uveden v Tabulce 3. Kategorie četností jsou velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky pozorované u pacientů s CML a Ph+ ALL – četnost uváděná podle incidence nežádoucích účinků vzniklých při léčbě

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	infekce horních cest dýchacích
	Časté	pneumonie, sepse, folikulitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	anémie, trombocytopenie, neutropenie
	Časté	pancytopenie, febrilní neutropenie, leukopenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	snížení chuti k jídlu
	Časté	dehydratace, retence tekutin, hypokalcemie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypofosfatemie, hypertriglyceridemie, hypokalemie, snížení tělesné hmotnosti
	Méně časté	syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	nespavost
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy, závratě
	Časté	cévní mozková příhoda, mozkový infarkt, periferní neuropatie, letargie, migréna, hyperestezie, hypostezie, parestezie, tranzitorní ischemická ataka
	Méně časté	stenóza mozkové tepny
Poruchy oka	Časté	rozmazané vidění, suché oko, periorbitální otok, otok očních víček
	Méně časté	trombóza venae retinae, okluze venae retinae, okluze arteria retinae, zhoršení zraku
Srdeční poruchy	Časté	srdeční selhání, infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, angina pectoris, perikardiální výpotek, fibrilace síní, snížení ejekční frakce
	Méně časté	ischemie myokardu, akutní koronární syndrom, nepříjemný pocit u srdce, ischemická kardiomyopatie, spasmus koronární tepny, dysfunkce levé srdeční komory, flutter síní
Cévní poruchy	Velmi časté	hypertenze
	Časté	ischemická choroba dolních končetin, periferní ischemie, stenóza periferní tepny, intermitentní klaudikace, hluboká žilní trombóza, návaly horka, zčervenání
	Méně časté	špatný periferní oběh, infarkt sleziny, žilní embolie, žilní trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	dyspnoe, kašel
	Časté	plicní embolie, pleurální výpotek, epistaxe, dysfonie, plicní hypertenze

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	bolesti břicha, průjem, zvracení, zácpa, nauzea, zvýšení hladiny lipázy
	Časté	pankreatitida, zvýšení hladiny amylázy v krvi, gastroezofageální refluxní choroba, stomatitida, dyspepsie, abdominální distenze, břišní diskomfort, sucho v ústech
	Méně časté	krvácení do žaludku
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy
	Časté	zvýšení hladiny krevního bilirubinu, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy
	Méně časté	hepatotoxicita, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	vyrážka, suchá kůže
	Časté	svědivá vyrážka, exfoliativní vyrážka, erytém, alopecie, pruritus, kožní exfoliace, noční pocení, hyperhidróza, petechie, ekchymóza, bolesti kůže, exfoliativní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	bolesti kostí, artralgie, myalgie, bolesti v končetinách, bolesti zad, svalové spazmy
	Časté	muskuloskeletální bolesti, bolesti šíje, muskuloskeletální bolesti hrudníku
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	únava, astenie, periferní edémy, pyrexie, bolest
	Časté	zimnice, chřipkovité onemocnění, bolesti hrudníku jiného než kardiálního původu, hmatná rezistence v místě aplikace, otok obličeje

Popis vybraných nežádoucích účinků

Cévní okluze (viz bod 4.2 a 4.4).

U pacientů léčených přípravkem Iclusig se vyskytla závažná cévní okluze, včetně kardiovaskulárních, cerebrovaskulárních a periferních cévních příhod a žilních trombotických příhod. Tyto příhody se vyskytly u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory i bez nich, včetně pacientů ve věku 50 let nebo mladších. Nežádoucí příhody v podobě cévní okluze se vyskytovaly častěji se zvyšujícím se věkem a u pacientů s předchozí ischemií, hypertenzí, diabetem nebo hyperlipidemií v anamnéze.

Myelosuprese

Ve všech populacích pacientů byla často hlášena myelosuprese. Četnost výskytu trombocytopenie, neutropenie a anémie stupně 3 nebo 4 byla vyšší u pacientů s AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL než u pacientů s CP-CML (viz Tabulka 4). Myelosuprese byla hlášena u pacientů s normálními výchozími laboratorními hodnotami i u pacientů s již přítomnými laboratorními abnormalitami.

Prerušení léčby kvůli myelosupresi nebylo časté (trombocytopenie 4,5 %, neutropenie a anémie každá <1 %).

Tabulka 4 Incidence klinicky významných laboratorních abnormalit stupně 3/4* u ≥ 2 % pacientů ve kterékoli skupině onemocnění

Laboratorní test	Všichni pacienti (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Hematologie				
Trombocytopenie (snížený počet trombocytů)	40	35	49	46
Neutropenie (snížený absolutní počet neutrofilů – ANC)	34	23	52	52
Leukopenie (snížený počet leukocytů – WBC)	25	12	37	53
Anémie (snížený hemoglobin)	20	8	31	46
Lymfopenie	17	10	25	28
Biochemie				
Zvýšená lipáza	13	12	13	14
Snížený fosfor	9	9	12	9
Zvýšená glukóza	7	7	12	1
Zvýšená ALT	6	4	8	7
Snížený sodík	5	5	6	2
Zvýšená AST	4	3	6	3
Zvýšený draslík	2	2	1	3
Zvýšená alkalická fosfatáza	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Snížený draslík	2	<1	5	2
Zvýšená amyláza	3	3	2	3
Snížený vápník	1	<1	2	1
ALT=alaninaminotransferáza, ANC=absolutní počet neutrofilů, AST=aspartátaminotransferáza, Hgb=hemoglobin, WBC=počet leukocytů. *Uváděno podle obecných terminologických kritérií definujících nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events), verze 4.0, používaných americkým Národním onkologickým ústavem (National Cancer Institute).				

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byla uváděna sporadická hlášení neúmyslných předávkování přípravkem Iclusig. Jednotlivé dávky 165 mg a odhadovaná dávka 540 mg u dvou pacientů nevedly ke klinicky významným nežádoucím účinkům. Několik dávek 90 mg denně, podávaných po dobu 12 dní, mělo u pacienta za následek pneumonii, systémovou zánětlivou odpověď, fibrilaci síní a asymptomatický, mírný perikardiální výpotek. Léčba byla přerušena, příhody ustoupily a bylo obnoveno podávání dávky 45 mg přípravku Iclusig jednou denně. Při předávkování přípravku Iclusig je nutno pacienta pozorovat a podat vhodnou podpůrnou léčbu

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01XE24

Ponatinib je silný inhibitor všech typů BCR-ABL („pan-inhibitor“) se strukturálními prvky jako je trojná vazba mezi uhlíkovými atomy, které umožňují vysokoafinitní vazbu k nativnímu BCR-ABL a k mutantním formám ABL kinázy. Ponatinib způsobuje inhibici tyrozinkinázové aktivity ABL a mutované formy ABL T315I při hodnotách IC_{50} 0,4 a 2,0 nM. Při testování na buňkách byl ponatinib účinný i při rezistenci na imatinib, dasatinib a nilotinib, zprostředkované mutacemi v kinázové doméně BCR-ABL. V předklinických studiích mutagenese byla koncentrace ponatinibu 40 nM zjištěna jako dostatečná pro inhibici životaschopnosti buněk exprimujících všechny testované mutantní formy BCR-ABL ve >50 % (včetně mutace T315I) a pro potlačení výskytu mutantních klonů. V testech akcelerované mutagenese na buňkách nebyla zjištěna žádná mutace BCR-ABL, která by mohla vyvolat rezistenci ke koncentraci ponatinibu 40 nM. U myši, které měly nádory exprimující nativní BCR-ABL nebo mutaci T315I, způsoboval ponatinib zmenšení nádoru a prodloužoval přežití. Při dávkách 30 mg nebo vyšších byly minimální („trough“) koncentrace ponatinibu v plazmě při ustáleném stavu zpravidla vyšší než 21 ng/ml (40 nM). Při dávkách 15 mg nebo vyšších 32 ze 34 pacientů (94 %) vykazovalo v mononukleárech v periferní krvi $\geq 50\%$ snížení fosforylace CRKL, což je biomarker inhibice BCR-ABL. Ponatinib způsobuje inhibici aktivity jiných klinicky významných kináz při hodnotách IC_{50} nižších než 20 nM a na buněčné úrovni vykazuje aktivitu proti RET, FLT3 a KIT a členům rodin kináz FGFR, PDGFR a VEGFR.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Iclusig u pacientů s CML a Ph+ ALL, kteří vykazovali intoleranci nebo rezistenci k předchozí léčbě inhibitorem tyrozinkinázy (TKI), byly vyhodnoceny v otevřené mezinárodní multicentrické studii s jedním ramenem. Všem pacientům bylo podáváno 45 mg přípravku Iclusig jednou denně s možností snížení dávky a přerušování podávání dávek a následného obnovení podávání a opětovného zvýšení dávek. Pacienti byli zařazeni do jedné z šesti kohort podle fáze onemocnění (CP-CML; AP-CML; nebo BP-CML/Ph+ ALL), rezistence nebo intolerance (R/I) k dasatinibu či nilotinibu, a podle přítomnosti mutace T315I. Tato studie stále pokračuje.

Rezistence u CP-CML byla definována jako nedosažení kompletní hematologické odpovědi (do 3 měsíců), malé cytogenetické odpovědi (do 6 měsíců) nebo velké cytogenetické odpovědi (do 12 měsíců) při užívání dasatinibu nebo nilotinibu. Pacienti s CP-CML, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi nebo vzniku mutace kinázové domény při nepřítomnosti kompletní cytogenetické odpovědi nebo k progresi do AP-CML nebo BP-CML ve kterémkoli okamžiku při užívání dasatinibu či nilotinibu, byli rovněž považováni za rezistentní. Rezistence u AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL byla definována jako nedosažení velké hematologické odpovědi (AP-CML do 3 měsíců, BP-CML/Ph+ ALL do 1 měsíce), ztráta velké hematologické odpovědi (kdykoli), nebo vznik mutace kinázové domény při nepřítomnosti velké hematologické odpovědi při užívání dasatinibu či nilotinibu.

Intolerance byla definována jako přerušování užívání přípravku dasatinib nebo nilotinib kvůli toxicitě i přes optimální léčbu při nepřítomnosti kompletní cytogenetické odpovědi u pacientů s CP CML nebo velké hematologické odpovědi u pacientů s AP CML, BP CML nebo Ph+ ALL.

Primárním parametrem účinnosti u CP-CML byla velká cytogenetická odpověď (MCyR), která zahrnovala kompletní a parciální cytogenetickou odpověď (CCyR a PCyR). Sekundárním parametrem účinnosti u CP-CML byla kompletní hematologická odpověď (CHR) a velká molekulární odpověď (MMR).

Primárním parametrem účinnosti AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL byla velká hematologická odpověď (MaHR), definovaná jako kompletní hematologická odpověď (CHR) nebo žádné známky leukemie (NEL). Sekundárními parametry účinnosti u AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL byly MCyR a MMR.

Další sekundární parametry účinnosti pro všechny pacienty zahrnovaly: potvrzenou MCyR, čas do odpovědi, délku trvání odpovědi, přežití bez progresu a celkové přežití.

Do studie bylo zahrnuto 449 pacientů, z nichž 444 bylo vhodných pro analýzu: 267 pacientů s CP-CML (kohorta R/I: n=203, kohorta T315I: n=64), 83 pacientů s AP-CML (kohorta R/I: n=65, kohorta T315I: n=18), 62 pacientů s BP-CML (kohorta R/I: n=38, kohorta T315I: n=24) a 32 pacientů

s Ph+ ALL (kohorta R/I: n=10, kohorta T315I: n=22). Předchozí MCyR nebo lepší odpovědi (MCyR, MMR nebo CMR) na dasatinib nebo nilotinib bylo dosaženo pouze u 26 % pacientů s CP-CML a předchozí MaHR nebo lepší odpovědi (MaHR, MCyR, MMR nebo CMR) bylo dosaženo pouze u 21 % pacientů s AP-CML a 24 % pacientů s BP-CML/Ph+ALL. Výchozí demografické charakteristiky jsou uvedeny v Tabulce 5 níže.

Tabulka 5 Demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění

Charakteristiky pacientů při vstupu do studie	Celková bezpečnostní populace N=449
Věk	
Medián, rok (rozsah)	59 (18 - 94)
Pohlaví, n (%)	
Muž	238 (53%)
Etnikum, n (%)	
Asijské	59 (13%)
Černošské/Afroameričané	25 (6%)
Bílé	352 (78%)
Jiné	13 (3%)
Stav výkonnosti (ECOG), n (%)	
ECOG=0 nebo 1	414 (92%)
Anamnéza onemocnění	
Medián doby od stanovení diagnózy do podání první dávky, počet roků (rozsah)	6,09 (0,33 – 28,47)
Rezistence na předchozí léčbu TKI*, n (%)	374 (88%)
Předchozí léčba TKI – počet režimů, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
Při vstupu zjištěna mutace BCR-ABL, n (%)	
Žádná	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* z 427 pacientů uvádějících předchozí léčbu TKI buď dasatinibem, nebo nilotinibem	

Celkově 55 % pacientů mělo při vstupu jednu nebo více mutací kinázové domény BCR-ABL. Nejčastěji se jednalo o tyto mutace: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) a E359V (4 %). U 67 % pacientů s CP-CML v kohortě R/I nebyly při vstupu do studie zjištěny žádné mutace.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v Tabulce 6, Tabulce 7 a Tabulce 8.

Tabulka 6 Účinnost léčby přípravkem Iclusig u pacientů s CML v chronické fázi s rezistencí nebo intolerancí

	Celkem (N=267)	Rezistence nebo intolerance	
		R/I kohorta (N=203)	T315I kohorta (N=64)
Cytogenetická odpověď^a			
Velká (MCyR) ^a % (95% CI)	54 % (48-60)	49 % (42-56)	70 % (58-81)
Kompletní (CCyR) % (95% CI)	44 % (38-50)	37 % (31-44)	66 % (53-77)
Velká molekulární odpověď^b % (95% CI)	30 % (24-36)	23 % (18-30)	50 % (37-63)
^a Primárním koncovým bodem pro kohorty CP-CML byla MCyR, která kombinuje kompletní (žádné detekovatelné Ph+ buňky) a parciální (1 % až 35 % Ph+ buněk) cytogenetickou odpověď. ^b Měřeno v periferní krvi. Definováno jako poměr $\leq 0,1$ % transkriptů BCR-ABL ku transkriptům ABL na mezinárodní škále (International Scale, IS) (tj. $\leq 0,1$ % BCR-ABL ^{IS} ; u pacientů musí být přítomen transkript b2a2/b3a2 (p210)) v periferní krvi, při měření kvantitativní reverzně transkripční polymerázovou řetězovou reakcí (qRT PCR).			

Pacienti s CP-CML, kteří dříve obdrželi méně TKI, dosáhli velké cytogenetické, hematologické a molekulární odpovědi. Z pacientů s CP-CML léčených dříve jedním, dvěma nebo třemi TKI dosáhlo 81 % (13/16), 61 % (65/105) a 46 % (66/143) MCyR při užívání přípravku Iclusig.

Z pacientů s CP-CML, u nichž nebyla při vstupu do studie zjištěna žádná mutace, dosáhlo 46 % (63/136) MCyR.

U všech mutací BCR-ABL, zjištěných u více než jednoho pacienta s CP-CML při vstupu do studie, bylo po léčbě přípravkem Iclusig dosaženo MCyR.

U pacientů s CP-CML, kteří dosáhli MCyR, byl medián doby do MCyR 84 dní (rozsah: 49 až 334 dní) a u pacientů, kteří dosáhli MMR, byl medián doby do MMR 167 dní (rozsah: 55 až 421 dní). V době aktualizovaného hlášení byli všichni pacienti pokračující v léčbě sledováni minimálně po dobu 27 měsíců a nebylo dosud dosaženo mediánu trvání MCyR a MMR. Podle Kaplan-Meierova odhadu (projekce) si tuto odpověď ve 24 měsících udrží 87 % (95% CI: [78 % – 92 %]) pacientů (medián léčby 866 dní) s CP-CML, kteří dosáhli MCyR, a 66 % (95% CI: [55 % – 75 %]) pacientů s CP-CML, kteří dosáhli MMR.

Tabulka 7 Účinnost léčby přípravkem Iclusig u pacientů s CML v pokročilé fázi s rezistencí nebo intolerancí

	Fáze akcelerace CML			Blastická fáze CML		
	Celkem (N=83)	Rezistence nebo intolerance		Celkem (N=62)	Rezistence nebo intolerance	
		R/I Kohorta (N=65)	T315I Kohort a (N=18)		R/I Kohorta (N=38)	T315I Kohorta (N=24)
Četnost hematologické odpovědi						
Velká ^a (MaHR) % (95% CI)	58 % (47-69)	60 % (47-72)	50 % (26 - 74)	31 % (20-44)	32 % (18-49)	29 % (13-51)
Kompletní ^b (CHR) % (95% CI)	47 % (36-58)	46 % (34-49)	50 % (26-74)	21 % (12-33)	24 % (11-40)	17 % (5-37)
Velká cytogenetická odpověď^c % (95% CI)	39 % (28-50)	34 % (23-47)	56 % (31-79)	23 % (13-35)	18 % (8-34)	29 % (13-51)
^a Primárním koncovým bodem v kohortách AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL byla MaHR, což je kombinace kompletní hematologické odpovědi (CHR) a žádných známek leukemie (NEL). ^b CHR: Počet leukocytů (WBC) ≤ místní horní limit normy (ULN), absolutní počet neutrofilů (ANC) ≥ 1000/mm ³ , trombocyty ≥ 100 000/mm ³ , žádné blasty nebo promyelocyty v periferní krvi, blasty v kostní dřeni ≤ 5 %, <5 % myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, bazofily v periferní krvi <5 %, nepřítomnost extramedulárního postižení (včetně nezvětšených jater a sleziny). ^c MCyR je kombinací kompletní (žádné detekovatelné Ph+ buňky) a parciální (1 % až 35 % Ph+ buněk) cytogenetické odpovědi.						

Tabulka 8 Účinnost léčby přípravkem Iclusig u pacientů s Ph+ ALL s rezistencí nebo intolerancí

	Celkem (N=32)	Rezistence nebo intolerance	
		R/I kohorta (N=10)	T315I kohorta (N=22)
Četnost hematologické odpovědi			
Velká ^a (MaHR) % (95% CI)	41 % (24-59)	50 % (19-81)	36 % (17-59)
Kompletní ^b (CHR) % (95% CI)	34 % (19-53)	40 % (12-73)	32 % (14-55)
Velká cytogenetická odpověď^c % (95% CI)	47 % (29-65)	60 % (26-88)	41 % (21-64)
^a Primárním koncovým bodem v kohortách AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL byla MaHR, což je kombinace kompletní hematologické odpovědi (CHR) a žádných známek leukemie (NEL). ^b CHR: Počet leukocytů (WBC) ≤ místní horní limit normy (ULN), absolutní počet neutrofilů (ANC) ≥ 1000/mm ³ , trombocyty ≥ 100 000/mm ³ , žádné blasty nebo promyelocyty v periferní krvi, blasty v kostní dřeni ≤ 5 %, <5 % myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, bazofily v periferní krvi <5 %, nepřítomnost extramedulárního postižení (včetně nezvětšených jater a sleziny). ^c MCyR je kombinací kompletní (žádné detekovatelné Ph+ buňky) a parciální (1 % až 35 % Ph+ buněk) cytogenetické odpovědi.			

U pacientů s AP-CML, BP-CML a Ph+ ALL, kteří dosáhli MaHR, byl medián doby do dosažení MaHR 21 dní (rozsah 12 až 176 dní), 29 dní (rozsah 12 až 113 dní) a 20 dní (rozsah 11 až 168 dní). V době aktualizovaného hlášení byli všichni pacienti pokračující v léčbě sledováni minimálně po dobu 27 měsíců a odhadovaný medián trvání MaHR u pacientů s AP-CML (medián trvání léčby 590 dnů), BP-CML (medián trvání léčby 89 dnů) a Ph+ ALL (medián trvání léčby 81 dnů) byl 13,1 měsíce (rozsah: 1,2 až 35,8+ měsíce), 6,1 měsíce (rozsah: 1,8 až 31,8+ měsíce) a 3,3 měsíce (rozsah: 1,8 až 13,0 měsíce).

U všech pacientů v klinickém hodnocení fáze 2 vztah mezi intenzitou dávky a bezpečností ukazoval na významný nárůst výskytu nežádoucích účinků ≥ 3 stupně závažnosti (srdeční selhání, arteriální trombóza, hypertenze, trombocytopenie, pankreatitida, neutropenie, vyrážka, zvýšení hladin ALT, zvýšení hladin AST, zvýšení hladin lipázy, myelosuprese) v rozsahu dávek od 15 do 45 mg jednou denně.

Analýzou vztahu mezi intenzitou dávky a bezpečností v klinickém hodnocení fáze 2 bylo zjištěno, že po úpravě podle kovariát byla celková intenzita dávky významně asociována se zvýšeným rizikem cévní okluze, při poměru šancí přibližně 1,6 pro zvýšení o každých 15 mg. Navíc výsledky logistické regresní analýzy údajů o pacientech v klinickém hodnocení fáze 1 svědčí pro vztah mezi systémovou expozicí (AUC) a výskytem arteriálních trombotických příhod. Proto se očekává, že snížení dávky sníží riziko příhod cévní okluze, analýza však naznačila, že u vyšších dávek může být přítomen „přenosový“ (*carry over*) efekt, takže by mohlo trvat až několik měsíců, než se snížení dávky projeví snížením rizika. Jiné kovariáty, které se v této analýze vyznačují statisticky významnou asociací s výskytem cévní okluze, jsou ischémie v anamnéze a věk.

Snížení dávek u pacientů s CP-CML

V klinickém hodnocení fáze 2 bylo doporučeno snížení dávek po výskytu nežádoucích příhod; navíc v říjnu 2013 byla v tomto klinickém hodnocení uplatněna nová doporučení prospektivního snížení dávek u všech pacientů s CP-CML při nepřítomnosti nežádoucích příhod s cílem snížit riziko cévní okluze.

Bezpečnost

V klinickém hodnocení fáze 2 dosáhlo MCyR 87 pacientů s CP-CML při dávce 45 mg, po snížení dávky na 30 mg, většinou z důvodu nežádoucích příhod, dosáhlo MCyR 45 pacientů s CP-CML. Nežádoucí příhody v podobě cévní okluze se vyskytly u 44 z těchto 132 pacientů. K většině těchto příhod došlo při dávce, při níž pacient dosáhl MCyR; k menšímu počtu příhod došlo po snížení dávky.

Tabulka 9 První nežádoucí příhody v podobě cévní okluze u pacientů s CP-CML, kteří dosáhli MCyR při dávce 45 mg nebo 30 mg (výťah z dat ze dne 7. dubna 2014)

	Aktuální dávka při vzniku první nežádoucí příhody v podobě cévní okluze		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR dosaženo při 45 mg (N=87)	19	6	0
MCyR dosaženo při 30 mg (N=45)	1	13	5

Účinnost

Z klinického hodnocení fáze 2 jsou k dispozici předběžné údaje o udržování odpovědi (MCyR a MMR) pro všechny pacienty s CP-CML, jimž byla z libovolného důvodu snížena dávka. Tabulka 10 uvádí údaje pro pacienty, kteří dosáhli MCyR a MMR při dávce 45 mg; podobné údaje jsou k dispozici pro pacienty, kteří dosáhli MCyR a MMR při dávce 30 mg.

Většina pacientů, jimž byla snížena dávka, si udržela odpověď (MCyR a MMR) po celou aktuálně dostupnou dobu sledování. Většina pacientů, jimž byla nakonec snížena dávka na 15 mg, měla zpočátku po určitou dobu dávku sniženu na 30 mg. U části pacientů na základě individuálního posouzení přínosů a rizik nebyla dávka snížena vůbec.

Aby bylo možné vydat formální doporučení ohledně úprav dávek při nepřítomnosti nežádoucích příhod v rámci strategie minimalizace rizik, jsou potřebné další údaje o udržování odpovědi (viz body 4.2 a 4.4).

Tabulka 10 Udržování odpovědi u pacientů s CP-CML, kteří dosáhli MCyR nebo MMR při dávce 45 mg (výťah z dat ze dne 7. dubna 2014)

	MCyR dosaženo při 45 mg (N=87)		MMR dosaženo při 45 mg (N=63)	
	Počet pacientů	Udržování MCyR	Počet pacientů	Udržování MMR
Žádné snížení dávky	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
Pouze snížení dávky na 30 mg	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90 dní po snížení dávky na 30 mg	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180 dní po snížení dávky na 30 mg	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360 dní po snížení dávky na 30 mg	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
Jakékoli snížení dávky na 15 mg	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90 dní po snížení dávky na 15 mg	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180 dní po snížení dávky na 15 mg	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360 dní po snížení dávky na 15 mg	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Antileukemická aktivita přípravku Iclusig byla rovněž vyhodnocena ve studii fáze 1 se zvyšováním dávek, do které bylo zařazeno 65 pacientů s CML a Ph+ ALL; tato studie stále pokračuje. Ze 43 pacientů s CP-CML dosáhlo 31 pacientů s CP-CML MCyR při mediánu délky sledování 25,3 měsíce (rozsah: 1,7 až 38,4 měsíce). V době hlášení bylo 25 pacientů s CP-CML v MCyR (mediánu trvání MCyR ještě nebylo dosaženo).

Elektrofyzilogické vyšetření srdce

Potenciál přípravku Iclusig pro prodloužení intervalu QT byl vyhodnocen u 39 pacientů s leukemií, kteří jednou denně užívali 30 mg, 45 mg nebo 60 mg přípravku Iclusig. Bylo provedeno sériové trojnásobné vyšetření EKG ve výchozím okamžiku a v ustáleném stavu s cílem vyhodnotit účinek ponatinibu na intervaly QT. Ve studii nebyly zjištěny žádné klinicky významné změny průměrného intervalu QTc (tj. > 20 ms) oproti výchozí hodnotě. Navíc farmakokineticko-farmakodynamické modely ukazují na nepřítomnost vztahu mezi expozicí a účinkem při odhadované průměrné změně QTcF -6,4 ms (horní hranice intervalu spolehlivosti -0,9 ms) při C_{max} pro skupinu užívající 60 mg.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Iclusig u dětí s CML a Ph+ ALL ve věku od narození do 1 roku. Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Iclusig u pediatrických pacientů s CML a Ph+ ALL ve věku od 1 roku do méně než 18 let (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální koncentrace ponatinibu v plazmě jsou pozorovány přibližně za 4 hodiny po perorálním podání. V rozsahu klinicky významných dávek, které byly u pacientů hodnoceny (15 mg až 60 mg), vykazoval ponatinib nárůst C_{max} a AUC přímo úměrný dávce. Geometrický průměr (CV%) C_{max} a AUC_(0-τ) při expozicích dosahovaných v ustáleném stavu při dávce ponatinibu 45 mg denně byly

77 ng/ml (50 %) a 1296 ng•h/ml (48 %). Po jídle s vysokým nebo nízkým obsahem tuků se plazmatické expozice ponatinibu nelišily od podmínek nalačno (C_{max} a AUC). Přípravek Iclusig lze podávat s jídlem nebo bez jídla. Podávání přípravku Iclusig se silným inhibitorem sekrece žaludečních kyselin způsobilo mírný pokles C_{max} ponatinibu, zatímco $AUC_{0-\infty}$ bylo beze změn.

Distribuce

Ponatinib se ve velké míře (> 99 %) *in vitro* váže na plazmatické proteiny a není ze svých vazebných míst vytěšňován při současném podávání ibuprofenu, nifedipinu, propranololu, kyseliny salicylové nebo warfarinu. Poměr koncentrací ponatinibu krev/plazma je 0,96. Při denních dávkách 45 mg je geometrický průměr (CV%) zdánlivých distribučních objemů v ustáleném stavu 1101 litrů (94 %), což nasvědčuje, že ponatinib je rozsáhle distribuován v extravaskulárním prostoru. Studie *in vitro* nasvědčují, že ponatinib buď není substrátem nebo je slabým substrátem P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP). Ponatinib není substrátem lidských polypeptidů transportujících organické anionty OATP1B1, OATP1B3 a transportéru organických kationtů OCT-1.

Biotransformace

Ponatinib je esterázami a/nebo amidázami metabolizován na neaktivní karboxylovou kyselinu a CYP3A4 na N-desmethylmetabolit, který je 4krát méně účinný než ponatinib. Karboxylová kyselina a N-desmethylmetabolit představují 58 % a 2 % hladin ponatinibu v oběhovém systému.

Při terapeutických koncentracích v séru ponatinib nezpůsobil *in vitro* inhibici OATP1B1 nebo OATP1B3, OCT1 či OCT2, transportérů organických aniontů OAT1 nebo OAT3, ani exportní pumpu žlučových solí (BSEP). Proto je nepravděpodobné, že by v důsledku ponatinibem zprostředkované inhibice substrátů těchto transportérů docházelo ke klinickým interakcím s léčivými přípravky. Podle studií *in vitro* je nepravděpodobné, že by v důsledku ponatinibem zprostředkované inhibice metabolismu substrátů enzymů CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A nebo CYP2D6 docházelo ke klinickým interakcím s léčivými přípravky.

Podle studie *in vitro* na lidských hepatocytech je také nepravděpodobné, že by v důsledku ponatinibem zprostředkované indukce metabolismu substrátů enzymů CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A docházelo ke klinickým interakcím s léčivými přípravky.

Eliminace

Po jedné a více 45 mg dávkách přípravku Iclusig byl konečný poločas eliminace ponatinibu 22 hodin a ustáleného stavu bylo v typickém případě dosaženo za 1 týden nepřetržitého podávání. Při dávkování jednou denně se plazmatické expozice ponatinibu mezi první dávkou a ustáleným stavem zvýšily přibližně 1,5krát. I když se plazmatické expozice ponatinibu při nepřetržitém podávání zvýšily na hladiny ustáleného stavu, analýza farmakokinetiky u jednotlivých populací předpokládá omezené zvýšení zdánlivé clearance po perorálním podání za první dva týdny nepřetržitého podávání, které není považováno za klinicky významné. Ponatinib je eliminován převážně stolicí. Po jedné perorální dávce ponatinibu značené [^{14}C] se objevilo přibližně 87 % dávky radioaktivity ve stolici a přibližně 5 % v moči. 24 % podané dávky ve stolici a <1 % podané dávky v moči připadalo na nezměněný ponatinib; zbytek dávky připadal na metabolity.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Iclusig nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Ačkoli vylučování ledvinami není hlavní cestou eliminace ponatinibu z organismu, nebyl dosud stanoven potenciál středně závažné až těžké poruchy funkce ledvin k ovlivnění eliminace játry (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Po podání jednorázové dávky 30 mg ponatinibu pacientům s mírným, středním nebo těžkým poškozením funkce jater a zdravým dobrovolníkům s normální jaterní funkcí bylo C_{max} u normálních a mírně poškozených funkcí jater podobné. Při středním nebo těžkém poškození bylo C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ nižší. Poločas eliminace byl delší u pacientů se všemi stupni jaterní insuficience, nikoli však klinicky významně odlišný od hodnot zdravých dobrovolníků.

Žádné velké rozdíly mezi osobami s normálními funkcemi jater a pacienty nebyly pozorovány ve farmakokinetice ponatinibu. Snížení počáteční dávky přípravku u pacientů s poškozením funkce jater není nutné (viz body 4.2 a 4.4).

Vnitřní faktory ovlivňující farmakokinetiku ponatinibu

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv pohlaví, věku, etnika a tělesné hmotnosti na farmakokinetiku ponatinibu. Integrovaná analýza farmakokinetiky u jednotlivých populací, provedená pro ponatinib, svědčí pro věk jako možný prediktor variability zdánlivé clearance perorálně podávaného ponatinibu (CL/F). Pohlaví, etnikum a tělesná hmotnost nebyly prediktory vysvětlujícími variabilitu farmakokinetiky ponatinibu mezi jednotlivými pacienty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Iclusig byl hodnocen ve farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, reprodukční toxicity a fototoxicity.

Ponatinib neměl genotoxické vlastnosti při hodnocení pomocí standardních systémů *in vitro* a *in vivo*.

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici po klinickém podání, a které mohou být důležité pro klinické použití, jsou popsány níže.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a makaků (*Macaca fascicularis*) byla pozorována deplece lymfoidních orgánů. Prokázalo se, že účinky byly po přerušení léčby reverzibilní.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů byly zaznamenány hyperplastické nebo hypoplastické změny chondrocytů v růstové ploténce.

U potkanů byly po chronickém podávání zjištěny ve žlázách předkožky a klitorisu zánětlivé změny, provázené zvýšením počtů neutrofilů, monocytů, eosinofilů a hladin fibrinogenu.

Ve studiích toxicity na makacích (*Macaca fascicularis*) byly pozorovány kožní změny ve formě krust, hyperkeratózy nebo erytému. Ve studiích toxicity na potkanech byla pozorována suchá kůže, olupující se v šupinách.

V jedné studii na potkanech byly u zvířat léčených dávkami 5 a 10 mg/kg ponatinibu pozorovány difúzní edém rohovky s infiltrací neutrofilů a hyperplastické změny epitelu čočky, které svědčily pro mírnou fototoxickou reakci.

U makaků (*Macaca fascicularis*) byly ve studii toxicity po podání jednorázové dávky 5 a 45 mg/kg a ve 4týdenní studii toxicity po opakovaném podávání při dávkách 1, 2,5 a 5 mg/kg u jednotlivých zvířat zaznamenány systolické srdeční šelesty bez makroskopických nebo mikroskopických korelátů. Klinický význam těchto nálezů není znám.

U makaků (*Macaca fascicularis*) byla ve 4týdenní studii toxicity po opakovaném podávání pozorována atrofie folikulů štítné žlázy, která byla většinou provázena snížením hladin T3 a tendencí ke zvýšeným hladinám TSH.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání na makacích (*Macaca fascicularis*) byly zaznamenány mikroskopické nálezy související s ponatinibem na vaječnicích (zvýšený výskyt atrezie folikulů) a varlatech (minimální degenerace zárodečných buněk) u zvířat léčených dávkou ponatinibu 5 mg/kg.

Ve farmakologických studiích bezpečnosti na potkanech ponatinib v dávkách 3, 10 a 30 mg/kg způsoboval zvýšenou produkci moči a exkreci elektrolytů a způsoboval snížené vyprazdňování žaludku.

U potkanů byla při dávkách toxických pro matku pozorována embryofetální toxicita v podobě postimplantačních ztrát, snížené hmotnosti plodů a vícečetných změn měkkých tkání a kostry. Vícečetné změny měkkých tkání a kostry byly rovněž pozorovány při dávkách, které nejsou toxické pro matku.

U mláďat potkanů, kterým byla podávána dávka 3 mg/kg/den, byla pozorována mortalita související se zánětlivými účinky, a snížené přibývání na váze při dávkách 0,75, 1,5 a 3 mg/kg/den před odstavením (ukončením kojení) a časně po odstavení. Ponatinib neměl nepříznivé účinky na významné parametry vývoje ve studii toxicity u mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Mastek

Makrogol 4000

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lahvička obsahuje jednu uzavřenou nádobku s vysoušedlem typu molekulového síta. Nádobku ponechte v lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z polyethylenu o vysoké denzitě (HDPE) se šroubovacím bezpečnostním uzávěrem, obsahující 60 nebo 180 potahovaných tablet, spolu s jednou plastovou nádobkou naplněnou vysoušedlem typu molekulového síta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Likvidace:

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Zacházení:

Pacienty je nutno upozornit, aby nespolkli nádobku s vysoušedlem, která se nalézá v lahvičce.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/839/001
EU/1/13/839/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. července 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iclusig 45 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponatinibum 45 mg (ve formě ponatinibi hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 120 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Bílá bikonvexní kulatá potahovaná tableta o průměru přibližně 9 mm, s vyraženým textem „AP4“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Iclusig je indikován u dospělých pacientů s následujícími stavy:

- chronická fáze, akcelerovaná fáze nebo blastická fáze chronické myeloidní leukemie (CML) při rezistenci k dasatinibu nebo nilotinibu; intoleranci dasatinibu nebo nilotinibu a u pacientů, u nichž není z klinického hlediska vhodná následná léčba imatinibem nebo kteří jsou nositeli mutace T315I
- akutní lymfoblastická leukemie s pozitivním Philadelphia chromozomem (Ph+ ALL) při rezistenci k dasatinibu; intoleranci dasatinibu a u pacientů, u nichž není z klinického hlediska vhodná následná léčba imatinibem nebo kteří jsou nositeli mutace T315I.

Viz hodnocení kardiovaskulárního stavu pacienta před zahájením léčby v bodě 4.2 a situace, kdy může být zvažována jiná léčba v bodě 4.4.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou pacientů s leukemií. Během léčby lze použít hematologickou podporu, jako jsou například transfuze trombocytů a podávání hematopoetických růstových faktorů, pokud je to z klinického hlediska indikováno.

Před zahájením léčby ponatinibem je třeba zhodnotit kardiovaskulární stav pacienta, včetně anamnézy a klinického vyšetření, a aktivně ovlivňovat kardiovaskulární rizikové faktory. Během léčby ponatinibem je třeba kardiovaskulární stav nadále sledovat a je třeba optimalizovat léčebnou a podpůrnou terapii s ohledem na podmínky, které přispívají ke kardiovaskulárnímu riziku.

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka ponatinibu je 45 mg jednou denně. Pro podávání standardní dávky 45 mg jednou denně jsou k dispozici potahované tablety o síle 45 mg. Léčba má pokračovat, dokud se u pacienta neobjeví známky progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

U pacientů musí být sledována odpověď podle standardních klinických postupů.

Zvažte ukončení podávání ponatinibu, pokud nebylo dosaženo kompletní hematologické odpovědi do 3 měsíců (90 dnů).

Riziko vzniku cévní okluze má pravděpodobně vztah k dávce. Pro formální doporučení ohledně snížení dávky (při nepřítomnosti nežádoucích účinků) u pacientů s chronickou fází (*chronic phase*, CP) CML, kteří dosáhli velké cytogenetické odpovědi, není k dispozici dostatek údajů. Jestliže zvažujete snížení dávky, přihlížejte při individuálním hodnocení poměru přínosů a rizik k následujícím faktorům: kardiovaskulární riziko, nežádoucí účinky léčby ponatinibem, doba do dosažení cytogenetické odpovědi a hladiny transkriptů BCR-ABL (viz body 4.4 a 5.1). Jestliže dávku snížíte, doporučuje se pečlivě sledovat odpověď.

Léčba toxicity:

Při projevech hematologické a jiné než hematologické toxicity léčby je třeba zvážit úpravu dávkování nebo přerušení podávání. V případě těžkých nežádoucích účinků je nutno léčbu vysadit.

U pacientů, jejichž nežádoucí účinky se vyřešily nebo již nejsou těžké, lze zvážit opětovné zahájení podávání přípravku Iclusig a zvyšování dávky zpět na denní dávku užívanou před výskytem nežádoucího účinku, pokud je to z klinického hlediska vhodné.

Pro dávku 30 mg nebo 15 mg jednou denně jsou k dispozici 15 mg potahované tablety.

Myelosuprese

Přehled úprav dávkování při neutropenii ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) a trombocytopenii (počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$) nesouvisející s leukemií je uveden v Tabulce 1.

Tabulka 1: Úpravy dávkování při myelosupresi

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ nebo trombocyty $< 50 \times 10^9/l$	První výskyt: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení ANC na hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocytů na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$ začnete znovu podávat zahajovací dávku 45 mg
	Druhý výskyt: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení ANC na hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocytů na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$ začnete podávat dávku 30 mg
	Třetí výskyt: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení ANC na hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocytů na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$ začnete podávat dávku 15 mg
*ANC = Absolutní počet neutrofilů	

Cévní okluze

U pacienta s podezřením na vznik arteriální nebo venózní okluzivní příhody je třeba podávání přípravku Iclusig okamžitě přerušit. Rozhodnutí obnovit léčbu přípravkem Iclusig po vyřešení příhody by mělo vycházet ze zvážení poměru přínosů a rizik (viz body 4.4 a 4.8).

K riziku vzniku arteriálních trombotických příhod může přispívat hypertenze. Pokud hypertenze není kontrolována léčbou, je třeba podávání přípravku Iclusig dočasně přerušit.

Pankreatitida

Přehled doporučených úprav při nežádoucích účincích na pankreas je uveden v Tabulce 2.

Tabulka 2: Úpravy dávkování při pankreatitidě a zvýšené hladině lipázy/amylázy

Pankreatitida 2. stupně a/nebo asymptomatické zvýšení hladiny lipázy/amylázy	Pokračujte v podávání stejné dávky přípravku Iclusig
Pouze asymptomatické zvýšení hladiny lipázy/amylázy 3. nebo 4. stupně (> 2,0 x IULN*)	Výskyt při dávce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení na hodnoty ≤ stupeň 1 (< 1,5 x IULN) začněte podávat dávku 30 mg Rekurence při dávce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení na hodnoty ≤ stupeň 1 (< 1,5 x IULN) začněte podávat dávku 15 mg Rekurence při dávce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Zvažte ukončení podávání přípravku Iclusig
Pankreatitida 3. stupně	Výskyt při dávce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení na hodnoty < stupeň 2 začněte podávat dávku 30 mg Rekurence při dávce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení na hodnoty < stupeň 2 začněte podávat dávku 15 mg Rekurence při dávce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Zvažte ukončení podávání přípravku Iclusig
Pankreatitida 4. stupně	Ukončete podávání přípravku Iclusig
*IULN = horní hranice normy v příslušném zdravotnickém zařízení	

Starší pacienti

Ze 449 pacientů zařazených do klinické studie s přípravkem Iclusig bylo 155 (35 %) pacientů ve věku ≥ 65 roků. Ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let je u starších pacientů vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.

Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater mohou dostávat doporučenou počáteční dávku. Přesto je nutno postupovat opatrně zejména u pacientů s těžkým poškozením funkce jater (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Vylučování ledvinami není hlavní cestou eliminace ponatinibu z organismu. Přípravek Iclusig nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti s odhadovanou clearance kreatininu ≥ 50 ml/min by měli být schopni užívat Iclusig bez úpravy dávkování. Při podávání přípravku Iclusig pacientům s odhadovanou clearance kreatininu < 50 ml/min nebo pacientům s konečným stádiem onemocnění ledvin se doporučuje zachovávat opatrnost.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Iclusig u pacientů ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tablety mají být polykány celé. Pacienti nemají tablety drtit ani rozpouštět. Přípravek Iclusig lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pacienty je nutno upozornit, aby nespolkli nádobku s vysoušedlem, která se nalézá v lahvičce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Důležité nežádoucí účinky

Myelosuprese

Přípravek Iclusig bývá spojován se závažnou (stupeň 3 nebo 4 podle obecných terminologických kritérií definujících nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events), používaných americkým Národním onkologickým institutem (National Cancer Institute)) trombocytopenií, neutropenií a anémií. Četnost těchto příhod je vyšší u pacientů s akcelerovanou fází CML (AP-CML) nebo blastickou fází CML (BP-CML)/Ph+ ALL než u pacientů s chronickou fází CML (CP-CML). Po dobu prvních 3 měsíců je třeba každé 2 týdny vyšetřovat krevní obraz; poté se vyšetřuje jednou měsíčně nebo podle klinické indikace. Myelosuprese byla obecně reverzibilní a obvykle ustoupila po dočasném vysazení nebo snížení dávky přípravku Iclusig (viz bod 4.2).

Cévní okluze

U pacientů léčených přípravkem Iclusig se vyskytly arteriální a žilní trombózy a okluze, včetně fatálního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, stenózy velkých mozkových tepen, závažné ischemické choroby dolních končetin, a potřeba urgentních revaskularizačních výkonů. Tyto příhody se vyskytly u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory i bez nich, včetně pacientů ve věku 50 let nebo mladších. Nežádoucí příhody v podobě cévní okluze se vyskytovaly častěji se zvyšujícím se věkem a u pacientů s předchozí ischemií, hypertenzí, diabetem nebo hyperlipidemií v anamnéze.

Riziko vzniku cévní okluze má pravděpodobně vztah k dávce (viz body 4.2 a 5.1).

V klinickém hodnocení fáze 2 se vyskytly arteriální a venózní okluze jako nežádoucí účinek u 23 % pacientů (četnosti vzniku při léčbě). U některých pacientů se vyskytl více než 1 typ příhody. Nežádoucí účinky v podobě arteriální kardiovaskulární okluze se vyskytly u 9,6 % pacientů, cerebrovaskulární okluze u 7,3 % pacientů a periferní cévní okluze u 6,9 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (četnosti vzniku při léčbě). Nežádoucí účinky v podobě venózní okluze (četnosti vzniku při léčbě) se vyskytly u 5,0 % pacientů.

V klinickém hodnocení fáze 2 se vyskytly závažné arteriální a venózní okluze jako nežádoucí účinek u 18 % pacientů (četnosti vzniku při léčbě). Závažné nežádoucí účinky v podobě arteriální kardiovaskulární okluze se vyskytly u 6,7 %, pacientů, cerebrovaskulární okluze u 5,6 % pacientů a periferní cévní okluze u 5,1 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (četnosti vzniku při léčbě). Závažné nežádoucí účinky v podobě venózní okluze (četnosti vzniku při léčbě) se vyskytly u 4,5 % pacientů (viz bod 4.8).

Pacientům s infarktem myokardu před revaskularizací nebo cévní mozkovou příhodou v anamnéze by Iclusig měl být podáván pouze tehdy, pokud možný přínos léčby převažuje nad možným rizikem (viz body 4.2 a 4.8). U těchto pacientů je třeba před zahájením léčby ponatinibem zvážit také jiné možnosti léčby.

Před zahájením léčby ponatinibem je třeba zhodnotit kardiovaskulární stav pacienta, včetně anamnézy a klinického vyšetření, a aktivně ovlivňovat kardiovaskulární rizikové faktory. Během léčby ponatinibem je třeba kardiovaskulární stav nadále sledovat a je třeba optimalizovat léčebnou a podpůrnou terapii s ohledem na podmínky, které přispívají ke kardiovaskulárnímu riziku.

Je třeba sledovat výskyt známek tromboembolie a cévní okluze a v případě cévní okluze je třeba podávání přípravku Iclusig okamžitě přerušit. Rozhodnutí obnovit léčbu přípravkem Iclusig by mělo vycházet ze zvážení poměru přínosů a rizik (viz body 4.2 a 4.8).

K riziku vzniku arteriálních trombotických příhod může přispívat hypertenze. Během léčby přípravkem Iclusig je třeba sledovat a léčit krevní tlak při každé lékařské kontrole a hypertenzi je třeba léčit až do normalizace. Pokud hypertenze není kontrolována léčbou, je třeba podávání přípravku Iclusig dočasně přerušit (viz bod 4.2).

U pacientů léčených přípravkem Iclusig docházelo při léčbě ke vzniku hypertenze. Pacienti mohou vyžadovat urgentní lékařský zásah v případě hypertenze spojené se zmateností, bolestmi hlavy, bolestmi na hrudníku nebo dušností.

Městnavé srdeční selhání

U pacientů léčených přípravkem Iclusig docházelo ke vzniku fatálního a závažného srdečního selhání nebo dysfunkce levé srdeční komory, včetně příhod souvisejících s předchozími příhodami v podobě cévní okluze. U pacientů je třeba soustavně sledovat známky či příznaky svědčící pro přítomnost srdečního selhání a léčit je podle klinické indikace, včetně přerušování léčby přípravkem Iclusig.

U pacientů s rozvojem závažného srdečního selhání zvažte ukončení léčby ponatinibem (viz body 4.2 a 4.8).

Pankreatitida a sérová lipáza

Přípravek Iclusig bývá rovněž spojován s pankreatitidou. Četnost výskytu pankreatitidy je vyšší v prvních 2 měsících používání. V prvních 2 měsících kontrolujte sérovou lipázu každé 2 týdny, později v pravidelných intervalech. Může být potřebné přerušit užívání přípravku nebo snížení dávek. Jestliže je zvýšení hladiny lipázy provázeno břišními příznaky, podávání přípravku Iclusig je třeba přerušit a pacienty vyšetřit, zda nemají známky pankreatitidy (viz bod 4.2). U pacientů s pankreatitidou nebo zvýšenou konzumací alkoholu v anamnéze se doporučuje zachovávat opatrnost. Pacienty se závažnou nebo velmi závažnou hypertriglyceridemií je nutno správně léčit, aby se riziko pankreatitidy snížilo.

Anomálie funkce jater

Podávání přípravku Iclusig může vést ke zvýšení hladin ALT, AST, bilirubinu a alkalické fosfatázy. Testy jaterních funkcí mají být prováděny před zahájením léčby a sledovány v pravidelných intervalech podle klinické indikace.

Krvácení

U pacientů léčených přípravkem Iclusig docházelo ke vzniku závažných krvácivých příhod a hemoragií, včetně fatálních případů. Incidence závažných krvácivých příhod byla vyšší u pacientů s AP-CML, BP-CML a Ph+ ALL. Nejčastěji hlášenými závažnými krvácivými příhodami bylo krvácení do mozku a gastrointestinální krvácení. K většině krvácivých příhod, nikoli však ke všem, došlo u pacientů s trombocytopenií 3/4 stupně. Při závažné nebo těžké hemoragii přerušete léčbu přípravkem Iclusig a vyhodnoťte stav.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Při souběžném podávání přípravku Iclusig a středně silných a silných inhibitorů CYP3A a středně silných a silných induktorů CYP3A je třeba zachovávat opatrnost (viz bod 4.5).

Souběžné podávání ponatinibu s látkami proti srážení krve u pacientů s rizikem krvácivých příhod vyžaduje opatrnost (viz „Myelosuprese“ a „Krvácení“). Formální studie ponatinibu v kombinaci s léčivými přípravky proti srážení krve nebyly provedeny.

Prodloužení intervalu QT

Potenciál přípravku Iclusig pro prodloužení intervalu QT byl vyhodnocen u 39 pacientů s leukemií a nebylo pozorováno žádné klinicky významné prodloužení intervalu QT (viz bod 5.1). Dosud však nebyla provedena důkladná studie zaměřená na interval QT; proto nelze vyloučit klinicky významný vliv na interval QT.

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater mohou dostávat doporučenou počáteční dávku. Přesto je nutno postupovat opatrně zejména u pacientů s těžkým poškozením funkce jater (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Při podávání přípravku Iclusig pacientům s odhadovanou clearance kreatininu < 50 ml/min nebo pacientům s konečným stádiem onemocnění ledvin se doporučuje zachovávat opatrnost (viz bod 4.2).

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky, které mohou zvyšovat koncentrace ponatinibu v séru

Inhibitory CYP3A

Ponatinib je metabolizován prostřednictvím CYP3A4.

Souběžné podání jedné 15 mg perorální dávky přípravku Iclusig při užívání ketokonazolu (400 mg denně), který je silným inhibitorem CYP3A, mělo za následek mírné zvýšení systémové expozice ponatinibu, přičemž hodnoty $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} pro ponatinib byly o 78 % a 47 % vyšší, než hodnoty pozorované při podávání samotného ponatinibu.

Opatrný postup a snížení počáteční dávky přípravku na 30 mg je třeba při současném podávání silných inhibitorů CYP3A, což je např. klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, troleandomycin, vorikonazol a grapefruitová šťáva.

Látky, které mohou snižovat koncentrace ponatinibu v séru

Induktory CYP3A

Při podání jednorázové 45mg dávky přípravku Iclusig v kombinaci se silným induktorem CYP3A rifampicinem (600 mg denně) 19 zdravým dobrovolníkům se snížila $AUC_{0-\infty}$ ponatinibu o 62 % a C_{max} o 42 % oproti monoterapii ponatinibem.

Při léčbě ponatinibem nepodávejte silné induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin a třezalka tečkovaná) a v případě jejich potřeby se snažte hledat alternativní přípravky – s výjimkou případů, kdy přínos kombinace vyváží možné riziko podexpozice ponatinibu.

Látky, jejichž koncentrace v séru mohou být vlivem ponatinibu změněny

Substráty transportérů

Ponatinib je inhibitorem P-gp a BCRP *in vitro*. Ponatinib může mít potenciál pro zvyšování plazmatických koncentrací souběžně podávaných substrátů P-gp (např. digoxin, dabigatran, kolchicin, pravastatin) nebo BCRP (např. methotrexát, rosuvastatin, sulfasalazin) a může zvyšovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Při souběžném podávání ponatinibu s těmito léčivými přípravky se doporučuje pečlivý lékařský dohled.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/mužská a ženská antikoncepce

Ženám ve fertilním věku léčeným přípravkem Iclusig je třeba doporučit, aby neotěhotněly, mužům léčeným přípravkem Iclusig je třeba doporučit, aby během léčby nepočali dítě. Během léčby je nutno používat účinnou metodu antikoncepce. Vliv ponatinibu na účinky systémové hormonální antikoncepce není ověřen. Proto je třeba používat alternativní nebo další antikoncepční metodu navíc. Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku Iclusig těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Iclusig lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to zcela nezbytné. Pokud je přípravek užíván v těhotenství, pacientka musí být informována o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se Iclusig vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě dostupných farmakodynamických a toxikologických údajů nelze vyloučit, že se Iclusig může vylučovat do lidského mateřského mléka. Kojení má být během léčby přípravkem Iclusig přerušeno.

Fertilita

Účinek přípravku Iclusig na mužskou a ženskou fertilitu není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Iclusig má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. S přípravkem Iclusig bývají spojovány nežádoucí účinky jako je letargie, závratě a rozmazané vidění. Proto se při řízení nebo obsluhování strojů doporučuje opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Nežádoucí účinky popsány v tomto bodě byly identifikovány v otevřené, mezinárodní, multicentrické studii s jedním ramenem u pacientů s 449 CML a Ph+ ALL, kteří vykazovali intoleranci nebo rezistenci k předchozí léčbě TKI, včetně pacientů s mutací BCR-ABL T315I. Všichni pacienti užívali 45 mg přípravku Iclusig jednou denně. Jako opatření při toxicitě léčby byla povolena úprava dávky na 30 mg jednou denně nebo 15 mg jednou denně. V době hlášení byli všichni pacienti pokračující v léčbě sledování minimálně po dobu 27 měsíců. Medián délky trvání léčby přípravkem Iclusig byl 866 dní u pacientů s CP-CML, 590 dní u pacientů s AP-CML a 86 dní u pacientů s BP-CML/Ph+ ALL. Medián intenzity dávky byl 36 mg neboli 80 % očekávané dávky 45 mg.

Nejobvyklejšími nežádoucími účinky >1 % (četnosti vzniku při léčbě) byly pankreatitida (5,6 %), pyrexie (4,2 %), bolesti břicha (4,0 %), infarkt myokardu (3,6 %), fibrilace síní (3,3 %), anémie (3,3 %), snížení počtu trombocytů (3,1 %), febrilní neutropenie (2,9 %), srdeční selhání (2,0 %), zvýšení hladiny lipázy (1,8 %), dušnost (1,6 %), průjem (1,6 %), snížení počtu neutrofilů (1,3 %), pancytopenie (1,3 %) a perikardiální výpotek (1,3 %).

Závažné nežádoucí účinky v podobě arteriální kardiovaskulární okluze se vyskytly u 6,7 % pacientů, cerebrovaskulární okluze u 5,6 % pacientů a periferní cévní okluze u 5,1 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (četnosti vzniku při léčbě). Závažné nežádoucí účinky v podobě venózní okluze (četnosti vzniku při léčbě) se vyskytly u 4,5 % pacientů.

Celkově byly nejobvyklejšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) snížení počtu trombocytů, vyrážka, suchá kůže a bolesti břicha.

Nežádoucí účinky v podobě arteriální kardiovaskulární okluze se vyskytly u 9,6 % pacientů, cerebrovaskulární okluze u 7,3 % pacientů a periferní cévní okluze u 6,9 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (četnosti vzniku při léčbě). Nežádoucí účinky v podobě venózní okluze (četnosti vzniku při léčbě) se vyskytly u 5,0 % pacientů. Celkově se nežádoucí účinky v podobě arteriální a venózní okluze vyskytly u 23 % pacientů léčených přípravkem Iclusig v klinickém hodnocení fáze 2, přičemž závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 18 % pacientů. U některých pacientů se vyskytl více než 1 typ příhody.

Četnost nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, které vedly k jejímu přerušování, byla 14 % u CP-CML, 7 % u AP-CML a 4 % u BP-CML/Ph+ ALL.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Přehled nežádoucích účinků, hlášených u všech pacientů s CML a Ph+ ALL, je uveden v Tabulce 3. Kategorie četností jsou velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky pozorované u pacientů s CML a Ph+ ALL – četnost uváděná podle incidence nežádoucích účinků vzniklých při léčbě

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	infekce horních cest dýchacích
	Časté	pneumonie, sepse, folikulitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	anémie, trombocytopenie, neutropenie
	Časté	pancytopenie, febrilní neutropenie, leukopenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	snížení chuti k jídlu
	Časté	dehydratace, retence tekutin, hypokalcemie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypofosfatemie, hypertriglyceridemie, hypokalemie, snížení tělesné hmotnosti
	Méně časté	syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	nespavost
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy, závratě
	Časté	cévní mozková příhoda, mozkový infarkt, periferní neuropatie, letargie, migréna, hyperestezie, hypostezie, parestezie, tranzitorní ischemická ataka
	Méně časté	stenóza mozkové tepny
Poruchy oka	Časté	rozmazané vidění, suché oko, periorbitální otok, otok očních víček
	Méně časté	trombóza venae retinae, okluze venae retinae, okluze arteria retinae, zhoršení zraku
Srdeční poruchy	Časté	srdeční selhání, infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, angina pectoris, perikardiální výpotek, fibrilace síní, snížení ejekční frakce
	Méně časté	ischemie myokardu, akutní koronární syndrom, nepříjemný pocit u srdce, ischemická kardiomyopatie, spasmus koronární tepny, dysfunkce levé srdeční komory, flutter síní
Cévní poruchy	Velmi časté	hypertenze
	Časté	ischemická choroba dolních končetin, periferní ischemie, stenóza periferní tepny, intermitentní klaudikace, hluboká žilní trombóza, návaly horka, zčervenání
	Méně časté	špatný periferní oběh, infarkt sleziny, žilní embolie, žilní trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	dyspnoe, kašel
	Časté	plicní embolie, pleurální výpotek, epistaxe, dysfonie, plicní hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	bolesti břicha, průjem, zvracení, zácpa, nauzea, zvýšení hladiny lipázy
	Časté	pankreatitida, zvýšení hladiny amylázy v krvi, gastroezofageální refluxní choroba, stomatitida, dyspepsie, abdominální distenze, břišní diskomfort, sucho v ústech
	Méně časté	krvácení do žaludku

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy
	Časté	zvýšení hladiny krevního bilirubinu, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy
	Méně časté	hepatotoxicita, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	vyrážka, suchá kůže
	Časté	svědivá vyrážka, exfoliativní vyrážka, erytém, alopecie, pruritus, kožní exfoliace, noční pocení, hyperhidróza, petechie, ekchymóza, bolesti kůže, exfoliativní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	bolesti kostí, artralgie, myalgie, bolesti v končetinách, bolesti zad, svalové spazmy
	Časté	muskuloskeletální bolesti, bolesti šíje, muskuloskeletální bolesti hrudníku
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	únava, astenie, periferní edémy, pyrexie, bolest
	Časté	zimnice, chřipkovité onemocnění, bolesti hrudníku jiného než kardiálního původu, hmatná rezistence v místě aplikace, otok obličeje

Popis vybraných nežádoucích účinků

Cévní okluze (viz bod 4.2 a 4.4).

U pacientů léčených přípravkem Iclusig se vyskytla závažná cévní okluze, včetně kardiovaskulárních, cerebrovaskulárních a periferních cévních příhod a žilních trombotických příhod. Tyto příhody se vyskytly u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory i bez nich, včetně pacientů ve věku 50 let nebo mladších. Nežádoucí příhody v podobě cévní okluze se vyskytovaly častěji se zvyšujícím se věkem a u pacientů s předchozí ischemií, hypertenzí, diabetem nebo hyperlipidemií v anamnéze.

Myelosuprese

Ve všech populacích pacientů byla často hlášena myelosuprese. Četnost výskytu trombocytopenie, neutropenie a anémie stupně 3 nebo 4 byla vyšší u pacientů s AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL než u pacientů s CP-CML (viz Tabulka 4). Myelosuprese byla hlášena u pacientů s normálními výchozími laboratorními hodnotami i u pacientů s již přítomnými laboratorními abnormalitami.

Přerušení léčby kvůli myelosupresi nebylo časté (trombocytopenie 4,5 %, neutropenie a anémie každá <1 %).

Tabulka 4 Incidence klinicky významných laboratorních abnormalit stupně 3/4* u ≥ 2 % pacientů ve kterékoli skupině onemocnění

Laboratorní test	Všichni pacienti (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Hematologie				
Trombocytopenie (snížený počet trombocytů)	40	35	49	46
Neutropenie (snížený absolutní počet neutrofilů – ANC)	34	23	52	52
Leukopenie (snížený počet leukocytů – WBC)	25	12	37	53
Anémie (snížený hemoglobin)	20	8	31	46
Lymfopenie	17	10	25	28
Biochemie				
Zvýšená lipáza	13	12	13	14
Snížený fosfor	9	9	12	9
Zvýšená glukóza	7	7	12	1
Zvýšená ALT	6	4	8	7
Snížený sodík	5	5	6	2
Zvýšená AST	4	3	6	3
Zvýšený draslík	2	2	1	3
Zvýšená alkalická fosfatáza	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Snížený draslík	2	<1	5	2
Zvýšená amyláza	3	3	2	3
Snížený vápník	1	<1	2	1
ALT=alaninaminotransferáza, ANC=absolutní počet neutrofilů, AST=aspartátaminotransferáza, Hgb=hemoglobin, WBC=počet leukocytů. *Uváděno podle obecných terminologických kritérií definujících nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events), verze 4.0, používaných americkým Národním onkologickým ústavem (National Cancer Institute).				

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byla uváděna sporadická hlášení neúmyslných předávkování přípravkem Iclusig. Jednotlivé dávky 165 mg a odhadovaná dávka 540 mg u dvou pacientů nevedly ke klinicky významným nežádoucím účinkům. Několik dávek 90 mg denně, podávaných po dobu 12 dní, mělo u pacienta za následek pneumonii, systémovou zánětlivou odpověď, fibrilaci síní a asymptomatický, mírný perikardiální výpotek. Léčba byla přerušena, příhody ustoupily a bylo obnoveno podávání dávky 45 mg přípravku Iclusig jednou denně. Při předávkování přípravku Iclusig je nutno pacienta pozorovat a podat vhodnou podpurnou léčbu

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01XE24

Ponatinib je silný inhibitor všech typů BCR-ABL („pan-inhibitor“) se strukturálními prvky jako je trojná vazba mezi uhlíkovými atomy, které umožňují vysokoafinitní vazbu k nativnímu BCR-ABL a k mutantním formám ABL kinázy. Ponatinib způsobuje inhibici tyrozinkinázové aktivity ABL a mutované formy ABL T315I při hodnotách IC_{50} 0,4 a 2,0 nM. Při testování na buňkách byl ponatinib účinný i při rezistenci na imatinib, dasatinib a nilotinib, zprostředkované mutacemi v kinázové doméně BCR-ABL. V předklinických studiích mutagenese byla koncentrace ponatinibu 40 nM zjištěna jako dostatečná pro inhibici životaschopnosti buněk exprimujících všechny testované mutantní formy BCR-ABL ve >50 % (včetně mutace T315I) a pro potlačení výskytu mutantních klonů. V testech akcelerované mutagenese na buňkách nebyla zjištěna žádná mutace BCR-ABL, která by mohla vyvolat rezistenci ke koncentraci ponatinibu 40 nM. U myši, které měly nádory exprimující nativní BCR-ABL nebo mutaci T315I, způsoboval ponatinib zmenšení nádoru a prodlužoval přežití. Při dávkách 30 mg nebo vyšších byly minimální („trough“) koncentrace ponatinibu v plazmě při ustáleném stavu zpravidla vyšší než 21 ng/ml (40 nM). Při dávkách 15 mg nebo vyšších 32 ze 34 pacientů (94 %) vykazovalo v mononukleárech v periferní krvi ≥ 50 % snížení fosforylace CRKL, což je biomarker inhibice BCR-ABL. Ponatinib způsobuje inhibici aktivity jiných klinicky významných kináz při hodnotách IC_{50} nižších než 20 nM a na buněčné úrovni vykazuje aktivitu proti RET, FLT3 a KIT a členům rodin kináz FGFR, PDGFR a VEGFR.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Iclusig u pacientů s CML a Ph+ ALL, kteří vykazovali intoleranci nebo rezistenci k předchozí léčbě inhibitorem tyrozinkinázy (TKI), byly vyhodnoceny v otevřené mezinárodní multicentrické studii s jedním ramenem. Všem pacientům bylo podáváno 45 mg přípravku Iclusig jednou denně s možností snížení dávky a přerušování podávání dávek a následného obnovení podávání a opětovného zvýšení dávek. Pacienti byli zařazeni do jedné z šesti kohort podle fáze onemocnění (CP-CML; AP-CML; nebo BP-CML/Ph+ ALL), rezistence nebo intolerance (R/I) k dasatinibu či nilotinibu, a podle přítomnosti mutace T315I. Tato studie stále pokračuje.

Rezistence u CP-CML byla definována jako nedosažení kompletní hematologické odpovědi (do 3 měsíců), malé cytogenetické odpovědi (do 6 měsíců) nebo velké cytogenetické odpovědi (do 12 měsíců) při užívání dasatinibu nebo nilotinibu. Pacienti s CP-CML, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi nebo vzniku mutace kinázové domény při nepřítomnosti kompletní cytogenetické odpovědi nebo k progresi do AP-CML nebo BP-CML ve kterémkoli okamžiku při užívání dasatinibu či nilotinibu, byli rovněž považováni za rezistentní. Rezistence u AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL byla definována jako nedosažení velké hematologické odpovědi (AP-CML do 3 měsíců, BP-CML/Ph+ ALL do 1 měsíce), ztráta velké hematologické odpovědi (kdykoli), nebo vznik mutace kinázové domény při nepřítomnosti velké hematologické odpovědi při užívání dasatinibu či nilotinibu.

Intolerance byla definována jako přerušování užívání přípravku dasatinib nebo nilotinib kvůli toxicitě i přes optimální léčbu při nepřítomnosti kompletní cytogenetické odpovědi u pacientů s CP CML nebo velké hematologické odpovědi u pacientů s AP CML, BP CML nebo Ph+ ALL.

Primárním parametrem účinnosti u CP-CML byla velká cytogenetická odpověď (MCyR), která zahrnovala kompletní a parciální cytogenetickou odpověď (CCyR a PCyR). Sekundárním parametrem účinnosti u CP-CML byla kompletní hematologická odpověď (CHR) a velká molekulární odpověď (MMR).

Primárním parametrem účinnosti AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL byla velká hematologická odpověď (MaHR), definovaná jako kompletní hematologická odpověď (CHR) nebo žádné známky leukemie (NEL). Sekundárními parametry účinnosti u AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL byly MCyR a MMR.

Další sekundární parametry účinnosti pro všechny pacienty zahrnovaly: potvrzenou MCyR, čas do odpovědi, délku trvání odpovědi, přežití bez progresu a celkové přežití.

Do studie bylo zahrnuto 449 pacientů, z nichž 444 bylo vhodných pro analýzu: 267 pacientů s CP-CML (kohorta R/I: n=203, kohorta T315I: n=64), 83 pacientů s AP-CML (kohorta R/I: n=65, kohorta T315I: n=18), 62 pacientů s BP-CML (kohorta R/I: n=38, kohorta T315I: n=24) a 32 pacientů s Ph+ ALL (kohorta R/I: n=10, kohorta T315I: n=22). Předchozí MCyR nebo lepší odpovědi (MCyR, MMR nebo CMR) na dasatinib nebo nilotinib bylo dosaženo pouze u 26 % pacientů s CP-CML a předchozí MaHR nebo lepší odpovědi (MaHR, MCyR, MMR nebo CMR) bylo dosaženo pouze u 21 % pacientů s AP-CML a 24 % pacientů s BP-CML/Ph+ALL. Výchozí demografické charakteristiky jsou uvedeny v Tabulce 5 níže.

Tabulka 5 Demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění

Charakteristiky pacientů při vstupu do studie	Celková bezpečnostní populace N=449
Věk	
Medián, rok (rozsah)	59 (18 - 94)
Pohlaví, n (%)	
Muž	238 (53%)
Etnikum, n (%)	
Asijské	59 (13%)
Černošské/Afroameričané	25 (6%)
Bílé	352 (78%)
Jiné	13 (3%)
Stav výkonnosti (ECOG), n (%)	
ECOG=0 nebo 1	414 (92%)
Anamnéza onemocnění	
Medián doby od stanovení diagnózy do podání první dávky, počet roků (rozsah)	6,09 (0,33 – 28,47)
Rezistence na předchozí léčbu TKI*, n (%)	374 (88%)
Předchozí léčba TKI – počet režimů, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
Při vstupu zjištěna mutace BCR-ABL, n (%)	
Žádná	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* z 427 pacientů uvádějících předchozí léčbu TKI buď dasatinibem, nebo nilotinibem	

Celkově 55 % pacientů mělo při vstupu jednu nebo více mutací kinázové domény BCR-ABL. Nejčastěji se jednalo o tyto mutace: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) a E359V (4 %). U 67 % pacientů s CP-CML v kohortě R/I nebyly při vstupu do studie zjištěny žádné mutace.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v Tabulce 6, Tabulce 7 a Tabulce 8.

Tabulka 6 Účinnost léčby přípravkem Iclusig u pacientů s CML v chronické fázi s rezistencí nebo intolerancí

	Celkem (N=267)	Rezistence nebo intolerance	
		R/I kohorta (N=203)	T315I kohorta (N=64)
Cytogenetická odpověď^a			
Velká (MCyR) ^a % (95% CI)	54 % (48-60)	49 % (42-56)	70 % (58-81)
Kompletní (CCyR) % (95% CI)	44 % (38-50)	37 % (31-44)	66 % (53-77)
Velká molekulární odpověď^b % (95% CI)	30 % (24-36)	23 % (18-30)	50 % (37-63)
^a Primárním koncovým bodem pro kohorty CP-CML byla MCyR, která kombinuje kompletní (žádné detekovatelné Ph+ buňky) a parciální (1 % až 35 % Ph+ buněk) cytogenetickou odpověď. ^b Měřeno v periferní krvi. Definováno jako poměr $\leq 0,1$ % transkriptů BCR-ABL ku transkriptům ABL na mezinárodní škále (International Scale, IS) (tj. $\leq 0,1$ % BCR-ABL ^{IS} ; u pacientů musí být přítomen transkript b2a2/b3a2 (p210)) v periferní krvi, při měření kvantitativní reverzně transkripční polymerázovou řetězovou reakcí (qRT PCR).			

Pacienti s CP-CML, kteří dříve obdrželi méně TKI, dosáhli velké cytogenetické, hematologické a molekulární odpovědi. Z pacientů s CP-CML léčených dříve jedním, dvěma nebo třemi TKI dosáhlo 81 % (13/16), 61 % (65/105) a 46 % (66/143) MCyR při užívání přípravku Iclusig.

Z pacientů s CP-CML, u nichž nebyla při vstupu do studie zjištěna žádná mutace, dosáhlo 46 % (63/136) MCyR.

U všech mutací BCR-ABL, zjištěných u více než jednoho pacienta s CP-CML při vstupu do studie, bylo po léčbě přípravkem Iclusig dosaženo MCyR.

U pacientů s CP-CML, kteří dosáhli MCyR, byl medián doby do MCyR 84 dní (rozsah: 49 až 334 dní) a u pacientů, kteří dosáhli MMR, byl medián doby do MMR 167 dní (rozsah: 55 až 421 dní). V době aktualizovaného hlášení byli všichni pacienti pokračující v léčbě sledováni minimálně po dobu 27 měsíců a nebylo dosud dosaženo mediánu trvání MCyR a MMR. Podle Kaplan-Meierova odhadu (projekce) si tuto odpověď ve 24 měsících udrží 87 % (95% CI: [78 % – 92 %]) pacientů (medián léčby 866 dní) s CP-CML, kteří dosáhli MCyR, a 66 % (95% CI: [55 % – 75 %]) pacientů s CP-CML, kteří dosáhli MMR.

Tabulka 7 Účinnost léčby přípravkem Iclusig u pacientů s CML v pokročilé fázi s rezistencí nebo intolerancí

	Fáze akcelerace CML			Blastická fáze CML		
	Celkem (N=83)	Rezistence nebo intolerance		Celkem (N=62)	Rezistence nebo intolerance	
		R/I Kohorta (N=65)	T315I Kohort a (N=18)		R/I Kohorta (N=38)	T315I Kohorta (N=24)
Četnost hematologické odpovědi						
Velká ^a (MaHR) % (95% CI)	58 % (47-69)	60 % (47-72)	50 % (26 - 74)	31 % (20-44)	32 % (18-49)	29 % (13-51)
Kompletní ^b (CHR) % (95% CI)	47 % (36-58)	46 % (34-49)	50 % (26-74)	21 % (12-33)	24 % (11-40)	17 % (5-37)
Velká cytogenetická odpověď^c % (95% CI)	39 % (28-50)	34 % (23-47)	56 % (31-79)	23 % (13-35)	18 % (8-34)	29 % (13-51)
^a Primárním koncovým bodem v kohortách AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL byla MaHR, což je kombinace kompletní hematologické odpovědi (CHR) a žádných známek leukemie (NEL). ^b CHR: Počet leukocytů (WBC) ≤ místní horní limit normy (ULN), absolutní počet neutrofilů (ANC) ≥ 1000/mm ³ , trombocyty ≥ 100 000/mm ³ , žádné blasty nebo promyelocyty v periferní krvi, blasty v kostní dřeni ≤ 5 %, <5 % myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, bazofily v periferní krvi <5 %, nepřítomnost extramedulárního postižení (včetně nezvětšených jater a sleziny). ^c MCyR je kombinací kompletní (žádné detekovatelné Ph+ buňky) a parciální (1 % až 35 % Ph+ buněk) cytogenetické odpovědi.						

Tabulka 8 Účinnost léčby přípravkem Iclusig u pacientů s Ph+ ALL s rezistencí nebo intolerancí

	Celkem (N=32)	Rezistence nebo intolerance	
		R/I kohorta (N=10)	T315I kohorta (N=22)
Četnost hematologické odpovědi			
Velká ^a (MaHR) % (95% CI)	41 % (24-59)	50 % (19-81)	36 % (17-59)
Kompletní ^b (CHR) % (95% CI)	34 % (19-53)	40 % (12-73)	32 % (14-55)
Velká cytogenetická odpověď^c % (95% CI)	47 % (29-65)	60 % (26-88)	41 % (21-64)
^a Primárním koncovým bodem v kohortách AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL byla MaHR, což je kombinace kompletní hematologické odpovědi (CHR) a žádných známek leukemie (NEL). ^b CHR: Počet leukocytů (WBC) ≤ místní horní limit normy (ULN), absolutní počet neutrofilů (ANC) ≥ 1000/mm ³ , trombocyty ≥ 100 000/mm ³ , žádné blasty nebo promyelocyty v periferní krvi, blasty v kostní dřeni ≤ 5 %, <5 % myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, bazofily v periferní krvi <5 %, nepřítomnost extramedulárního postižení (včetně nezvětšených jater a sleziny). ^c MCyR je kombinací kompletní (žádné detekovatelné Ph+ buňky) a parciální (1 % až 35 % Ph+ buněk) cytogenetické odpovědi.			

U pacientů s AP-CML, BP-CML a Ph+ ALL, kteří dosáhli MaHR, byl medián doby do dosažení MaHR 21 dní (rozsah 12 až 176 dní), 29 dní (rozsah 12 až 113 dní) a 20 dní (rozsah 11 až 168 dní). V době aktualizovaného hlášení byli všichni pacienti pokračující v léčbě sledováni minimálně po dobu 27 měsíců a odhadovaný medián trvání MaHR u pacientů s AP-CML (medián trvání léčby 590 dnů), BP-CML (medián trvání léčby 89 dnů) a Ph+ ALL (medián trvání léčby 81 dnů) byl 13,1 měsíce (rozsah: 1,2 až 35,8+ měsíce), 6,1 měsíce (rozsah: 1,8 až 31,8+ měsíce) a 3,3 měsíce (rozsah: 1,8 až 13,0 měsíce).

U všech pacientů v klinickém hodnocení fáze 2 vztah mezi intenzitou dávky a bezpečností ukazoval na významný nárůst výskytu nežádoucích účinků ≥ 3 stupně závažnosti (srdeční selhání, arteriální trombóza, hypertenze, trombocytopenie, pankreatitida, neutropenie, vyrážka, zvýšení hladin ALT, zvýšení hladin AST, zvýšení hladin lipázy, myelosuprese) v rozsahu dávek od 15 do 45 mg jednou denně.

Analýzou vztahu mezi intenzitou dávky a bezpečností v klinickém hodnocení fáze 2 bylo zjištěno, že po úpravě podle kovariát byla celková intenzita dávky významně asociována se zvýšeným rizikem cévní okluze, při poměru šancí přibližně 1,6 pro zvýšení o každých 15 mg. Navíc výsledky logistické regresní analýzy údajů o pacientech v klinickém hodnocení fáze 1 svědčí pro vztah mezi systémovou expozicí (AUC) a výskytem arteriálních trombotických příhod. Proto se očekává, že snížení dávky sníží riziko příhod cévní okluze, analýza však naznačila, že u vyšších dávek může být přítomen „přenosový“ (*carry over*) efekt, takže by mohlo trvat až několik měsíců, než se snížení dávky projeví snížením rizika. Jiné kovariáty, které se v této analýze vyznačují statisticky významnou asociací s výskytem cévní okluze, jsou ischémie v anamnéze a věk.

Snížení dávek u pacientů s CP-CML

V klinickém hodnocení fáze 2 bylo doporučeno snížení dávek po výskytu nežádoucích příhod; navíc v říjnu 2013 byla v tomto klinickém hodnocení uplatněna nová doporučení prospektivního snížení dávek u všech pacientů s CP-CML při nepřítomnosti nežádoucích příhod s cílem snížit riziko cévní okluze.

Bezpečnost

V klinickém hodnocení fáze 2 dosáhlo MCyR 87 pacientů s CP-CML při dávce 45 mg, po snížení dávky na 30 mg, většinou z důvodu nežádoucích příhod, dosáhlo MCyR 45 pacientů s CP-CML. Nežádoucí příhody v podobě cévní okluze se vyskytly u 44 z těchto 132 pacientů. K většině těchto příhod došlo při dávce, při níž pacient dosáhl MCyR; k menšímu počtu příhod došlo po snížení dávky.

Tabulka 9 První nežádoucí příhody v podobě cévní okluze u pacientů s CP-CML, kteří dosáhli MCyR při dávce 45 mg nebo 30 mg (výťah z dat ze dne 7. dubna 2014)

	Aktuální dávka při vzniku první nežádoucí příhody v podobě cévní okluze		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR dosaženo při 45 mg (N=87)	19	6	0
MCyR dosaženo při 30 mg (N=45)	1	13	5

Účinnost

Z klinického hodnocení fáze 2 jsou k dispozici předběžné údaje o udržování odpovědi (MCyR a MMR) pro všechny pacienty s CP-CML, jimž byla z libovolného důvodu snížena dávka. Tabulka 10 uvádí údaje pro pacienty, kteří dosáhli MCyR a MMR při dávce 45 mg; podobné údaje jsou k dispozici pro pacienty, kteří dosáhli MCyR a MMR při dávce 30 mg.

Většina pacientů, jimž byla snížena dávka, si udržela odpověď (MCyR a MMR) po celou aktuálně dostupnou dobu sledování. Většina pacientů, jimž byla nakonec snížena dávka na 15 mg, měla zpočátku po určitou dobu dávku sniženu na 30 mg. U části pacientů na základě individuálního posouzení přínosů a rizik nebyla dávka snížena vůbec.

Aby bylo možné vydat formální doporučení ohledně úprav dávek při nepřítomnosti nežádoucích příhod v rámci strategie minimalizace rizik, jsou potřebné další údaje o udržování odpovědi (viz body 4.2 a 4.4).

Tabulka 10 Udržování odpovědi u pacientů s CP-CML, kteří dosáhli MCyR nebo MMR při dávce 45 mg (výťah z dat ze dne 7. dubna 2014)

	MCyR dosaženo při 45 mg (N=87)		MMR dosaženo při 45 mg (N=63)	
	Počet pacientů	Udržování MCyR	Počet pacientů	Udržování MMR
Žádné snížení dávky	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
Pouze snížení dávky na 30 mg	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90 dní po snížení dávky na 30 mg	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180 dní po snížení dávky na 30 mg	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360 dní po snížení dávky na 30 mg	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
Jakékoli snížení dávky na 15 mg	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90 dní po snížení dávky na 15 mg	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180 dní po snížení dávky na 15 mg	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360 dní po snížení dávky na 15 mg	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Antileukemická aktivita přípravku Iclusig byla rovněž vyhodnocena ve studii fáze 1 se zvyšováním dávek, do které bylo zařazeno 65 pacientů s CML a Ph+ ALL; tato studie stále pokračuje. Ze 43 pacientů s CP-CML dosáhlo 31 pacientů s CP-CML MCyR při mediánu délky sledování 25,3 měsíce (rozsah: 1,7 až 38,4 měsíce). V době hlášení bylo 25 pacientů s CP-CML v MCyR (mediánu trvání MCyR ještě nebylo dosaženo).

Elektrofyzilogické vyšetření srdce

Potenciál přípravku Iclusig pro prodloužení intervalu QT byl vyhodnocen u 39 pacientů s leukemií, kteří jednou denně užívali 30 mg, 45 mg nebo 60 mg přípravku Iclusig. Bylo provedeno sériové trojnásobné vyšetření EKG ve výchozím okamžiku a v ustáleném stavu s cílem vyhodnotit účinek ponatinibu na intervaly QT. Ve studii nebyly zjištěny žádné klinicky významné změny průměrného intervalu QTc (tj. > 20 ms) oproti výchozí hodnotě. Navíc farmakokineticko-farmakodynamické modely ukazují na nepřítomnost vztahu mezi expozicí a účinkem při odhadované průměrné změně QTcF -6,4 ms (horní hranice intervalu spolehlivosti -0,9 ms) při C_{max} pro skupinu užívající 60 mg.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Iclusig u dětí s CML a Ph+ ALL ve věku od narození do 1 roku. Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Iclusig u pediatrických pacientů s CML a Ph+ ALL ve věku od 1 roku do méně než 18 let (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální koncentrace ponatinibu v plazmě jsou pozorovány přibližně za 4 hodiny po perorálním podání. V rozsahu klinicky významných dávek, které byly u pacientů hodnoceny (15 mg až 60 mg), vykazoval ponatinib nárůst C_{max} a AUC přímo úměrný dávce. Geometrický průměr (CV%) C_{max} a $AUC_{(0-\tau)}$ při expozicích dosahovaných v ustáleném stavu při dávce ponatinibu 45 mg denně byly

77 ng/ml (50 %) a 1296 ng•h/ml (48 %). Po jídle s vysokým nebo nízkým obsahem tuků se plazmatické expozice ponatinibu nelišily od podmínek nalačno (C_{max} a AUC). Přípravek Iclusig lze podávat s jídlem nebo bez jídla. Podávání přípravku Iclusig se silným inhibitorem sekrece žaludečních kyselin způsobilo mírný pokles C_{max} ponatinibu, zatímco $AUC_{0-\infty}$ bylo beze změn.

Distribuce

Ponatinib se ve velké míře (>99 %) *in vitro* váže na plazmatické proteiny a není ze svých vazebných míst vytěšňován při současném podávání ibuprofenu, nifedipinu, propranololu, kyseliny salicylové nebo warfarinu. Poměr koncentrací ponatinibu krev/plazma je 0,96. Při denních dávkách 45 mg je geometrický průměr (CV%) zdánlivých distribučních objemů v ustáleném stavu 1101 litrů (94 %), což nasvědčuje, že ponatinib je rozsáhle distribuován v extravaskulárním prostoru. Studie *in vitro* nasvědčují, že ponatinib buď není substrátem nebo je slabým substrátem P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP). Ponatinib není substrátem lidských polypeptidů transportujících organické anionty OATP1B1, OATP1B3 a transportéru organických kationtů OCT-1.

Biotransformace

Ponatinib je esterázami a/nebo amidázami metabolizován na neaktivní karboxylovou kyselinu a CYP3A4 na N-desmethylmetabolit, který je 4krát méně účinný než ponatinib. Karboxylová kyselina a N-desmethylmetabolit představují 58 % a 2 % hladin ponatinibu v oběhovém systému.

Při terapeutických koncentracích v séru ponatinib nezpůsobil *in vitro* inhibici OATP1B1 nebo OATP1B3, OCT1 či OCT2, transportérů organických aniontů OAT1 nebo OAT3, ani exportní pumpu žlučových solí (BSEP). Proto je nepravděpodobné, že by v důsledku ponatinibem zprostředkované inhibice substrátů těchto transportérů docházelo ke klinickým interakcím s léčivými přípravky. Podle studií *in vitro* je nepravděpodobné, že by v důsledku ponatinibem zprostředkované inhibice metabolismu substrátů enzymů CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A nebo CYP2D6 docházelo ke klinickým interakcím s léčivými přípravky.

Podle studie *in vitro* na lidských hepatocytech je také nepravděpodobné, že by v důsledku ponatinibem zprostředkované indukce metabolismu substrátů enzymů CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A docházelo ke klinickým interakcím s léčivými přípravky.

Eliminace

Po jedné a více 45 mg dávkách přípravku Iclusig byl konečný poločas eliminace ponatinibu 22 hodin a ustáleného stavu bylo v typickém případě dosaženo za 1 týden nepřetržitého podávání. Při dávkování jednou denně se plazmatické expozice ponatinibu mezi první dávkou a ustáleným stavem zvýšily přibližně 1,5krát. I když se plazmatické expozice ponatinibu při nepřetržitém podávání zvýšily na hladiny ustáleného stavu, analýza farmakokinetiky u jednotlivých populací předpokládá omezené zvýšení zdánlivé clearance po perorálním podání za první dva týdny nepřetržitého podávání, které není považováno za klinicky významné. Ponatinib je eliminován převážně stolicí. Po jedné perorální dávce ponatinibu značené [^{14}C] se objevilo přibližně 87 % dávky radioaktivity ve stolici a přibližně 5 % v moči. 24 % podané dávky ve stolici a <1 % podané dávky v moči připadalo na nezměněný ponatinib; zbytek dávky připadal na metabolity.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Iclusig nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Ačkoli vylučování ledvinami není hlavní cestou eliminace ponatinibu z organismu, nebyl dosud stanoven potenciál středně závažné až těžké poruchy funkce ledvin k ovlivnění eliminace játry (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Po podání jednorázové dávky 30 mg ponatinibu pacientům s mírným, středním nebo těžkým poškozením funkce jater a zdravým dobrovolníkům s normální jaterní funkcí bylo C_{max} u normálních a mírně poškozených funkcí jater podobné. Při středním nebo těžkém poškození bylo C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ nižší. Poločas eliminace byl delší u pacientů se všemi stupni jaterní insuficience, nikoli však klinicky významně odlišný od hodnot zdravých dobrovolníků.

Žádné velké rozdíly mezi osobami s normálními funkcemi jater a pacienty nebyly pozorovány ve farmakokinetice ponatinibu. Snížení počáteční dávky přípravku u pacientů s poškozením funkce jater není nutné (viz body 4.2 a 4.4).

Vnitřní faktory ovlivňující farmakokinetiku ponatinibu

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv pohlaví, věku, etnika a tělesné hmotnosti na farmakokinetiku ponatinibu. Integrovaná analýza farmakokinetiky u jednotlivých populací, provedená pro ponatinib, svědčí pro věk jako možný prediktor variability zdánlivé clearance perorálně podávaného ponatinibu (CL/F). Pohlaví, etnikum a tělesná hmotnost nebyly prediktory vysvětlujícími variabilitu farmakokinetiky ponatinibu mezi jednotlivými pacienty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Iclusig byl hodnocen ve farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, reprodukční toxicity a fototoxicity.

Ponatinib neměl genotoxické vlastnosti při hodnocení pomocí standardních systémů *in vitro* a *in vivo*.

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici po klinickém podání, a které mohou být důležité pro klinické použití, jsou popsány níže.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a makaků (*Macaca fascicularis*) byla pozorována deplece lymfoidních orgánů. Prokázalo se, že účinky byly po přerušení léčby reverzibilní.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů byly zaznamenány hyperplastické nebo hypoplastické změny chondrocytů v růstové ploténce.

U potkanů byly po chronickém podávání zjištěny ve žlázách předkožky a klitorisu zánětlivé změny, provázené zvýšením počtů neutrofilů, monocytů, eosinofilů a hladin fibrinogenu.

Ve studiích toxicity na makacích (*Macaca fascicularis*) byly pozorovány kožní změny ve formě krust, hyperkeratózy nebo erytému. Ve studiích toxicity na potkanech byla pozorována suchá kůže, olupující se v šupinách.

V jedné studii na potkanech byly u zvířat léčených dávkami 5 a 10 mg/kg ponatinibu pozorovány difúzní edém rohovky s infiltrací neutrofilů a hyperplastické změny epitelu čočky, které svědčily pro mírnou fototoxickou reakci.

U makaků (*Macaca fascicularis*) byly ve studii toxicity po podání jednorázové dávky 5 a 45 mg/kg a ve 4týdenní studii toxicity po opakovaném podávání při dávkách 1, 2,5 a 5 mg/kg u jednotlivých zvířat zaznamenány systolické srdeční šelesty bez makroskopických nebo mikroskopických korelátů. Klinický význam těchto nálezů není znám.

U makaků (*Macaca fascicularis*) byla ve 4týdenní studii toxicity po opakovaném podávání pozorována atrofie folikulů štítné žlázy, která byla většinou provázena snížením hladin T3 a tendencí ke zvýšeným hladinám TSH.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání na makacích (*Macaca fascicularis*) byly zaznamenány mikroskopické nálezy související s ponatinibem na vaječnicích (zvýšený výskyt atrezie folikulů) a varlatech (minimální degenerace zárodečných buněk) u zvířat léčených dávkou ponatinibu 5 mg/kg.

Ve farmakologických studiích bezpečnosti na potkanech ponatinib v dávkách 3, 10 a 30 mg/kg způsoboval zvýšenou produkci moči a exkreci elektrolytů a způsoboval snížené vyprazdňování žaludku.

U potkanů byla při dávkách toxických pro matku pozorována embryofetální toxicita v podobě postimplantačních ztrát, snížené hmotnosti plodů a vícečetných změn měkkých tkání a kostry.

Vícečetné změny měkkých tkání a kostry byly rovněž pozorovány při dávkách, které nejsou toxické pro matku.

U mláďat potkanů, kterým byla podávána dávka 3 mg/kg/den, byla pozorována mortalita související se zánětlivými účinky, a snížené přibývání na váze při dávkách 0,75, 1,5 a 3 mg/kg/den před odstavením (ukončením kojení) a časně po odstavení. Ponatinib neměl nepříznivé účinky na významné parametry vývoje ve studii toxicity u mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Mastek

Makrogol 4000

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lahvička obsahuje jednu uzavřenou nádobku s vysoušedlem typu molekulového síta. Nádobku ponechte v lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z polyethylenu o vysoké denzitě (HDPE) se šroubovacím bezpečnostním uzávěrem, obsahující 30 nebo 90 potahovaných tablet, spolu s jednou plastovou nádobkou naplněnou vysoušedlem typu molekulového síta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Likvidace:

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Zacházení:

Pacienty je nutno upozornit, aby nespolkli nádobku s vysoušedlem, která se nalézá v lahvičce.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/839/003
EU/1/13/839/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. července 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Haupt Pharma - AMAREG GmbH
Donaustauer Strasse 378
D-93055 Regensburg
Germany

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

Aktualizovaný RMP se předkládá do 24. listopadu 2014.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

V každém členském státě si držitel rozhodnutí o registraci nechá schválit národním kompetentním orgánem formát a obsah vzdělávacího programu, včetně sdělovacích prostředků, způsobů distribuce a jiných charakteristik.

Cílem vzdělávacího programu je poskytnout informace, které pomohou identifikovat pacienty způsobilé pro léčbu, porozumět, jak se ponatí bezpečně používá, rozumět rizikům pro pacienty a významným nežádoucím účinkům, pro které se doporučuje sledování a úprava dávkování.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde je přípravek ICLUSIG uveden

na trh, všichni lékaři, u nichž se předpokládá, že budou předepisovat přípravek ICLUSIG, obdrží vzdělávací materiál pro poskytovatele zdravotní péče.

Klíčové prvky vzdělávacího materiálu pro poskytovatele zdravotní péče:

- Důležitost posouzení rizik před zahájením léčby ponatinibem.
 - Dostupné údaje o vztahu mezi dávkou a rizikem nežádoucích příhod v podobě cévní okluze. Faktory, ke kterým je nutno přihlížet při zvažování snížení dávek u pacientů s CP-CML, kteří dosáhli velké cytogenetické odpovědi (MCyR) při nepřítomnosti nežádoucích příhod. Doporučení pečlivého sledování odpovědi po snížení dávky.
 - Doporučení zvážit ukončení podávání ponatinibu, pokud nebylo dosaženo kompletní hematologické odpovědi do 3 měsíců (90 dnů)
 - Informace o významných nežádoucích účincích, pro které se doporučuje sledování a/nebo úprava dávkování, jak je uvedeno v Souhrnu údajů o přípravku: pankreatitida, zvýšení hladin amylázy a lipázy, myelosuprese, abnormální hodnoty testů jaterních funkcí, krvácení, srdeční selhání/dysfunkce levé srdeční komory, nežádoucí příhody v podobě cévní okluze a hypertenze.
 - Pokyny k léčbě nežádoucích příhod vycházející ze sledování a úpravy dávek nebo ukončení léčby.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Pro stanovení optimální počáteční dávky přípravku Iclusig a charakterizaci bezpečnosti a účinnosti přípravku Iclusig po snížení dávky následujícím po dosažení velké cytogenetické odpovědi (MCyR) u pacientů s CP-CML držitel rozhodnutí o registraci provede studii dávkovacích rozmezí a předloží její výsledky.	Červen 2019

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA A ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Iclusig 15 mg potahované tablety
Ponatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponatinibum 15 mg (ve formě ponatinibi hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tablet
180 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vnější krabička:

Nepolykejte nádobku s vysoušedlem, která se nalézá v lahvičce.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/839/001 60 potahovaných tablet
EU/1/13/839/002 180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Krabička:
Iclusig 15 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA A ŠTÍTEK NA LAHVIČCE**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Iclusig 45 mg potahované tablety
Ponatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponatinibum 45 mg (ve formě ponatinibi hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet
90 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vnější krabička:
Nepolykejte nádobku s vysoušedlem, která se nalézá v lahvičce.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/839/003 30 potahovaných tablet
EU/1/13/839/004 90 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Krabička:
Iclusig 45 mg

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Iclusig 15 mg potahované tablety Iclusig 45 mg potahované tablety ponatinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Iclusig a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Iclusig užívat
3. Jak se přípravek Iclusig užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Iclusig uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Iclusig a k čemu se používá

Iclusig se **používá k léčbě** dospělých s níže vyjmenovanými typy **leukemie**, kteří již nemají další prospěch z léčby jinými přípravky, nebo u kterých se vyskytuje určitá genetická odlišnost, známá jako mutace T315I:

- chronická myeloidní leukemie (CML): rakovina krve, při které se vyskytuje příliš mnoho abnormálních bílých krvinek v krvi a v kostní dřeni (ve které se tvoří krevní elementy).
- akutní lymfoblastická leukemie s pozitivním Philadelphia chromozomem (Ph+ ALL): typ leukemie, při které se vyskytuje příliš mnoho nezralých bílých krvinek v krvi a v krvetvorné kostní dřeni. U tohoto typu leukemie se část DNA (genetický materiál) přestavěla do podoby abnormálního chromozomu, nazývaného chromozom Philadelphia.

Iclusig patří do skupiny léků nazývaných inhibitory tyrosinkinázy. U pacientů s CML a Ph+ ALL změna DNA spouští signál, který tělu řekne, aby vytvářelo abnormální bílé krvinky. Přípravek Iclusig tento signál blokuje, a tím zastavuje tvorbu těchto krvinek.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Iclusig užívat

Neužívejte přípravek Iclusig

- jestliže jste **alergický(á)** na ponatinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Iclusig se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte poruchu funkce jater nebo slinivky břišní nebo sníženou funkci ledvin. Váš lékař možná bude chtít provést další opatření.
- jestliže jste v minulosti nadměrně konzumoval(a) alkohol.
- jestliže jste v minulosti prodělal(a) srdeční infarkt nebo cévní mozkovou příhodu.
- jestliže jste v minulosti měl(a) krevní sraženiny v cévách.
- jestliže máte potíže se srdcem, včetně srdečního selhání, nepravidelného tepu a prodloužení QT intervalu.
- jestliže máte vysoký krevní tlak.
- jestliže jste v minulosti měl(a) problémy s krvácením.

Váš lékař:

- vyhodnotí funkci Vašeho srdce a stav Vašich tepen a žil.
- vyšetří Váš krevní obraz.
Během prvních 3 měsíců po zahájení léčby to bude opakovat každé 2 týdny. Poté se kontrola provádí jednou za měsíc nebo podle indikace lékaře.
- bude provádět kontrolní vyšetření bílkoviny v séru nazývané lipáza.
V prvních 2 měsících budou kontroly bílkoviny séra nazývané lipáza prováděny každé 2 týdny, později v pravidelných intervalech. Při zvýšení lipázy může být potřeba přerušit léčbu nebo snížit dávku.
- vyšetří jaterní testy
Testy jaterních funkcí budou prováděny v pravidelných intervalech podle indikace Vašeho lékaře.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem ve věku do 18 let, protože pro děti nejsou dostupné žádné údaje.

Další léčivé přípravky a přípravek Iclusig

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Následující léčivé přípravky se mohou vzájemně ovlivňovat s přípravkem Iclusig:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** léčivé přípravky užívané k léčbě plísnových infekcí
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir:** léčivé přípravky užívané k léčbě infekce HIV
- **klarithromycin, telithromycin, troleandomycin:** léčivé přípravky užívané k léčbě bakteriálních infekcí
- **nefazodon:** léčivý přípravek užívaný k léčbě deprese
- **třezalka tečkovaná:** bylinný přípravek používaný k léčbě deprese
- **karbamazepin:** léčivý přípravek užívaný k léčbě epilepsie, stavů euforie/deprese a určitých bolestivých stavů
- **fenobarbital, fenytoin:** léčivé přípravky užívané k léčbě epilepsie
- **rifabutin, rifampicin:** léčivé přípravky užívané k léčbě tuberkulózy nebo určitých dalších infekcí
- **digoxin:** léčivý přípravek užívaný k léčbě srdeční slabosti
- **dabigatran:** léčivý přípravek užívaný k prevenci tvorby krevních sraženin
- **kolchicin:** léčivý přípravek užívaný k léčbě záchvatů dny
- **pravastatin, rosuvastatin:** léčivé přípravky užívané ke snížení zvýšených hladin cholesterolu
- **methotrexát:** léčivý přípravek užívaný k léčbě těžkých zánětů kloubů (revmatoidní artritidy), rakoviny a kožního onemocnění lupénky
- **sulfasalazin:** léčivý přípravek užívaný k léčbě těžkých zánětů střeva a revmatických zánětů kloubů

Přípravek Iclusig s jídlem a pitím

Vyhýbejte se výrobkům z grapefruitu, jako je například grapefruitová šťáva.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Doporučení antikoncepce pro muže a ženy**
Ženy v plodném věku léčené přípravkem Iclusig nemají otěhotnět. **Mužům** léčeným přípravkem Iclusig se doporučuje nepočít dítě během léčby. Během léčby je nutné používat účinnou antikoncepci.
Přípravek Iclusig užívejte v těhotenství **pouze tehdy, jestliže Vám lékař řekne, že je to absolutně nezbytné**, protože způsobuje potenciální riziko pro nenarozené dítě.
- **Kojení**
Během léčby přípravkem Iclusig přerušete kojení. Není známo, zda se Iclusig vylučuje do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů zachovávejte obzvláštní opatrnost, protože u pacientů užívajících přípravek Iclusig se mohou vyskytovat poruchy zraku, závratě, ospalost a únava.

Iclusig obsahuje laktosu.

Pokud Vám lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí mléčného cukru (laktosy), poraďte se před užitím tohoto léku se svým lékařem.

3. Jak se přípravek Iclusig užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčbu přípravkem Iclusig musí předepisovat lékař se zkušenostmi s léčbou leukemie.

Iclusig je k dispozici jako:

- 45 mg potahované tablety pro doporučenou dávku
- 15 mg potahované tablety pro úpravu dávkování

Doporučená počáteční dávka přípravku je jedna 45 mg potahovaná tableta jednou denně.

Váš lékař může snížit dávku, kterou užíváte, nebo Vám říci, abyste dočasně přestal(a) užívat Iclusig, jestliže:

- máte snížený počet bílých krvinek nazývaných neutrofily
- máte snížený počet krevních destiček
- máte závažné nežádoucí účinky nepostihující krev, jako je
 - zánět slinivky břišní
 - zvýšené hladiny bílkovin nazývaných lipáza nebo amyláza v séru
- se u Vás vyskytnou potíže se srdcem nebo cévami

Po vymizení nebo zvládnutí nežádoucích účinků může být obnoveno užívání stejné nebo snížené dávky přípravku Iclusig. Váš lékař může v pravidelných intervalech hodnotit Vaši odpověď na léčbu.

Způsob podání

Tablety polykejte celé a zapíjejte sklenicí vody. Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety nedrťte ani nerozpouštějte.

Nepolykejte nádobku s vysoušedlem, která se nalézá v lahvičce.

Délka užívání

Vždy užívejte Iclusig denně po celou dobu, na kterou Vám je předepsán. Léčba je dlouhodobá.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Iclusig, než jste měl(a)

Pokud se to stane, ihned informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Iclusig

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Další dávku užíjte v obvyklou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat Iclusig

Bez souhlasu Vašeho lékaře nepřestávejte Iclusig užívat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U pacientů ve věku 65 let a starších je vyšší pravděpodobnost, že se u nich vyskytnou nežádoucí účinky.

Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků.

Při abnormálních výsledcích krevních testů je nutné ihned kontaktovat lékaře.

Závažné nežádoucí účinky (časté: postihují 1 až 10 pacientů ze 100):

- zánět slinivky břišní. Jestliže se u Vás vyskytne zánět slinivky břišní, ihned to sdělte svému lékaři. Příznaky zahrnují silnou bolest žaludku a zad.
- horečka, často s jinými známkami infekce, způsobená sníženým počtem bílých krvinek
- srdeční záchvat (infarkt)
- změny hladin v krvi:
 - snížený počet červených krvinek (mezi příznaky patří: slabost, závratě, únava)
 - snížený počet krevních destiček (mezi příznaky patří: zvýšený sklon ke krvácení nebo vzniku podlitin)
 - snížený počet bílých krvinek nazývaných neutrofily (mezi příznaky patří: zvýšený sklon k infekcím)
 - zvýšená hladina bílkoviny nazývané lipáza v séru
- porucha srdečního rytmu, abnormální pulz
- srdeční selhání (mezi příznaky patří: slabost, únava, otoky nohou)
- potíže s dýcháním
- průjem

- krevní sraženina v hluboké žíle, náhlé ucpání žíly, krevní sraženina v plicní cévě (mezi příznaky patří: návaly horka, zčervenání, zarudlý obličej, potíže s dýcháním)
- cévní mozková příhoda (mezi příznaky patří: potíže s mluvením nebo s pohybem, ospalost, migréna, abnormální pocity)
- potíže s krevním oběhem (mezi příznaky patří: bolest rukou nebo nohou, chlad v okrajových částech končetin)
- zvýšený sklon ke krvácení nebo vzniku podlitin

Jiné možné nežádoucí účinky, které se mohou vyskytovat s následující četností, jsou tyto:

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují více než 1 pacienta z 10):

- infekce horních cest dýchacích
- snížení chuti k jídlu
- nespavost
- bolest hlavy, závratě
- vysoký krevní tlak
- kašel
- průjem, zvracení, zácpa, pocit na zvracení
- zvýšení krevních hladin několika jaterních enzymů nazývaných:
 - alaninaminotransferáza
 - aspartátaminotransferáza
- vyrážka, suchá kůže
- bolest v kostech, kloubech, zádech, rukou nebo nohou, svalové křeče
- únava, nahromadění tekutiny v rukách a/nebo nohách, horečka, bolest

Časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 pacientů ze 100):

- infekce plic, krevní infekce, zánět vlasových váčků
- zadržování tekutin v těle
- dehydratace (nedostatek vody v organismu)
- nízké hladiny vápníku, fosfátů nebo draslíku v krvi
- zvýšené hladiny krevního cukru nebo kyseliny močové v krvi, vysoké hladiny tuků nazývaných triglyceridy v krvi
- úbytek tělesné hmotnosti
- malá cévní mozková příhoda, mozkový infarkt
- nervové poruchy horních a/nebo dolních končetin (často způsobující necitlivost a bolest v rukou a chodidlech)
- netečnost, migréna
- zvýšená nebo snížená citlivost na dotek nebo pocit doteku, abnormální pocity jako je bodání, brnění a svědění
- rozmazané vidění, suché oko
- tkáňové otoky víček nebo kolem očí, způsobené nadbytkem tekutin
- nepříjemný tlak, pocit plnosti, svírání nebo bolest uprostřed hrudníku (angina pectoris)
- bušení srdce
- bolest v jedné nebo obou dolních končetinách při chůzi nebo cvičení, která odezní po několika minutách odpočinku
- návaly horka, zčervenání
- tekutina v hrudníku (může způsobit potíže s dýcháním), krvácení z nosu, potíže s hlasem, plicní hypertenze
- zvýšené krevní hladiny jaterních a pankreatických enzymů:
 - amylázy
 - alkalická fosfatáza
 - gamaglutamyltransferáza
- pálení žáhy způsobené vrácením (refluxem) žaludečních šťáv, zánět v ústech, otok břicha nebo břišní potíže nebo potíže s trávením, sucho v ústech
- zvýšená krevní hladina bilirubinu (žlutá látka vznikající rozkladem krevního barviva)
- bolest svalů, kosterního systému, šíje nebo na hrudi

- kožní vyrážka, svědění, olupování kůže, zarudnutí, tvorba modřin, bolest kůže, vypadávání vlasů
- otok tkání v obličeji způsobený nadbytkem tekutin
- noční pocení, zvýšené pocení
- bolest na hrudi jiného než srdečního původu
- neschopnost dosáhnout erekce nebo udržet ji
- zimnice, onemocnění podobné chřipce

Méně časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000):

- metabolické poruchy způsobené produkty rozpadu usmrcovaných nádorových buněk
- zúžení tepen v mozku
- ucpání očních cév, porucha zraku
- srdeční potíže, potíže s cévami srdečního svalu, bolest na levé straně hrudníku, porucha funkce levé srdeční komory
- zúžení krevních cév, špatný krevní oběh
- problémy s krevním oběhem ve slezině
- krvácení do žaludku (mezi příznaky patří: bolest žaludku, zvracení krve)
- poškození jater, žloutenka (mezi příznaky patří: zežloutnutí kůže a očí)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Iclusig uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku na lahvičce a krabičce za Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lahvička obsahuje jednu uzavřenou plastovou nádobku s vysoušedlem typu molekulového síta. Nádobku ponechte v lahvičce. Nádobku s vysoušedlem nepolykejte.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Iclusig obsahuje

- Léčivou látkou je ponatinibum.
Jedna 15 mg potahovaná tableta obsahuje ponatinibum 15 mg (ve formě ponatinibi hydrochloridum).
Jedna 45 mg potahovaná tableta obsahuje ponatinibum 45 mg (ve formě ponatinibi hydrochloridum).
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu
- bezvodý koloidní oxid křemičitý, magnesium-stearát, mastek, makrogol 4000, polyvinylalkohol a oxid titaničitý (E171).

Jak Iclusig vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Iclusig potahované tablety jsou bílé kulaté tablety, zaoblené na horní a dolní straně. Iclusig 15 mg potahované tablety mají průměr přibližně 6 mm, s textem „A5“ na jedné straně. Iclusig 45 mg potahované tablety mají průměr přibližně 9 mm, s textem „AP4“ na jedné straně.

Přípravek Iclusig je dostupný v plastových lahvičkách, z nichž každá obsahuje jednu uzavřenou nádobku s vysoušedlem typu molekulového síta. Lahvičky jsou zabaleny v krabici. Lahvičky přípravku Iclusig 15 mg obsahují 60 nebo 180 potahovaných tablet. Lahvičky přípravku Iclusig 45 mg obsahují 30 nebo 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Velká Británie

Výrobce

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Str. 378
93055 Regensburg, Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>