

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Iclusig 15 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg ponatinibu (vo forme hydrochloridu).

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biela, bikonvexná, okrúhla filmom obalená tableta s priemerom približne 6 mm, s "A5" vytlačeným na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Iclusig je indikovaný pre dospelých pacientov s

- chronickou fázou, akcelerovanou fázou alebo blastovou fázou chronickej myeloidnej leukémie (CML), ktorí sú rezistentní na dasatinib alebo nilotinib, netolerujú dasatinib alebo nilotinib a pre ktorých následná liečba imatinibom nie je klinicky vhodná, alebo ktorí majú mutáciu T315I
- akútnou lymfoblastickou leukémiou s pozitívnym chromozómom Filadelfia (Ph+ ALL), ktorí sú rezistentní na dasatinib, netolerujú dasatinib a pre ktorých následná liečba imatinibom nie je klinicky vhodná, alebo ktorí majú mutáciu T315I.

Pozri časť 4.2 o zhodnotení kardiovaskulárneho stavu pred začatím liečby a časť 4.4 o situáciách, kedy môže byť zvažovaná alternatívna liečba.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapia musí byť iniciovaná lekárom skúseným v oblasti diagnózy a liečby pacientov s leukémiou. Ak je to klinicky indikované, počas liečby sa môže použiť hematologická podpora, ako je transfúzia doštičiek a hematopoetické rastové faktory.

Pred začatím liečby ponatinibom sa má zhodnotiť kardiovaskulárny stav pacienta vrátane anamnézy a fyzického vyšetrenia a kardiovaskulárne rizikové faktory musia byť aktívne kontrolované. Je potrebné pokračovať v monitorovaní kardiovaskulárneho stavu pacienta a lekárska a podporná liečba v súvislosti s podmienkami prispievajúcimi ku kardiovaskulárnemu riziku, sa má počas liečenia ponatinibom optimalizovať.

### Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka je 45 mg ponatinibu jedenkrát denne. Na účely štandardnej dávky 45 mg raz denne je k dispozícii filmom obalená tableta s obsahom 45 mg. V liečbe sa má pokračovať, kým pacient nevykazuje progresiu ochorenia alebo neakceptovateľnú toxicitu.

Pacienti majú byť monitorovaní v súvislosti s odpoveďou podľa štandardných klinických usmernení.

Zvážte prerušenie podávania ponatinibu, ak sa do 3 mesiacov (90 dní) neobjavila úplná hematologická odpoveď.

Riziko vaskulárnych okluzívnych udalostí pravdepodobne súvisí s dávkou. Neexistujú postačujúce dostupné údaje na vytvorenie formálnych odporúčaní týkajúcich sa zníženia dávky (pri absencii nežiaducej udalosti) u CML pacientov s chronickou fázou (CP), ktorí dosiahli veľkú cytogenetickú odpoveď. Ak sa zvažuje zníženie dávky, pri individuálnom posúdení pomeru prínosu a rizika sa majú zohľadniť nasledujúce faktory: kardiovaskulárne riziko, vedľajšie účinky liečby ponatinibom, čas cytogenetickej odpovede a úroveň transkriptov BCR-ABL (pozri časti 4.4 a 5.1). Ak sa pristúpi k zníženiu dávky, odporúča sa pozorné monitorovanie odpovede.

### Zvládanie toxicity:

Úpravy dávky alebo prerušenie dávkovania sa majú zvážiť za účelom zvládnutia hematologickej a nehematologickej toxicity. V prípade závažných nežiaducich reakcií sa má liečba ukončiť.

U pacientov, u ktorých nežiaduce reakcie pominuli alebo sa zmiernila ich závažnosť, sa môže Iclusig znova používať, a ak je to klinicky vhodné, môže sa zvážiť zvýšenie dávky na pôvodnú dennú dávku používanú pred výskytom nežiaducej reakcie.

Pre dávku 30 mg alebo 15 mg jedenkrát denne sú k dispozícii 15 mg filmom obalené tablety.

### *Myelosupresia*

Úpravy dávky pre prípad neutropénie ( $ANC^* < 1,0 \times 10^9/L$ ) a trombocytopénie (doštičky  $< 50 \times 10^9/L$ ), ktoré nesúvisia s leukémiou sú zhrnuté v tabuľke 1.

**Tabuľka 1 Úpravy dávky pri myelosupresii**

ANC* $< 1,0 \times 10^9/L$ alebo doštičky $< 50 \times 10^9/L$	Výskyt po prvý krát: <ul style="list-style-type: none"><li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho so začiatkovou dávkou 45 mg po návrate hodnôt na <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/L</math> a doštičky <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
	Výskyt po druhý krát: <ul style="list-style-type: none"><li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho s dávkou 30 mg po návrate hodnôt na <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/L</math> a doštičky <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
	Výskyt po tretí krát: <ul style="list-style-type: none"><li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho s dávkou 15 mg po návrate hodnôt na <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/L</math> a doštičky <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
*ANC = absolútny počet neutrofilov (ANC, absolute neutrophil count)	

### *Vaskulárna oklúzia*

U pacientov s podozrením na tvorbu arteriálnych alebo venózných okluzívnych príhod sa má podanie Iclusigu okamžite prerušiť. Hodnotenie prospechu oproti riziku má byť smerodajné pre rozhodnutie pri opakovanom začatí liečby Iclusigom (pozri časti 4.4 a 4.8) po skončení príhody.

Hypertenzia môže prispieť k riziku arteriálnych trombotických príhod. Liečba Iclusigom sa má dočasne prerušiť, ak nie je možné hypertenziu kontrolovať pomocou liekov.

### *Pankreatitída*

Odporúčaná úprava dávky pri nežiaducich reakciách súvisiacich s pankreasom sú zhrnuté v tabuľke 2.

**Tabuľka 2 Úpravy dávky pri pankreatitíde a zvýšenej hladine lipázy/amylázy**

Pankreatitída 2. stupňa a/alebo asymptomatické zvýšenie hladiny lipázy/amylázy	Pokračujte v podávaní Iclusigu s rovnakou dávkou
Len asymptomatické zvýšenie hladiny lipázy/amylázy 3. alebo 4. stupňa (> 2,0 x IULN*)	Výskyt pri dávke 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho s dávkou 30 mg po návrate na <math>\leq</math> stupeň 1 (&lt; 1,5 x IULN)</li> </ul> Opätovný výskyt pri 30 mg dávke: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho s dávkou 15 mg po návrate na <math>\leq</math> stupeň 1 (&lt; 1,5 x IULN)</li> </ul> Opätovný výskyt pri 15 mg dávke: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvážte zastavenie podávania Iclusigu</li> </ul>
Pankreatitída 3. stupňa	Výskyt pri 45 mg dávke: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho s dávkou 30 mg po návrate na &lt; stupeň 2</li> </ul> Opätovný výskyt pri 30 mg dávke: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho s dávkou 15 mg po návrate na &lt; stupeň 2</li> </ul> Opätovný výskyt pri 15 mg dávke: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvážte zastavenie podávania Iclusigu</li> </ul>
Pankreatitída 4. stupňa	Zastavte podávanie Iclusigu
*IULN = horný limit normálnej hodnoty v danej inštitúcii (IULN, institution upper limit of normal)	

#### *Starší pacienti*

Zo 449 pacientov v klinickej štúdií s Iclusigom bolo 155 (35%) vo veku  $\geq$  65 rokov. V porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov, u starších pacientov sú vedľajšie účinky pravdepodobnejšie.

#### *Poškodenie funkcie pečene*

Pacienti s poškodením funkcie pečene môžu dostať odporúčanú začiatocnú dávku. Odporúča sa opatrnosť pri podávaní Iclusigu pacientom so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 5.2).

#### *Poškodenie funkcie obličiek*

Vylučovanie obličkami nie je hlavnou cestou eliminácie ponatinibu. Iclusig nebol skúšaný u pacientov s poškodením funkcie obličiek. U pacientov s odhadovaným klírensom kreatinínu  $\geq$  50 ml/min by malo byť podávanie Iclusigu bezpečné bez úpravy dávky. Odporúča sa opatrnosť pri podávaní Iclusigu pacientom s odhadovaným klírensom kreatinínu < 50 ml/min, alebo s terminálnym poškodením funkcie obličiek.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Iclusigu u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

#### *Spôsob podávania*

Tablety sa musia prehltnúť v celosti. Pacienti nesmú tablety drviť alebo ich rozpustiť. Tabletú možno užiť s jedlom alebo bez jedla.

Pacienti majú byť upozornení, aby neprehltali nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Dôležité nežiaduce reakcie

#### *Myelosupresia*

Iclusig sa spája so závažnou (podľa bežných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre výskum rakoviny, stupeň 3 alebo 4) trombocytopéniou, neutropéniou alebo anémiou. Frekvencia výskytu týchto príhod je vyššia u pacientov s akcelerovanou fázou CML (AP-CML) alebo blastovou fázou CML (BP-CML)/Ph+ ALL ako u pacientov s chronickou fázou CML (CP-CML). Vyšetrenie úplného krvného obrazu sa má vykonať každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov a potom raz za mesiac alebo ako je klinicky indikované. Myelosupresia bola všeobecne reverzibilná a zvyčajne zvládnutá dočasným prerušením podávania Iclusigu alebo znížením jeho dávky (pozri časť 4.2).

#### *Vaskulárna oklúzia*

Arteriálne a venózne trombózy a oklúzie vrátane fatálneho myokardiálneho infarktu, mŕtvice, stenózy hlavných arterií mozgu, závažných periférnych vaskulárnych ochorení, a potreba okamžitých revaskularizačných procedúr sa objavili u pacientov liečených Iclusigom. Tieto príhody sa objavili u pacientov s a bez kardiovaskulárnych rizikových faktorov, vrátane pacientov vo veku 50 rokov alebo mladších. Vaskulárne oklúzne nežiaduce účinky sa vyskytli častejšie s rastúcim vekom a u pacientov s predchádzajúcou históriou ischémie, hypertenzie, diabetu alebo hyperlipidémie.

Riziko vaskulárnych oklúzivných udalostí pravdepodobne súvisí s dávkou (pozri časti 4.2 a 5.1).

V rámci skúšania fázy 2 sa arteriálne a venózne oklúzivné nežiaduce reakcie vyskytli u 23 % pacientov (frekvencie v dôsledku liečby). Niektorí pacienti zažili viac ako 1 typ udalosti. Arteriálne kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne oklúzivné nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa v tomto poradí vyskytli u 9,6 %, 7,3 % a 6,9 % pacientov liečených Iclusigom. Venózne oklúzivné reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 5,0 % pacientov.

V rámci skúšania fázy 2 sa závažné arteriálne a venózne oklúzivné nežiaduce reakcie vyskytli u 18 % pacientov (frekvencie v dôsledku liečby). Závažné arteriálne kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne oklúzivné nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa v tomto poradí vyskytli u 6,7 %, 5,6 % a 5,1 % pacientov liečených Iclusigom. Závažné venózne oklúzivné reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 4,5 % pacientov (pozri časť 4.8).

Iclusig sa nemá používať u pacientov s anamnézou myokardiálneho infarktu, predchádzajúcej revaskularizácie alebo mŕtvice, okrem prípadov, kde potenciálny prospech liečby preváži potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 4.8). U týchto pacientov sa majú pred začatím liečby ponatinibom zvážiť aj alternatívne možnosti liečby.

Pred začatím liečby ponatinibom sa má zhodnotiť kardiovaskulárny stav pacienta vrátane anamnézy a fyzického vyšetrenia a kardiovaskulárne rizikové faktory musia byť aktívne kontrolované. Má sa pokračovať v kontrole kardiovaskulárneho stavu pacienta a medikamentóznou a podpornú liečbu v súvislosti s podmienkami prispievajúcimi ku kardiovaskulárnemu riziku je potrebné upraviť počas terapie ponatinibom.

Má sa vykonať monitorovanie dôkazu tromboembolizmu a vaskulárnej oklúzie. Podanie Iclusigu sa má prerušiť hneď ako sa objaví vaskulárna oklúzia. Posúdenie pomeru prospech-riziko má byť rozhodujúce pre rozhodnutie opätovnej iniciácie liečby Iclusigom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hypertenzia môže prispievať k riziku výskytu arteriálnych thrombotických príhod. Počas liečby Iclusigom sa má pri každej návšteve odborného lekára monitorovať a regulovať krvný tlak. Hypertenzia sa má liečiť tak, aby krvný tlak dosiahol normálne hodnoty. Liečba Iclusigom sa má dočasne prerušiť, ak nie je možné hypertenziu kontrolovať pomocou liekov (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených Iclusigom sa objavila hypertenzia v dôsledku liečby. Pacienti si môžu vyžadovať rýchly klinický zákrok z dôvodu hypertenzie spojenej so zmätenosťou, bolesťou hlavy, bolesťou v hrudníku alebo skrátením dychu.

#### *Kongestívne zlyhanie srdca*

U pacientov liečených Iclusigom sa vyskytlo smrteľné a závažné zlyhanie srdca alebo dysfunkcia ľavej komory vrátane udalostí súvisiacich s predchádzajúcimi vaskulárnymi okluzívnymi udalosťami. Monitorujte pacientov v súvislosti so znakmi alebo príznakmi poukazujúcimi na zlyhanie srdca a liečte ich tak, ako je klinicky indikované, vrátane prerušenia podávania Iclusigu. Zváženie ukončenia liečby ponatinibom u pacientov so závažným zlyhaním srdca (pozri časti 4.2 a 4.8).

#### *Pankreatitída a sérová lipáza*

Iclusig sa spája s pankreatitídou. Frekvencia výskytu pankreatitídy je vyššia počas prvých 2 mesiacov liečby. Skontrolujte hladiny sérovej lipázy každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov a potom v pravidelných intervaloch. Je možné, že bude potrebné podanie prerušiť alebo dávku znížiť. Ak sú zvýšené hladiny lipázy sprevádzané abdominálnymi symptómami, podávanie Iclusigu by sa malo prerušiť a pacient by mal byť vyšetrený na pankreatitídu (pozri časť 4.2). Opatrnosť sa odporúča u pacientov s anamnézou pankreatitídy alebo užívania nadmerného množstva alkoholu. Pacienti so závažnou alebo veľmi závažnou hypertriglyceridémiou by mali dostať primeranú starostlivosť, aby sa znížilo riziko pankreatitídy.

#### *Anomálna funkcia pečene*

Iclusig môže viesť k zvýšeniu hladín ALT, AST, bilirubínu a alkalickej fosfatázy. Vyšetrenia funkcie pečene sa majú vykonať pred začiatkom liečby a monitorovať pravidelne tak, ako je klinicky indikované.

#### *Krvácanie*

U pacientov liečených Iclusigom sa objavili závažné krvácajúce udalosti a krvácania, vrátane úmrtí. Incidencia závažných krvácajúcich udalostí bola vyššia u pacientov s AP-CML, BP-CML a Ph+ ALL. Najčastejšie hlásenými závažnými krvácajúcimi udalosťami bolo krvácanie do mozgu a gastrointestinálne krvácanie. Väčšina krvácajúcich udalostí, ale nie všetky, sa vyskytli u pacientov s 3 alebo 4 stupňom trombocytopenie. Ukončenie podávania Iclusigu v prípade závažného alebo ťažkého krvácania a posúdenie.

#### Liekové interakcie

Pri súbežnom používaní Iclusigu so strednými a silnými inhibítormi CYP3A a strednými a silnými indukčnými CYP3A sa musí postupovať opatrne (pozri časť 4.5).

K súčasnému používaniu ponatinibu s antikoagulatmi sa má pristupovať opatrne u pacientov, ktorí môžu byť vystavení riziku krvácajúcich udalostí (pozri „Myelosupresia“ a „Krvácanie“). Neboli vykonané formálne štúdie týkajúce sa používania ponatinibu s antikoagulanciami.

#### Predĺžený interval QT

Potenciál Iclusigu predĺžiť interval QT sa hodnotil u 39 pacientov s leukémiou a nepozorovalo sa žiadne klinicky významné predĺženie intervalu QT (pozri časť 5.1). Dôkladná QT štúdia však nebola vykonaná, preto nemožno klinicky významný efekt na QT vylúčiť.

#### Osobitné populácie

##### *Poškodenie funkcie pečene*

Pacienti s poškodením funkcie pečene môžu dostať odporúčanú začiatočnú dávku. Odporúča sa opatrnosť pri podávaní Iclusigu pacientom so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 5.2).

### *Poškodenie funkcie obličiek*

Pri podaní Iclusigu pacientom s odhadovaným klírensom kreatinínu < 50 ml/min, alebo s terminálnym poškodením funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.2).

### Laktóza

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, s nedostatkom laktázy alebo s narušenou absorpciou glukózy-galaktózy nesmú tento liek užívať.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Látky, ktoré môžu zvyšovať sérové koncentrácie ponatinibu

#### *Inhibítory enzýmov CYP3A*

Ponatinib je metabolizovaný enzýmami CYP3A4.

Súbežné podanie jednej perorálnej dávky Iclusigu s obsahom 15 mg počas užívania ketokonazolu (400 mg), ktorý je silný inhibítor CYP3A, viedlo k miernemu zvýšeniu systemickej expozície ponatinibu. Hodnota  $AUC_{0-\infty}$  ponatinibu bola o 78% vyššia a hodnota  $C_{max}$  ponatinibu o 47% vyššia, ako v prípade samostatného podania ponatinibu.

Má sa postupovať opatrne a zväziť zníženie začiatkovej dávky Iclusigu na 30 mg pri súbežnom používaní silných inhibítorov CYP3A, ako sú klaritromycín, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín, troleandomycín, vorikonazol a grapefruitový džús.

### Látky, ktoré môžu znižovať sérové koncentrácie ponatinibu

#### *Induktory enzýmov CYP3A*

Súbežné podávanie jednej 45 mg dávky Iclusigu 19 zdravým dobrovoľníkom počas liečby rifampicínom (600 mg denne), ktorý je silný induktor CYP3A, znížilo v porovnaní s podaním samotného ponatinibu hodnotu  $AUC_{0-\infty}$  ponatinibu o 62% a  $C_{max}$  o 42%.

Súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4, ako sú karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutin, rifampicin a ľubovník bodkovaný, s ponatinibom sa má predísť. Majú sa zväziť alternatívne spôsoby liečby namiesto CYP3A4 induktorov, okrem prípadov, kde prospech liečby preváži nad možným rizikom zníženej expozície ponatinibu.

### Látky, ktorých sérové koncentrácie môžu ponatinib zmeniť

#### *Substráty transportérov*

*In vitro* je ponatinib inhibítorom P-gp a BCRP. Preto môže mať ponatinib potenciál zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne podávaných substrátov P-gp (napr. digoxín, dabigatran, kolchicín, pravastatín) alebo BCRP (napr. metotrexát, rosuvastatín, sulfasalazín) a môže zvyšovať ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Pri podaní ponatinibu s týmito liekmi sa odporúča dôkladné klinické sledovanie.

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku liečené Iclusigom by mali byť poučené, aby neotehotneli a muži liečení Iclusigom by mali byť poučení, aby počas liečby nespodili dieťa. Počas liečby by sa mala používať účinná metóda antikoncepcie. Nie je známe, či ponatinib ovplyvňuje účinnosť systémovej hormonálnej antikoncepcie. Má sa použiť alternatívna alebo dodatočná forma antikoncepcie.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Iclusigu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Iclusig sa má používať počas gravidity len ak je to úplne nevyhnutné. Ak sa použije počas gravidity, pacientka musí byť informovaná o potenciálnych rizikách pre plod.

### Laktácia

Nie je známe, či sa Iclusig vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje nemôžu vylúčiť potenciál vylučovania Iclusigu do ľudského mlieka. Laktácia má byť počas liečby Iclusigom ukončená.

### Fertilita

Účinok Iclusigu na mužskú a ženskú fertilitu nie je známy.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Iclusig má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. S Iclusigom sú spojené nežiaduce reakcie ako letargia, závraty a rozmazané videnie. Preto sa pri vedení vozidiel a obsluhu strojov odporúča opatrnosť.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Prehľad bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti boli identifikované v nezaslepenom, medzinárodnom multicentrickom skúšaní s jedným ramenom so 449 CML a Ph+ ALL pacientmi, ktorí boli rezistentní alebo netolerovali predchádzajúcu TKI liečbu vrátane tých s BCR-ABL T315I mutáciou. Všetci pacienti dostávali 45 mg Iclusigu jedenkrát denne. Úpravy dávky na 30 mg jedenkrát denne alebo 15 mg denne boli dovoľené za účelom zvládnutia liečbou spôsobenej toxicity. Počas hlásenia všetci aktuálni pacienti boli následne sledovaní minimálne 27 mesiacov. Stredná hodnota trvania liečby Iclusigom bola 866 dní u CP-CML pacientov, 590 dní u AP-CML pacientov a 86 dní u BP-CML/Ph+ ALL pacientov. Stredná hodnota intenzity dávky bola 36 mg, alebo 80 % očakávanej dávky 45 mg.

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami >1 % (frekvencie v dôsledku liečby) boli pankreatitída (5,6 %), pyrexia (4,2%), bolesti brucha (4,0 %), infarkt myokardu (3,6 %), fibrilácia siení (3,3 %), anémia (3,3 %), znížený počet krvných doštičiek (3,1 %), febrilná neutropénia (2,9 %), zlyhanie srdca (2,0 %), zvýšená hladina lipázy (1,8 %), dyspnoe (1,6 %), hnačka (1,6 %), znížený počet neutrofilov (1,3 %), pancytopenia (1,3 %) a perikardiálny výpotok (1,3 %).

Závažné arteriálne kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne okluzívne nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa v tomto poradí vyskytli u 6,7 %, 5,6 % a 5,1 % pacientov liečených Iclusigom. Závažné venózne okluzívne reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 4,5 % pacientov.

Celkovo boli najčastejšími nežiaducimi reakciami ( $\geq 20$  %) znížený počet krvných doštičiek, vyrážky, suchá koža a abdominálna bolesť.

Arteriálne kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne okluzívne nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa v tomto poradí vyskytli u 9,6 %, 7,3 % a 6,9 % pacientov liečených Iclusigom. Venózne okluzívne reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 5,0 % pacientov. Celkovo sa arteriálne a venózne okluzívne nežiaduce reakcie vyskytli u 23 % pacientov liečených Iclusigom zo skúšania fázy 2, pričom závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 18 % pacientov. Niektorí pacienti zažili viac ako jeden typ udalosti.

Frekvencie výskytu nežiaducich príhod súvisiacich s liečbou a vedúcich k jej prerušeniu boli 14 % u CP-CML, 7 % u AP-CML a 4 % u BP-CML/Ph+ ALL pacientov.



### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u CML a Ph+ ALL pacientov sú uvedené v tabuľke 3. Kategórie frekvencií sú veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie pozorované u CML a Ph+ ALL pacientov – frekvencia hlásená podľa incidencie udalostí v dôsledku liečby**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	infekcie horných dýchacích ciest
	Časté	zápal pľúc, sepsa, folikulitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	anémia, znížený počet krvných doštičiek, znížený počet neutrofilov
	Časté	pancytopenia, febrilná neutropénia, znížený počet bielych krviniek
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	znížená chuť do jedla
	Časté	dehydratácia, zadržiavanie tekutín, hypokalciémia, hyperglykémia, hyperurikémia, hypofosfatémia, hypertriglyceridémia, hypokaliémia, znížená hmotnosť
	Menej časté	syndróm rozpadu nádoru
Psychické poruchy	Veľmi časté	insomnia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy, závraty
	Časté	cerebrovaskulárna príhoda, mozgový infarkt, periférna neuropatia, letargia, migréna, hyperestézia, hypoestézia, parestézia, tranzitórny ischemický atak
	Menej časté	stenóza cerebrálnej artérie
Poruchy oka	Časté	rozmazané videnie, suché oči, periorbitálny edém, edém očného viečka
	Menej časté	venóznym trombolizmus retiny, venózne oklúzia retiny, oklúzia retinálnej artérie, poškodenie zraku
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	zlyhanie srdca, infarkt myokardu, kongestívne zlyhanie srdca, choroba koronárnych artérií, angína pectoris, perikardiálna efúzia, atriálna fibrilácia, znížená ejekčná frakcia
	Menej časté	myokardiálna ischemia, akútny koronárny syndróm, nepríjemný pocit na srdci, ischemická kardiomyopatia, koronárny tepnový spazmus, dysfunkcia ľavej komory, predsieňový flutter
Poruchy ciev	Veľmi časté	hypertenzia
	Časté	periférna arteriálna oklúzivná choroba, periférna ischemia, periférna stenóza artérií, intermitentná klaudikácia, hlboká žilová trombóza, návaly tepla, sčervenanie
	Menej časté	slabá periférna cirkulácia, infarkt sleziny, žilová embólia, žilová trombóza

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	dyspnoe, kašeľ
	Časté	pľúcna embólia, pleurálna efúzia, epistaxa, dyfónia, pľúcna hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	abdominálna bolesť, hnačka, vracanie, zápcha, nauzea, zvýšené množstvo lipázy
	Časté	pankreatitída, zvýšené množstvo krvnej amylázy, gastroezofageálny reflux, stomatitída, dyspepsia, abdominálna distenzia, zažívacie ťažkosti, sucho v ústach
	Menej časté	krvácanie do žalúdka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	zvýšené množstvo alanínaminotransferázy, zvýšené množstvo aspartátaminotransferázy
	Časté	zvýšené množstvo krvného bilirubínu, zvýšené množstvo krvnej alkalickéj fosfatázy, zvýšené množstvo gamaglutamyltransferázy
	Menej časté	hepatotoxicita, žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	vyrážky, suchá koža
	Časté	svrbivá vyrážka, exfoliatívna vyrážka, erytém, alopecia, pruritus, exfoliácia kože, nočné potenie, hyperhydróza, petéchie, ekchymóza, bolestivá koža, exfoliačná dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	bolesť kostí, artralgia, myalgia, bolesť v končatinách, bolesť chrbta, svalové spazmy
	Časté	muskuloskeletálna bolesť, bolesť krku, muskuloskeletálna bolesť hrude
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	únava, asténia, periférny edém, pyrexia, bolesť
	Časté	zimnica, príznaky podobné chrípke, bolesť na hrudi nesúvisiaca so srdcom, hmatateľná hrča, opuch tváre

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Vaskulárna oklúzia (pozri časť 4.2 a 4.4).*

U pacientov liečených Iclusigom sa objavila závažná vaskulárna oklúzia vrátane kardiovaskulárnych, cerebrovaskulárnych a periférnych vaskulárnych príhod a venózných trombotických príhod. Tieto príhody sa vyskytli u pacientov s alebo bez kardiovaskulárnych rizikových faktorov, vrátane pacientov vo veku 50 rokov alebo mladších. Vaskulárne oklúzne nežiaduce príhody sa objavili častejšie s rastúcim vekom a u pacientov s predošlou anamnézou ischemie, hypertenzie, diabetu alebo hyperlipidémie.

#### *Myelosupresia*

Myelosupresia bola často hlásená u všetkých populácií pacientov. Frekvencia stupňa 3 alebo 4 trombocytopenie, neutropenie a anémie bola vyššia u pacientov s AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL ako u pacientov s CP-CML (pozri tabuľku 4). Myelosupresia bola hlásená u pacientov s normálnou základnou hladinou laboratórnych hodnôt ako aj u pacientov s anomálnymi laboratórnymi hodnotami pred štúdiou.

Prerušenie liečby kvôli myelosupresii nebolo časté (trombocytopenia 4,5 %, neutropénia <1 %, anémia <1%).

**Tabuľka 4 Výskyt klinicky relevantných laboratórných anomálií stupňa 3/4\* u ≥2% pacientov v ktorejkoľvek skupine ochorenia**

Laboratórne testy a vyšetrenia	Všetci pacienti(N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
<b>Hematológia</b>				
Trombocytopenia (znížený počet krvných doštičiek)	40	35	49	46
Neutropénia (znížený ANC)	34	23	52	52
Leukopénia (znížený WBC)	25	12	37	53
Anémia (znížený Hgb)	20	8	31	46
Lymfopénia	17	10	25	28
<b>Biochémia</b>				
Zvýšená hladina lipázy	13	12	13	14
Znížená hladina fosforu	9	9	12	9
Zvýšená hladina glukózy	7	7	12	1
Zvýšená hladina ALT	6	4	8	7
Znížená hladina sodíka	5	5	6	2
Zvýšená hladina AST	4	3	6	3
Zvýšená hladina draslíka	2	2	1	3
Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy	2	1	4	2
Bilirubín	1	<1	2	1
Znížená hladina draslíka	2	<1	5	2
Zvýšená hladina amylázy	3	3	2	3
Znížená hladina vápnika	1	<1	2	1
ALT=alanínaminotransferáza, ANC=absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count), AST=aspartátaminotransferáza, Hgb=hemoglobín, WBC= počet bielych krviniek (white blood cell count).				
*Hlásené s použitím MedDRA a zatriedené s použitím kritérií všeobecnej terminológie Národného Inštitútu pre rakovinu (National Cancer Institute), verzia 4.0.				

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

Jednotlivé hlásenia neúmyselného predávkovania Iclusigom boli hlásené v klinických skúšaníach. Jednotlivé dávky 165 mg a odhadovaná dávka 540 mg u dvoch pacientov neviedli k žiadnym klinicky významným nežiaducim reakciám. Viacnásobné dávky 90 mg za deň počas 12 dní u pacientov viedli k pneumónii, systémovej zápalovej odpovedi, atriálnej fibrilácii a asymptomatickej, stredne závažnej perikardiálnej efüzii. Liečba bola prerušená, príhody uplynuli a podávanie Iclusigu sa obnovilo s dávkou 45 mg jedenkrát denne. V prípade predávkovania Iclusigu má byť pacient pozorovaný a má sa mu podať vhodná podporná liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastikum, inhibítor proteínkinázy, ATC kód: L01XE24

Ponatinib je silný všeobecný BCR-ABL inhibítor so štrukturálnymi prvkami, vrátane trojitej väzby uhlík-uhlík, ktoré umožňujú vysokú väzbovú afinitu na prirodzené BCR-ABL a mutantné formy ABL kinázy. Ponatinib inhibuje aktivitu tyrozínkinázy ABL hodnotou  $IC_{50}$  0,4 nM a T315I mutantnej ABL s hodnotou  $IC_{50}$  2,0 nM. V bunkových testoch bol ponatinib schopný prekonať rezistenciu na imatinib, dasatinib a nilotinib, spôsobenú mutáciami domén BCR-ABL kinázy. V predklinických štúdiách mutagenézy sa koncentrácia 40 nM zistila ako koncentrácia ponatinibu dostatočná na >50% inhibíciu životaschopnosti buniek produkujúcich všetky testované mutanty BCR-ABL (vrátane T315I) a na potlačenie výskytu mutovaných klonov. V bunkových zrýchlených mutagénnych testoch sa nezistila mutácia BCR-ABL, ktorá by mohla vyvolať rezistenciu na 40 nM ponatinibu. Ponatinib podnecoval znižovanie nádorov a predĺžené prežitie u myši s nádormi, ktoré majú prirodzený alebo T315I mutantný BCR-ABL. Pri dávkach 30 mg alebo vyšších presiahnu plazmatické koncentrácie ponatinibu v rovnovážnom stave obyčajne 21 ng/ml (40 nM). Pri dávkach 15 mg alebo vyšších sa u 32 z 34 pacientov (94%) objavil  $\geq 50\%$  pokles CRKL fosforylácie v periférnych mononukleárných bunkách krvi, ktorý je biomarkerom BCR-ABL inhibície. Ponatinib inhibuje aktivitu iných klinicky relevantných kináz s hodnotami  $IC_{50}$  menej ako 20 nM a vykázal bunkovú aktivitu voči RET, FLT3 a KIT a členom FGFR, PDGFR a VEGFR skupín kináz.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť Iclusigu u CML a Ph+ ALL pacientov, ktorí boli rezistentní alebo netolerovali predchádzajúcu liečbu inhibítorom tyrozínkinázy (TKI), boli hodnotené v nezaslepenom, medzinárodnom multicentrickom skúšaní s jedným ramenom. Všetkým pacientom bol podaný Iclusig v dávke 45 mg jedenkrát denne s možnosťou zníženia dávky a jej prerušenia, po ktorých nasledovalo opätovné podanie dávok a ich zvýšenie. Pacienti boli zadelení do jednej zo šiestich kohort na základe fázy ochorenia (CP-CML; AP-CML; alebo BP-CML/Ph+ ALL), rezistencie alebo intolerancie (R/I) na dasatinib alebo nilotinib a prítomnosti T315I mutácie. Skúšanie pokračuje.

Rezistencia v CP-CML bola definovaná ako neschopnosť dosiahnuť buď celkovú hematologickú odpoveď (do 3 mesiacov), menšiu cytogenetickú odpoveď (do 6 mesiacov) alebo veľkú cytogenetickú odpoveď (do 12 mesiacov) počas užívania dasatinibu alebo nilotinibu. CP-CML pacienti, u ktorých sa objavila strata odpovede alebo sa vyvinula mutácia domény pre kinázu v neprítomnosti celkovej cytogenetickej odpovede alebo progresie k AP-CML alebo BP-CML kedykoľvek počas užívania dasatinibu alebo nilotinibu, sa tiež považovali za rezistentných. Rezistencia v AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL bola definovaná ako neschopnosť dosiahnuť buď veľkú hematologickú odpoveď (AP-CML do 3 mesiacov, BP-CML/Ph+ ALL do 1 mesiaca), zánik veľkej hematologickej odpovede (kedykoľvek) alebo vznik mutácie domény kinázy v neprítomnosti veľkej hematologickej odpovede počas užívania dasatinibu alebo nilotinibu.

Intolerancia bola definovaná ako prerušenie užívania dasatinibu alebo nilotinibu kvôli toxicite napriek optimálnemu zvládnutiu počas absencie celkovej cytogenetickej odpovede u CP CML pacientov alebo veľkej hematologickej odpovede u AP CML, BP CML alebo Ph+ ALL pacientov.

Primárnym hodnotením účinnosti v CP-CML bola veľká cytogenetická odpoveď (major cytogenetic response, MCyR), ktorá zahŕňala celkovú alebo čiastočnú odpoveď (complete a partial cytogenetic responses, CCyR a PCyR). Sekundárnymi hodnoteniami účinnosti v CP-CML boli celková hematologická odpoveď (complete haematological response, CHR) a veľká molekulová odpoveď (major molecular response, MMR).

Primárnym hodnotením účinnosti v AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL bola veľká hematologická odpoveď (major haematological response, MaHR), definovaná buď ako celková hematologická odpoveď (complete haematological response CHR) alebo žiadny dôkaz leukémie (NEL). Sekundárnymi hodnoteniami účinnosti v AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL boli MCyR a MMR.

Dodatočné sekundárne hodnotenia bezpečnosti u všetkých pacientov zahŕňali: Potvrdená MCyR, čas dosiahnutia odpovede, trvanie odpovede, prežitie bez progresie ochorenia a celkové prežitie.

Do skúšania bolo zahrnutých 449 pacientov, z ktorých 444 vyhovelo analýze: 267 CP-CML pacientov (R/I kohorta: n=203, T315I kohorta: n=64), 83 AP-CML pacientov (R/I kohorta: n=65, T315I kohorta: n=18), a 62 BP-CML (R/I kohorta: n=38, T315I kohorta: n=24) a 32 Ph+ ALL pacientov (R/I kohorta: n=10, T315I kohorta: n=22). Predchádzajúca MCyR alebo lepšia (MCyR, MMR alebo CMR) na dasatinib alebo nilotinib sa dosiahla len u 26% pacientov s CP-CML a predchádzajúca MaHR alebo lepšia (MaHR, MCyR, MMR alebo CMR) sa dosiahla len u 21% AP-CML pacientov a 24% BP-CML/Ph+ALL pacientov. Demografické charakteristiky pri zaradení do skúšania sú opísané v tabuľke 5:

**Tabuľka 5 Demografické charakteristiky a stav ochorenia**

Charakteristiky pacienta pri zaradení	Celková populácia hodnotenia bezpečnosti N=449
<b>Vek</b>	
Stredná hodnota, roky (rozpätie)	59 (18 – 94)
<b>Pohlavie, n (%)</b>	
Muži	238 (53%)
<b>Rasa, n (%)</b>	
Ázijci	59 (13%)
Čierni/Africkí Američania	25 (6%)
Bieli	352 (78%)
Iné	13 (3%)
<b>ECOG stav výkonu, n (%)</b>	
ECOG=0 alebo 1	414 (92%)
<b>Anamnéza ochorenia</b>	
Stredná hodnota času od diagnózy do prvej dávky, roky (rozpätie)	6,09 (0,33 – 28,47)
Rezistentní na predchádzajúcu TKI liečbu*, n (%)	374 (88%)
Predchádzajúca TKI liečba – počet režimov, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
<b>BCR-ABL mutácia zistená pri zaradení, n (%)</b>	
Žiadne	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* zo 427 pacientov hlásiacich predchádzajúcu TKI liečbu dasatinibom alebo nilotinibom	

Celkovo malo pri zaradení 55% pacientov jednu alebo viac mutácií domény pre BCR-ABL kinázu. Najčastejšími boli: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) a E359V (4%). U 67% CP-CML pacientov v kohorte R/I sa nezistili žiadne mutácie pri zaradení do štúdie.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 6, 7 a 8.

**Tabuľka 6 Účinnosť Iclusigu u rezistentných alebo intolerantných CML pacientov v chronickej fáze**

	Celkom (N=267)	Rezistentní alebo intolerantní	
		R/I Kohorta (N=203)	T315I Kohorta (N=64)
<b>Cytogenetická odpoveď</b>			
Veľká (MCyR) <sup>a</sup> % (95% CI)	54% (48 – 60)	49% (42 – 56)	70% (58 – 81)
Celková (CCyR) % (95% CI)	44% (38 – 50)	37% (31 – 44)	66% (53 – 77)
<b>Veľká molekulová odpoveď<sup>b</sup></b> % (95% CI)	30% (24 – 36)	23% (18 – 30)	50% (37 – 63)
<p><sup>a</sup> Primárne hodnotenie pre CP-CML kohorty bola MCyR, ktorá je kombináciou celkovej (počet nedetekovateľných Ph+ buniek) a čiastočnej (1% až 35% Ph+ buniek) cytogenetickej odpovede.</p> <p><sup>b</sup> Merané v periférnej krvi. Definovaná ako <math>\leq 0,1\%</math> pomer BCR-ABL ku ABL transkriptov na medzinárodnej mierke (International Scale, IS) (t.j. <math>\leq 0,1\%</math> BCR-ABL<sup>IS</sup>; pacienti musia mať b2a2/b3a2 (p210) transkript), v periférnej krvi meraných kvantitatívnou reakciou polymérnych reťazcov reverznej transkriptázy (qRT PCR).</p>			

CP-CML pacienti, ktorí dostali menej predchádzajúcich TKI, dosiahli vyššie cytogenetické, hematologické a molekulové odpovede. Z CP-CML pacientov dosiahlo MCyR počas liečby Iclusigom 81% (13/16) pacientov v minulosti liečených jedným, 61% (65/105) pacientov v minulosti liečených dvoma a 46% (66/143) pacientov v minulosti liečených tromi TKI.

Z CP-CML pacientov bez žiadnych mutácií pri zaradení do štúdie dosiahlo MCyR 46% (63/136).

Na každú BCR-ABL mutáciu zistenú u viac ako jedného CP-CML pacienta pri zaradení sa po liečbe Iclusigom dosiahla MCyR.

U CP-CML pacientov, ktorí dosiahli MCyR, bola stredná hodnota času k MCyR 84 dní (rozpätie: 49 až 334 dní) a u pacientov, ktorí dosiahli MMR, bola stredná hodnota času k MMR 167 dní (rozpätie: 55 až 421 dní). V čase aktualizovaného hlásenia s minimálnym následným sledovaním 27 mesiacov pre všetkých aktuálnych pacientov neboli stredné hodnoty trvania MCyR a MMR ešte dosiahnuté. Na základe Kaplanových-Meierových odhadov sa očakáva, že 87 % (95 % CI: [78 % – 92 %]) CP-CML pacientov (stredná hodnota trvania liečby: 866 dní), ktorí dosiahli MCyR a 66 % (95% CI: [55 % – 75 %]) CP-CML pacientov, ktorí dosiahli MMR, udržia minimálnu odpoveď 24 mesiacov.

**Tabuľka 7 Účinnosť Iclusigu u rezistentných alebo intolerantných CML pacientov v pokročilej fáze**

	Akcelerovaná fáza CML			Blastová fáza CML		
	Celkom (N=83)	Rezistentní alebo intolerantní		Celkom (N=62)	Rezistentní alebo intolerantní	
		R/I Kohorta (N=65)	T315I Kohorta a (N=18)		R/I Kohorta (N=38)	T315I Kohorta (N=24)
<b>Rýchlosť hematologickej odpovede</b>						
Veľká <sup>a</sup> (MaHR) % (95 % CI)	58% (47 – 69)	60% (47 – 72)	50% (26 – 74)	31% (20 – 44)	32% (18 – 49)	29% (13 – 51)
Celková <sup>b</sup> (CHR) % (95 % CI)	47% (36 – 58)	46% (34 – 49)	50% (26 – 74)	21% (12 – 33)	24% (11 – 40)	17% (5 – 37)
<b>Veľká cytogenetická odpoveď<sup>c</sup></b> % (95 % CI)	39% (28 – 50)	34% (23 – 47)	56% (31 – 79)	23% (13 – 35)	18% (8 – 34)	29% (13 – 51)

<sup>a</sup> Primárne hodnotenie pre AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL kohorty bola MaHR, ktorá je kombináciou celkovej hematologickej odpovede a žiadnej evidencie leukémie.

<sup>b</sup> CHR: WBC ≤ inštitučná ULN, ANC ≥1000/mm<sup>3</sup>, doštičky ≥100 000/mm<sup>3</sup>, žiadne blasty alebo promyelocyty v periférnej krvi, blasty kostnej drene ≤5%, <5% myelocytov a metamyelocytov v periférnej krvi, bazofily <5% v periférnej krvi. Žiadna extramedulárna účasť (vrátane žiadnej hepatomegálie alebo splenomegálie).

<sup>c</sup> MCyR je kombináciou celkovej (žiadne detekovateľné Ph+ bunky) a čiastočnej (1% až 35% Ph+ bunky) cytogenetickej odpovede.

**Tabuľka 8 Účinnosť Iclusigu u rezistentných alebo intolerantných Ph+ ALL pacientov**

	Celkom (N=32)	Rezistentní alebo intolerantní	
		R/I kohorta (N=10)	T315I kohorta (N=22)
<b>Rýchlosť hematologickej odpovede</b>			
Veľká <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	41% (24 – 59)	50% (19 – 81)	36% (17 – 59)
Celková <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	34% (19 – 53)	40% (12 – 73)	32% (14 – 55)
<b>Veľká cytogenetická odpoveď<sup>c</sup></b> % (95% CI)	47% (29 – 65)	60% (26 – 88)	41% (21 – 64)

<sup>a</sup> Primárne hodnotenie pre AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL kohorty bola MaHR, ktorá je kombináciou celkovej hematologickej odpovede a žiadnej evidencie leukémie.

<sup>b</sup> CHR: WBC ≤ inštitučná ULN, ANC ≥1000/mm<sup>3</sup>, doštičky ≥100 000/mm<sup>3</sup>, žiadne blasty alebo promyelocyty v periférnej krvi, blasty kostnej drene ≤5%, <5% myelocytov a metamyelocytov v periférnej krvi, bazofily <5% v periférnej krvi. Žiadna extramedulárna účasť (vrátane žiadnej hepatomegálie alebo splenomegálie).

<sup>c</sup> MCyR je kombináciou celkovej (žiadne detekovateľné Ph+ bunky) a čiastočnej (1% až 35% Ph+ bunky) cytogenetickej odpovede.

Stredná hodnota času k MaHR u pacientov s AP-CML, BP-CML a Ph+ ALL bola 21 dní (rozpätie 12 až 176 dní), 29 dní (rozpätie 12 až 113 dní) a 20 dní (rozpätie 11 až 168 dní). V čase aktualizovaného hlásenia s minimálnym následným sledovaním 27 mesiacov pre všetkých pacientov bola stredná hodnota trvania MaHR pre AP-CML (stredná hodnota trvania liečby: 590 dní), BP-CML (stredná hodnota trvania liečby: 89 dní) a Ph+ ALL (stredná hodnota trvania liečby: 81 dní) pacientov odhadnutá na 13,1 mesiaca (rozpätie 1,2 až 35,8+ mesiaca), 6,1 mesiaca (rozpätie 1,8 až 31,8+ mesiaca) a 3,3 mesiaca (rozpätie 1,8 až 13,0+ mesiaca).

U všetkých pacientov v rámci skúšania fázy 2 vzťah medzi intenzitou a bezpečnosťou dávky ukazoval, že existuje výrazný nárast nežiaducich udalostí stupňa  $\geq 3$  (zlyhanie srdca, arteriálna trombóza, hypertenzia, trombocytopenia, pankreatitída, neutropénia, vyrážky, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, zvýšená hladina lipázy, myelosupresia) pri rozpätí dávky vyššom ako 15 až 45 mg raz za deň.

Z analýzy vzťahu medzi intenzitou a bezpečnosťou dávky v rámci skúšania fázy 2 vyplynulo, že po prispôbení v súvislosti s kovariátmi je celková intenzita dávky výrazne spojená so zvýšeným rizikom vaskulárnej oklúzie, s pomerom šancí (odds ratio, OR) približne 1,6 pre každé zvýšenie o 15 mg. Okrem toho, výsledky z analýz logistickej regresie údajov od pacientov v rámci skúšania fázy 1 naznačujú vzťah medzi systemickou expozíciou (AUC) a výskytom arteriálnych trombotických udalostí. Očakáva sa preto zníženie dávky, aby sa zmiernilo riziko vaskulárnych okluzívnych udalostí, ale analýza naznačila, že môže existovať „prenosný“ účinok vyšších dávok, takže by mohlo trvať niekoľko mesiacov, než by sa zníženie dávky odrazilo v zmiernení rizika. Iné kovariáty, ktoré vykazujú štatisticky významné spojenie s výskytom vaskulárnych okluzívnych udalostí v tejto analýze, sú lekárska anamnéza ischémie a vek.

#### Zníženie dávky u CP-CML pacientov

V rámci skúšania fázy 2 bolo v nadväznosti na nežiaduce udalosti odporúčané zníženie dávky; okrem toho sa v októbri 2013 v tomto skúšaní zaviedli nové odporúčania na eventuálne zníženie dávky u všetkých CP-CML pacientov pri absencii nežiaducich udalostí s cieľom zmierniť riziko vaskulárnych okluzívnych udalostí.

#### *Bezpečnosť*

V rámci skúšania fázy 2, 87 CP-CML pacientov dosiahlo MCyR pri dávke 45 mg, 45 CP-CML pacientov dosiahlo MCyR po znížení dávky na 30 mg, väčšinou z dôvodu nežiaducich udalostí. Vaskulárne okluzívne udalosti sa vyskytli u 44 z týchto 132 pacientov. Väčšina z týchto udalostí sa vyskytla pri dávke, pri ktorej pacienti dosiahli MCyR; menej udalostí sa vyskytlo po znížení dávky.

**Tabuľka 9 Prvé vaskulárne okluzívne nežiaduce udalosti u CP-CML pacientov, ktorí dosiahli MCyR pri 45 mg alebo 30 mg (extrakcia údajov 7. apríl 2014)**

	Najnovšia dávka pri výskyte prvej vaskulárnej okluzívnej udalosti		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>Dosiahnutá MCyR pri 45 mg (N=87)</b>	19	6	0
<b>Dosiahnutá MCyR pri 30 mg (N=45)</b>	1	13	5

#### *Účinnosť*

Sú dostupné predbežné údaje zo skúšania fázy 2 týkajúce sa udržania odpovede (MCyR a MMR) u všetkých CP-CML pacientov, ktorí podstúpili zníženie dávky z akéhokoľvek dôvodu. V tabuľke 10 sú uvedené tieto údaje v prípade pacientov, ktorí dosiahli MCyR a MMR pri 45 mg; podobné údaje sú dostupné v prípade pacientov, ktorí dosiahli MCyR a MMR pri 30 mg.

Väčšina pacientov, ktorí podstúpili zníženie dávky, si udržala odpoveď (MCyR a MMR) počas trvania aktuálne dostupného následného sledovania. Väčšine pacientov, ktorým sa napokon znížila dávka na 15 mg, sa na začiatku znížila dávka na 30 mg na určité obdobie. Časť pacientov nepodstúpila žiadne zníženie dávky na základe individuálneho posúdenia pomeru prínosu a rizika.



Na vytvorenie formálnych odporúčaní na úpravu dávky pri absencii nežiaducej udalosti ako stratégie minimalizovania rizík sa vyžadujú ďalšie údaje o udržaní odpovede (pozri časti 4.2 a 4.4).

**Tabuľka 10 Udržanie odpovede u CP-CML pacientov, ktorí dosiahli MCyR alebo MMR pri dávke 45 mg (extrakcia údajov 7. apríl 2014)**

	Dosiadnutá MCyR pri 45 mg (N=87)		Dosiadnutá MMR pri 45 mg (N=63)	
	Počet pacientov	Udržaná MCyR	Počet pacientov	Udržaná MMR
<b>Žiadne zníženie dávky</b>	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
<b>Zníženie dávky len na 30 mg</b>	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90-dňové zníženie pri 30 mg	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180-dňové zníženie pri 30 mg	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360-dňové zníženie pri 30 mg	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
<b>Akémkoľvek zníženie dávky na 15 mg</b>	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90-dňové zníženie pri 15 mg	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180-dňové zníženie pri 15 mg	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360-dňové zníženie pri 15 mg	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Antileukemická aktivita Iclusigu sa hodnotila v štúdiu fázy 1 so stupňovaním dávky, ktorá zahŕňala 65 CML a Ph+ ALL pacientov; štúdia prebieha. Zo 43 CP-CML pacientov, 31 CP-CML pacientov dosiahlo MCyR so strednou hodnotou trvania následného sledovania 25,3 mesiacov (rozpätie: 1,7 až 38,4 mesiacov). V čase hlásenia bolo 25 CP-CML pacientov v MCyR (stredné hodnoty trvania MCyR neboli dosiahnuté).

#### Elektrofyziológia srdca

Potenciál Iclusigu predĺžiť interval QT sa hodnotil u 39 pacientov s leukémiou, ktorí dostali 30 mg, 45 mg alebo 60 mg Iclusigu jedenkrát denne. Sériové EKG záznamy v troch opakovaníach sa zaznamenali pri vstupe do skúšania a v rovnovážnom stave, aby sa hodnotil účinok ponatinibu na interval QT. V štúdiu sa nezistili žiadne klinicky významné zmeny priemernej hodnoty intervalu QTc (t.j. > 20 ms) v porovnaní so základnou hodnotou pri vstupe. Okrem toho, farmakokineticko-farmakodynamické modely nezobrazujú žiadny vzťah medzi expozíciou a účinkom. Odhadovaná priemerná QTcF zmena je -6,4 ms (horná hranica konfidenčného intervalu -0,9 ms) pri  $C_{max}$  v skupine s dávkou 60 mg.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Iclusigom vo vekovej podskupine CML a Ph+ ALL detí od narodenia do menej ako 1 roku. Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Iclusigom vo vekovej podskupine CML a Ph+ ALL detí od 1 roku do menej ako 18 rokov (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Maximálne koncentrácie ponatinibu sa pozorujú približne 4 hodiny po perorálnom podaní. V rozmedzí klinicky relevantných dávok hodnotených u pacientov (15 mg až 60 mg) vykazoval ponatinib dávke úmerný nárast oboch hodnôt,  $C_{max}$  a AUC. Geometrický priemer (CV%) pre  $C_{max}$  expozíciu dosiahnutú v rovnovážnom stave pre ponatinib 45 mg denne bol 77 ng/ml (50%) a pre  $AUC_{(0-t)}$  expozíciu 1296 ng•hr/ml (48%). Po požití jedla s buď vysokým alebo nízkym obsahom tukov sa plazmatické expozície ponatinibu ( $C_{max}$  a AUC) nelíšili od tých, ktoré sa pozorovali v stave nalačno. Iclusig možno užiť s jedlom alebo bez jedla. Súbežné podávanie Iclusigu so silným inhibítorom sekrécie žalúdočnej kyseliny viedlo k miernemu zníženiu hodnoty  $C_{max}$  ponatinibu bez zníženia hodnoty  $AUC_{0-\infty}$ .

### Distribúcia

Ponatinib má vysokú väzbu (>99%) na proteíny plazmy *in vitro*. Pomer krv/plazma pre ponatinib je 0,96. Ponatinib nie je vytlačený súbežným podávaním ibuprofenu, nifedipínu, propranololu, kyseliny salicylovej alebo warfarínu. Pri denných dávkach 45 mg je geometrický priemer (CV%) zdanlivého objemu distribúcie v rovnovážnom stave 1101 litrov (94%), čo naznačuje, že ponatinib je rozsiahle distribuovaný v extravaskulárnom priestore. *In vitro* štúdie naznačujú, že ponatinib buď nie je substrátom alebo je slabým substrátom pre P-gp a proteín rezistentný na rakovinu prsníka BCRP. Ponatinib nie je substrátom pre ľudské polypeptidy transportujúce organické anióny OATP1B1, OATP1B3 a transportér organických kationov OCT-1.

### Biotransformácia

Ponatinib sa metabolizuje esterázami a/alebo amidázami na neaktívnu kyselinu karboxylovú. Tiež je metabolizovaný CYP3A4 na N-demetylovaný metabolit, ktorý je 4-krát menej aktívny ako ponatinib. Kyselina karboxylová tvorí 58% a N-demetylovaný metabolit 2% cirkulujúcej hladiny ponatinibu.

V terapeutických sérových koncentráciách ponatinib nevyvolal inhibíciu OATP1B1 alebo OATP1B3, OCT1 alebo OCT2, transportérov organických aniónov OAT1 alebo OAT3 alebo efluxnej pumpy žľočových solí (BSEP) *in vitro*. Preto nie je pravdepodobné, že v dôsledku inhibície substrátov sprostredkovanej ponatinibom pre tieto transportéry dôjde ku klinickým liekovým interakciám. *In vitro* štúdie ukazujú, že klinické liekové interakcie nie sú pravdepodobné v dôsledku ponatinibom sprostredkovanej inhibície metabolizmu substrátov pre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A or CYP2D6.

*In vitro* štúdia ľudských hepatocytov ukazuje, že klinické liekové interakcie sú nepravdepodobné aj v dôsledku ponatinibom sprostredkovanej indukcie metabolizmu substrátov pre CYP1A2, CYP2B6, alebo CYP3A.

### Eliminácia

Po podaní jednej a viacerých 45 mg dávok Iclusigu bol terminálny eliminačný polčas ponatinibu 22 hodín a podmienky rovnovážneho stavu sa obyčajne dosiahnu do 1 týždňa nepretržitého dávkovania. Pri dávkovaní jedenkrát denne sa plazmatická expozícia ponatinibu zvýši približne 1,5-krát medzi prvou dávkou a podmienkami v rovnovážnom stave. Hoci sa plazmatické expozície ponatinibu zvýšili na úrovne rovnovážneho stavu s nepretržitým dávkovaním, populačná farmakokinetická analýza predpokladá obmedzený nárast zdanlivého perorálneho klírensu ponatinibu počas prvých dvoch týždňov nepretržitého podávania, čo nie je považované za klinicky relevantné. Ponatinib sa prednostne eliminuje stolicou. Po podaní perorálnej dávky [<sup>14</sup>C]-označeného ponatinibu sa približne 87% dávky dostane do stolice a približne 5% v moči. Nezmenený ponatinib tvorí 24% podanej dávky v stolici a <1% v moči. Zvyšok dávky sa nachádza vo forme metabolitov.

### Poškodenie obličiek

Iclusig nebol skúšaný u pacientov s poškodením obličiek. Hoci renálna exkrécia nie je hlavnou cestou eliminácie ponatinibu, nebol stanovený potenciál ovplyvnenia hepatálnej eliminácie v dôsledku stredne ťažkého až ťažkého poškodenia obličiek (pozri časť 4.2).

## Poškodenie pečene

Jednotlivá dávka 30 mg ponatinibu bola podaná pacientom s miernym, stredným alebo závažným poškodením funkcie pečene a zdravým dobrovoľníkom s normálnou funkciou pečene. Hodnota  $C_{max}$  ponatinibu bola provnateľná u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene a u pacientov s normálnou funkciou pečene. U pacientov so stredným a závažným poškodením funkcie pečene boli hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-\infty}$  ponatinibu nižšie a plazmatický eliminačný polčas ponatinibu bol dlhší u pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením pečene, ale nie klinicky signifikantne odlišné od hodnôt u zdravých pacientov s normálnou funkciou pečene.

V porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi s normálnou funkciou pečene sa u pacientov s rôznym stupňom poškodenia funkcie pečene nepozorovali žiadne významné rozdiely v PK ponatinibu. Zníženie začiatkovej dávky Iclusigu u pacientov s poškodením funkcie pečene nie je potrebné (pozri časť 4.2 a 4.4).

### Vnútorne faktory ovplyvňujúce farmakokinetiku ponatinibu

Nevykonal sa žiadne štúdie na posúdenie vplyvu pohlavia, veku, rasy a telesnej hmotnosti na farmakokinetiku ponatinibu. Z farmakokinetickej analýzy na integrovanej populácii, ktorá sa vykonala vo vzťahu k ponatinibu, vyplýva, že vek môže byť prediktorom variability pre zdanlivý perorálny klírens ponatinibu ( $CL/F$ ). Pohlavie, rasa a telesná hmotnosť neboli prediktormi pri vysvetľovaní variability farmakokinetiky ponatinibu medzi pacientmi.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Iclusig sa hodnotil v štúdiách bezpečnostnej farmakológie, toxicity opakovaných dávok, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a fototoxicity.

Ponatinib nevykazoval genotoxické vlastnosti, keď sa hodnotil v štandardných *in vitro* a *in vivo* systémoch.

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, sú opísané nižšie.

Deplécia lymfatických orgánov sa pozorovala v štúdiách toxicity opakovaných dávok na potkanoch a cynomológnych opiciach. Ukázalo sa, že sú účinky po ukončení liečby reverzibilné.

Hyper-/hypoplastické zmeny chondrocytov v rastovej platničke sa zaznamenali v štúdiách toxicity opakovaných dávok na potkanoch.

U potkanov boli po chronickom podávaní nájdené zápalové zmeny so zvýšenými hladinami neutrofilov, monocytov, eozinofilov a fibrinogénu v predkožkovej a klitorálnej žľaze.

Zmeny kože vo forme chrást, hyperkeratózy alebo erytému sa pozorovali v štúdiách toxicity na cynomológnych opiciach. Suchá, šupinatá koža sa pozorovala v štúdiách toxicity na potkanoch.

V štúdiu s potkanmi sa u zvierat užívajúcich 5 a 10 mg/kg ponatinibu pozorovali difúzny edém rohovky s infiltráciou neutrofilných buniek a hyperplastické zmeny v lentikulárnom epiteli naznačujúce miernu fototoxickú reakciu.

U cynomológnych opíc sa zaznamenali systolické šelesty bez makroskopických alebo mikroskopických súvisiacich javov u jednotlivých zvierat užívajúcich 5 a 45 mg/kg ponatinibu v štúdiu toxicity po jednej dávke a v 4-týždňovej štúdiu toxicity opakovaných dávok 1, 2,5 a 5 mg/kg. Klinická relevancia tohto zistenia nie je známa.

U cynomológnych opíc sa v 4-týždňovej štúdiu toxicity opakovaných dávok pozorovala folikulárna atfia štítnej žľazy, väčšinou sprevádzaná redukciami hladín T3 a tendenciou k zvýšeným hladinám TSH.

V štúdiu toxicity opakovaných dávok na cynomológnych opiciach sa zaznamenali s ponatinibom súvisiace mikroskopické nálezy vo vaječníkoch (zvýšená folikulárna atrézia) a semenníkoch (minimálna degenerácia zárodočných buniek) u zvierat užívajúcich 5 mg/kg ponatinibu.

Pri dávkach 3, 10 a 30 mg/kg spôsobuje ponatinib zvýšenie vylučovania moču a elektrolytov a spôsoboval pokles vyprázdňovania žalúdka vo farmakologických štúdiách bezpečnosti na potkanoch.

U potkanov pri maternom toxickom dávkovaní sa pozorovala embryo-fetálna toxicita vo forme postimplantačnej straty, zníženej telesnej hmotnosti plodu a viacerých zmien mäkkých tkanív a kostí. Viaceré zmeny mäkkých tkanív a kostí plodu sa tiež pozorovali pri maternom netoxickom dávkovaní.

U dospievajúcich potkanov sa pozorovala úmrtnosť vzťahujúca sa na zápalové účinky u zvierat, ktoré boli liečené dávkou 3mg/kg/deň a redukcia telesnej hmotnosti pri dávkach 0,75, 1,5 a 3 mg/kg/deň počas fázy liečby pred odstavením alebo krátko po odstavení. Ponatinib nemal nepriaznivé účinky na dôležité vývojové parametre v štúdiu toxicity dospievajúcich jedincov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Monohydrát laktózy  
Mikrokryštalická celulóza  
Sodná soľ karboxymetylškrobu  
Koloidný oxid kremičitý bezvodý  
Magnéziumstearát

#### Obal tablety

Mastenec  
Makrogol 4000  
Poly(vinylalkohol)  
Oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Fľaša obsahuje jednu zapečatenú nádobku obsahujúcu molekulárne sitové vysušadlo. Nádobku uchovávajúte vo fľaši.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) so skrutkovateľným uzáverom s obsahom 60 alebo 180 filmom obalených tabliet spolu s jednou plastovou nádobkou obsahujúcou molekulárne sitové vysušadlo.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

### Likvidácia:

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

### Zaobchádzanie s liekom:

Pacienti majú byť upozornení, aby neprehltali nádobku obsahujúcu vysušadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Veľká Británia

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 1. júla 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Iclusig 45 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 45 mg ponatinibu (vo forme hydrochloridu).

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 120 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biela, bikonvexná, ohrúhla filmom obalené tableta s priemerom približne 9 mm, s "AP4" vytlačeným na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Iclusig je indikovaný pre dospelých pacientov s

- chronickou fázou, akcelerovanou fázou alebo blastovou fázou chronickej myeloidnej leukémie (CML), ktorí sú rezistentní na dasatinib alebo nilotinib, netolerujú dasatinib alebo nilotinib a pre ktorých následná liečba imatinibom nie je klinicky vhodná alebo ktorí majú mutáciu T315I.
- akútnou lymfoblastickou leukémiou s pozitívnym chromozómom Filadelfia (Ph+ ALL), ktorí sú rezistentní na dasatinib, netolerujú dasatinib a pre ktorých následná liečba imatinibom nie je klinicky vhodná alebo ktorí majú mutáciu T315I.

Pozri časť 4.2 o zhodnotení kardiovaskulárneho stavu pred začatím liečby a časť 4.4 o situáciách, kedy môže byť zvažovaná alternatívna liečba.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapia musí byť iniciovaná lekárom skúseným v oblasti diagnózy a liečby pacientov s leukémiou. Ak je to klinicky indikované, počas liečby sa môže použiť hematologická podpora, ako je transfúzia doštičiek a hematopoetické rastové faktory.

Pred začatím liečby ponatinibom sa má zhodnotiť kardiovaskulárny stav pacienta vrátane anamnézy a fyzického vyšetrenia a kardiovaskulárne rizikové faktory musia byť aktívne kontrolované. Je potrebné pokračovať v monitorovaní kardiovaskulárneho stavu pacienta a lekárska a podporná liečba v súvislosti s podmienkami prispievajúcimi ku kardiovaskulárnemu riziku sa má počas liečenia ponatinibom optimalizovať.

### Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka je 45 mg ponatinibu jedenkrát denne. Na účely štandardnej dávky 45 mg raz denne je k dispozícii filmom obalená tableta s obsahom 45 mg. V liečbe sa má pokračovať, kým pacient nevykazuje progresiu ochorenia alebo neakceptovateľnú toxicitu.

Pacienti majú byť monitorovaní v súvislosti s odpoveďou podľa štandardných klinických usmernení.

Zvážte prerušenie podávania ponatinibu, ak sa do 3 mesiacov (90 dní) neobjavila úplná hematologická odpoveď.

Riziko vaskulárnych okluzívnych udalostí pravdepodobne súvisí s dávkou. Neexistujú postačujúce dostupné údaje na vytvorenie formálnych odporúčaní týkajúcich sa zníženia dávky (pri absencii nežiaducej udalosti) u CML pacientov s chronickou fázou (CP), ktorí dosiahli veľkú cytogenetickú odpoveď. Ak sa zvažuje zníženie dávky, pri individuálnom posúdení pomeru prínosu a rizika sa majú zohľadniť nasledujúce faktory: kardiovaskulárne riziko, vedľajšie účinky liečby ponatinibom, čas cytogenetickej odpovede a úroveň transkriptov BCR-ABL (pozri časti 4.4 a 5.1). Ak sa pristúpi k zníženiu dávky, odporúča sa pozorné monitorovanie odpovede.

### Zvládanie toxicity:

Úpravy dávky alebo prerušenie dávkovania sa majú zvážiť za účelom zvládnutia hematologickej a nehematologickej toxicity. V prípade závažných nežiaducich reakcií sa má liečba ukončiť.

U pacientov, u ktorých nežiaduce reakcie pominuli alebo sa zmiernila ich závažnosť, sa môže Iclusig znova používať, a ak je to klinicky vhodné, môže sa zvážiť zvýšenie dávky na pôvodnú dennú dávku používanú pred výskytom nežiaducej reakcie.

Pre dávku 30 mg alebo 15 mg jedenkrát denne sú k dispozícii 15 mg filmom obalené tablety.

### *Myelosupresia*

Úpravy dávky pre prípad neutropénie ( $ANC^* < 1,0 \times 10^9/L$ ) a trombocytopénie (doštičky  $< 50 \times 10^9/L$ ), ktoré nesúvisia s leukémiou sú zhrnuté v tabuľke 1.

**Tabuľka 1 Úpravy dávky pri myelosupresii**

ANC* $< 1,0 \times 10^9/L$ alebo doštičky $< 50 \times 10^9/L$	Výskyt po prvý krát: <ul style="list-style-type: none"><li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho so začiatkovou dávkou 45 mg po návrate hodnôt na <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/L</math> a doštičky <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
	Výskyt po druhý krát: <ul style="list-style-type: none"><li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho s dávkou 30 mg po návrate hodnôt na <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/L</math> a doštičky <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
	Výskyt po tretí krát: <ul style="list-style-type: none"><li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho s dávkou 15 mg po návrate hodnôt na <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/L</math> a doštičky <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li></ul>
*ANC = absolútny počet neutrofilov (ANC, absolute neutrophil count)	

### *Vaskulárna oklúzia*

U pacientov s podozrením na tvorbu arteriálnych alebo venózných okluzívnych príhod sa má podanie Iclusigu okamžite prerušiť. Hodnotenie prospechu oproti riziku má byť smerodajné pre rozhodnutie pri opakovanom začatí liečby Iclusigom (pozri časti 4.4 a 4.8) po skončení príhody.

Hypertenzia môže prispieť k riziku arteriálnych trombotických príhod. Liečba Iclusigom sa má dočasne prerušiť, ak nie je možné hypertenziu kontrolovať pomocou liekov.

### *Pankreatitída*

Odporúčaná úprava dávky pri nežiaducich reakciách súvisiacich s pankreasom sú zhrnuté v tabuľke 2.

**Tabuľka 2 Úpravy dávky pri pankreatitíde a zvýšenej hladine lipázy/amylázy**

Pankreatitída 2. stupňa a/alebo asymptomatické zvýšenie hladiny lipázy/amylázy	Pokračujte v podávaní Iclusigu s rovnakou dávkou
Len asymptomatické zvýšenie hladiny lipázy/amylázy 3. alebo 4. stupňa (> 2,0 x IULN*)	Výskyt pri dávke 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho s dávkou 30 mg po návrate na <math>\leq</math> stupeň 1 (&lt; 1,5 x IULN)</li> </ul> Opätovný výskyt pri 30 mg dávke: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho s dávkou 15 mg po návrate na <math>\leq</math> stupeň 1 (&lt; 1,5 x IULN)</li> </ul> Opätovný výskyt pri 15 mg dávke: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvážte zastavenie podávania Iclusigu</li> </ul>
Pankreatitída 3. stupňa	Výskyt pri 45 mg dávke: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho s dávkou 30 mg po návrate na &lt; stupeň 2</li> </ul> Opätovný výskyt pri 30 mg dávke: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte podávanie Iclusigu a obnovte ho s dávkou 15 mg po návrate na &lt; stupeň 2</li> </ul> Opätovný výskyt pri 15 mg dávke: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvážte zastavenie podávania Iclusigu</li> </ul>
Pankreatitída 4. stupňa	Zastavte podávanie Iclusigu
*IULN = horný limit normálnej hodnoty v danej inštitúcii (IULN, institution upper limit of normal)	

#### *Starší pacienti*

Zo 449 pacientov v klinickej štúdií s Iclusigom bolo 155 (35%) vo veku  $\geq$  65 rokov. V porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov, u starších pacientov sú vedľajšie účinky pravdepodobnejšie.

#### *Poškodenie funkcie pečene*

Pacienti s poškodením funkcie pečene môžu dostať odporúčanú začiatočnú dávku. Odporúča sa opatrnosť pri podávaní Iclusigu pacientom so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 5.2).

#### *Poškodenie funkcie obličiek*

Vylučovanie obličkami nie je hlavnou cestou eliminácie ponatinibu. Iclusig nebol skúšaný u pacientov s poškodením funkcie obličiek. U pacientov s odhadovaným klírensom kreatinínu  $\geq$  50 ml/min by malo byť podávanie Iclusigu bezpečné bez úpravy dávky. Odporúča sa opatrnosť pri podávaní Iclusigu pacientom s odhadovaným klírensom kreatinínu < 50 ml/min, alebo s terminálnym poškodením funkcie obličiek.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Iclusigu u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

#### *Spôsob podávania*

Tablety sa musia prehltnúť v celosti. Pacienti nesmú tablety drviť alebo ich rozpustiť. Tabletú možno užiť s jedlom alebo bez jedla.

Pacienti majú byť upozornení, aby neprehltali nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.



## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Dôležité nežiaduce reakcie

#### *Myelosupresia*

Iclusig sa spája so závažnou (podľa bežných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre výskum rakoviny, stupeň 3 alebo 4) trombocytopéniou, neutropéniou alebo anémiou. Frekvencia výskytu týchto príhod je vyššia u pacientov s akcelerovanou fázou CML (AP-CML) alebo blastovou fázou CML (BP-CML)/Ph+ ALL ako u pacientov s chronickou fázou CML (CP-CML). Vyšetrenie úplného krvného obrazu sa má vykonať každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov a potom raz za mesiac alebo ako je klinicky indikované. Myelosupresia bola všeobecne reverzibilná a zvyčajne zvládnutá dočasným prerušením podávania Iclusigu alebo znížením jeho dávky (pozri časť 4.2).

#### *Vaskulárna oklúzia*

Arteriálne a venózne trombózy a oklúzie vrátane fatálneho myokardiálneho infarktu, mŕtvice, stenózy hlavných arterií mozgu, závažných periférnych vaskulárnych ochorení, a potreba okamžitých revaskularizačných procedúr sa objavili u pacientov liečených Iclusigom. Tieto príhody sa objavili u pacientov s a bez kardiovaskulárnych rizikových faktorov, vrátane pacientov vo veku 50 rokov alebo mladších. Vaskulárne oklúzne nežiaduce účinky sa vyskytli častejšie s rastúcim vekom a u pacientov s predchádzajúcou históriou ischémie, hypertenzie, diabetu alebo hyperlipidémie.

Riziko vaskulárnych oklúzivných udalostí pravdepodobne súvisí s dávkou (pozri časti 4.2 a 5.1).

V rámci skúšania fázy 2 sa arteriálne a venózne oklúzivné nežiaduce reakcie vyskytli u 23 % pacientov (frekvencie v dôsledku liečby). Niektorí pacienti zažili viac ako 1 typ udalosti. Arteriálne kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne oklúzivné nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa v tomto poradí vyskytli u 9,6 %, 7,3 % a 6,9 % pacientov liečených Iclusigom. Venózne oklúzivné reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 5,0 % pacientov.

V rámci skúšania fázy 2 sa závažné arteriálne a venózne oklúzivné nežiaduce reakcie vyskytli u 18 % pacientov (frekvencie v dôsledku liečby). Závažné arteriálne kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne oklúzivné nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa v tomto poradí vyskytli u 6,7 %, 5,6 % a 5,1 % pacientov liečených Iclusigom. Závažné venózne oklúzivné reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 4,5 % pacientov (pozri časť 4.8).

Iclusig sa nemá používať u pacientov s anamnézou myokardiálneho infarktu, predchádzajúcej revaskularizácie alebo mŕtvice, okrem prípadov, kde potenciálny prospech liečby preváži potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 4.8). U týchto pacientov sa majú pred začatím liečby ponatinibom zvážiť aj alternatívne možnosti liečby.

Pred začatím liečby ponatinibom sa má zhodnotiť kardiovaskulárny stav pacienta vrátane anamnézy a fyzického vyšetrenia a kardiovaskulárne rizikové faktory musia byť aktívne kontrolované. Má sa pokračovať v kontrole kardiovaskulárneho stavu pacienta a medikamentóznou a podpornú liečbu v súvislosti s podmienkami prispievajúcimi ku kardiovaskulárnemu riziku je potrebné upraviť počas terapie ponatinibom.

Má sa vykonať monitorovanie dôkazu tromboembolizmu a vaskulárnej oklúzie. Podanie Iclusigu sa má prerušiť hneď ako sa objaví vaskulárna oklúzia. Posúdenie pomeru prospech-riziko má byť rozhodujúce pre rozhodnutie opätovnej iniciácie liečby Iclusigom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hypertenzia môže prispievať k riziku výskytu arteriálnych thrombotických príhod. Počas liečby Iclusigom sa má pri každej návšteve odborného lekára monitorovať a regulovať krvný tlak. Hypertenzia sa má liečiť tak, aby krvný tlak dosiahol normálne hodnoty. Liečba Iclusigom sa má dočasne prerušiť, ak nie je možné hypertenziu kontrolovať pomocou liekov (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených Iclusigom sa objavila hypertenzia v dôsledku liečby. Pacienti si môžu vyžadovať rýchly klinický zákrok z dôvodu hypertenzie spojenej so zmätenosťou, bolesťou hlavy, bolesťou v hrudníku alebo skrátením dychu.

#### *Kongestívne zlyhanie srdca*

U pacientov liečených Iclusigom sa vyskytlo smrteľné a závažné zlyhanie srdca alebo dysfunkcia ľavej komory vrátane udalostí súvisiacich s predchádzajúcimi vaskulárnymi okluzívnymi udalosťami. Monitorujte pacientov v súvislosti so znakmi alebo príznakmi poukazujúcimi na zlyhanie srdca a liečte ich tak, ako je klinicky indikované, vrátane prerušenia podávania Iclusigu. Zváženie ukončenia liečby ponatinibom u pacientov so závažným zlyhaním srdca (pozri časti 4.2 a 4.8).

#### *Pankreatitída a sérová lipáza*

Iclusig sa spája s pankreatitídou. Frekvencia výskytu pankreatitídy je vyššia počas prvých 2 mesiacov liečby. Skontrolujte hladiny sérovej lipázy každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov a potom v pravidelných intervaloch. Je možné, že bude potrebné podanie prerušiť alebo dávku znížiť. Ak sú zvýšené hladiny lipázy sprevádzané abdominálnymi symptómami, podávanie Iclusigu by sa malo prerušiť a pacient by mal byť vyšetrený na pankreatitídu (pozri časť 4.2). Opatrnosť sa odporúča u pacientov s anamnézou pankreatitídy alebo užívania nadmerného množstva alkoholu. Pacienti so závažnou alebo veľmi závažnou hypertriglyceridémiou by mali dostať primeranú starostlivosť, aby sa znížilo riziko pankreatitídy.

#### *Anomálna funkcia pečene*

Iclusig môže viesť k zvýšeniu hladín ALT, AST, bilirubínu a alkalického fosfatázy. Vyšetrenia funkcie pečene sa majú vykonať pred začiatkom liečby a monitorovať pravidelne tak, ako je klinicky indikované.

#### *Krvácanie*

U pacientov liečených Iclusigom sa objavili závažné krvácajúce udalosti a krvácania vrátane úmrtí. Incidencia závažných krvácajúcich udalostí bola vyššia u pacientov s AP-CML, BP-CML a Ph+ ALL. Najčastejšie hlásenými závažnými krvácajúcimi udalosťami bolo krvácanie do mozgu a gastrointestinálne krvácanie. Väčšina krvácajúcich udalostí, ale nie všetky, sa vyskytli u pacientov s 3. alebo 4. stupňom trombocytopenie. Ukončenie podávania Iclusigu v prípade závažného alebo ťažkého krvácania a posúdenie.

#### Liekové interakcie

Pri súbežnom používaní Iclusigu so strednými a silnými inhibítormi CYP3A a strednými a silnými induktormi CYP3A sa musí postupovať opatrne (pozri časť 4.5).

K súčasnému používaniu ponatinibu s antikoagulatmi sa má pristupovať opatrne u pacientov, ktorí môžu byť vystavení riziku krvácajúcich udalostí (pozri „Myelosupresia“ a „Krvácanie“). Neboli vykonané formálne štúdie týkajúce sa používania ponatinibu s antikoagulanciami.

#### Predĺžený interval QT

Potenciál Iclusigu predĺžiť interval QT sa hodnotil u 39 pacientov s leukémiou a nepozorovalo sa žiadne klinicky významne predĺženie intervalu QT (pozri časť 5.1). Dôkladná QT štúdia však nebola vykonaná, preto nemožno klinicky významný efekt na QT vylúčiť.

#### Osobitné populácie

##### *Poškodenie funkcie pečene*

Pacienti s poškodením funkcie pečene môžu dostať odporúčanú začiatočnú dávku. Odporúča sa opatrnosť pri podávaní Iclusigu pacientom so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 5.2).

##### *Poškodenie funkcie obličiek*

Pri podaní Iclusigu pacientom s odhadovaným klírensom kreatinínu < 50 ml/min, alebo s terminálnym poškodením funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.2).

### Laktóza

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, s nedostatkom laktázy alebo s narušenou absorpciou glukózy-galaktózy nesmú tento liek užívať.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Látky, ktoré môžu zvyšovať sérové koncentrácie ponatinibu

#### *Inhibitory enzýmov CYP3A*

Ponatinib je metabolizovaný enzýmami CYP3A4.

Súbežné podanie jednej perorálnej dávky Iclusigu s obsahom 15 mg počas užívania ketokonazolu (400 mg), ktorý je silný inhibítor CYP3A, viedlo k miernemu zvýšeniu systemickej expozície ponatinibu. Hodnota  $AUC_{0-\infty}$  ponatinibu bola o 78% vyššia a hodnota  $C_{max}$  ponatinibu o 47% vyššia, ako v prípade samostatného podania ponatinibu.

Má sa postupovať opatrne a zvážiť zníženie začiatkovej dávky Iclusigu na 30 mg pri súbežnom používaní silných inhibítorov CYP3A, ako sú klaritromycín, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodón, nefinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín, troleandomycín, vorikonazol a grapefruitový džús.

### Látky, ktoré môžu znižovať sérové koncentrácie ponatinibu

#### *Induktory enzýmov CYP3A*

Súbežné podávanie jednej 45 mg dávky Iclusigu 19 zdravým dobrovoľníkom počas liečby rifampicínom (600 mg denne), ktorý je silný induktor CYP3A, znížilo v porovnaní s podaním samotného ponatinibu hodnotu  $AUC_{0-\infty}$  ponatinibu o 62% a  $C_{max}$  o 42%.

Súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4, ako sú karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutin, rifampicín a ľubovník bodkovaný, s ponatinibom sa má predísť. Majú sa zvážiť alternatívne spôsoby liečby namiesto CYP3A4 induktorov, okrem prípadov, kde prospech liečby preváži nad možným rizikom zníženej expozície ponatinibu.

### Látky, ktorých sérové koncentrácie môžu ponatinib zmeniť

#### *Substráty transportérov*

*In vitro* je ponatinib inhibítorom P-gp a BCRP. Preto môže mať ponatinib potenciál zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne podávaných substrátov P-gp (napr. digoxín, dabigatran, kolchicín, pravastatín) alebo BCRP (napr. metotrexát, rosuvastatín, sulfasalazín) a môže zvyšovať ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Pri podaní ponatinibu s týmito liekmi sa odporúča dôkladné klinické sledovanie.

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepčia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku liečené Iclusigom by mali byť poučené, aby neotehneli a muži liečení Iclusigom by mali byť poučení, aby počas liečby nespodili dieťa. Počas liečby by sa mala používať účinná metóda antikoncepcie. Nie je známe, či ponatinib ovplyvňuje účinnosť systémovej hormonálnej antikoncepcie. Má sa použiť alternatívna alebo dodatočná forma antikoncepcie.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Iclusigu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Iclusig sa má používať

počas gravidity len ak je to úplne nevyhnutné. Ak sa použije počas gravidity, pacientka musí byť informovaná o potenciálnych rizikách pre plod.

#### Laktácia

Nie je známe, či sa Iclusig vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje nemôžu vylúčiť potenciál vylučovania Iclusigu do ľudského mlieka. Laktácia má byť počas liečby Iclusigom ukončená.

#### Fertilita

Účinok Iclusigu na mužskú a ženskú fertilitu nie je známy.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Iclusig má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. S Iclusigom sú spojené nežiaduce reakcie ako letargia, závraty a rozmazané videnie. Preto sa pri vedení vozidiel a obsluhu strojov odporúča opatrnosť.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Prehľad bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti boli identifikované v nezaslepenom, medzinárodnom multicentrickom skúšaní s jedným ramenom so 449 CML a Ph+ ALL pacientmi, ktorí boli rezistentní alebo netolerovali predchádzajúcu TKI liečbu vrátane tých s BCR-ABL T315I mutáciou. Všetci pacienti dostávali 45 mg Iclusigu jedenkrát denne. Úpravy dávky na 30 mg jedenkrát denne alebo 15 mg denne boli dovoľené za účelom zvládnutia liečbou spôsobenej toxicity. Počas hlásenia mali všetci aktuálni pacienti boli následne sledovaní minimálne 27 mesiacov. Stredná hodnota trvania liečby Iclusigom bola 866 dní u CP-CML pacientov, 590 dní u AP-CML pacientov a 86 dní u BP-CML/Ph+ ALL pacientov. Stredná hodnota intenzity dávky bola 36 mg, alebo 80 % očakávanej dávky 45 mg.

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami >1 % (frekvencie v dôsledku liečby) boli pankreatitída (5,6 %), pyrexia (4,2 %), bolesti brucha (4,0 %), infarkt myokardu (3,6 %), fibrilácia siení (3,3 %), anémia, (3,3 %), znížený počet krvných doštičiek (3,1 %), febrilná neutropénia (2,9 %), zlyhanie srdca (2,0 %), zvýšená hladina lipázy (1,8 %), dyspnoe (1,6 %), hnačka (1,6 %), znížený počet neutrofilov (1,3 %), pancytopenia (1,3 %) a perikardiálny výpotok (1,3 %).

Závažné arteriálne kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne okluzívne nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa v tomto poradí vyskytli u 6,7 %, 5,6 % a 5,1 % pacientov liečených Iclusigom. Závažné venózne okluzívne reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 4,5 % pacientov.

Celkovo boli najčastejšími nežiaducimi reakciami ( $\geq 20$  %) znížený počet krvných doštičiek, vyrážky, suchá koža a abdominálna bolesť.

Arteriálne kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne okluzívne nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa v tomto poradí vyskytli u 9,6 %, 7,3 % a 6,9 % pacientov liečených Iclusigom. Venózne okluzívne reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 5,0 % pacientov. Celkovo sa arteriálne a venózne okluzívne nežiaduce reakcie vyskytli u 23 % pacientov liečených Iclusigom zo skúšania fázy 2, pričom závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 18 % pacientov. Niektorí pacienti zažili viac ako jeden typ udalosti.

Frekvencie výskytu nežiaducich príhod súvisiacich s liečbou a vedúcich k jej prerušeniu boli 14 % u CP-CML, 7 % u AP-CML a 4 % BP-CML/Ph+ ALL pacientov.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u CML a Ph+ ALL pacientov sú uvedené v tabuľke 3. Kategórie frekvencií sú veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé

( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie pozorované u CML a Ph+ ALL pacientov– frekvencia hlásená podľa incidencie udalostí v dôsledku liečby**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	infekcie horných dýchacích ciest
	Časté	zápal pľúc, sepsa, folikulitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	anémia, znížený počet krvných doštičiek, znížený počet neutrofilov
	Časté	pancytopenia, febrilná neutropénia, znížený počet bielych krviniek
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	znížená chuť do jedla
	Časté	dehydratácia, zadržiavanie tekutín, hypokalciémia, hyperglykémia, hyperurikémia, hypofosfatémia, hypertriglyceridémia, hypokaliémia, znížená hmotnosť
	Menej časté	syndróm rozpadu nádoru
Psychické poruchy	Veľmi časté	insomnia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy, závraty
	Časté	cerebrovaskulárna príhoda, mozgový infarkt, periférna neuropatia, letargia, migréna, hyperestézia, hypoestézia, parestézia, tranzitórny ischemický atak
	Menej časté	stenóza cerebrálnej artérie
Poruchy oka	Časté	rozmazané videnie, suché oči, periorbitálny edém, edém očného viečka
	Menej časté	venóznym trombolizmusu retiny, venóznou oklúziou retiny, oklúziou retinálnej artérie, poškodenie zraku
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	zlyhanie srdca, infarkt myokardu, kongestívne zlyhanie srdca, choroba koronárnych artérií, angína pectoris, perikardiálna efúzia, atriálna fibrilácia, znížená ejekčná frakcia
	Menej časté	myokardiálna ischemia, akútny koronárny syndróm, nepríjemný pocit na srdci, ischemická kardiomyopatia, koronárny tepnový spazmus, dysfunkcia ľavej komory, predsieňový flutter
Poruchy ciev	Veľmi časté	hypertenzia
	Časté	periférna arteriálna okluzívna choroba, periférna ischemia, periférna stenóza artérií, intermitentná klaudikácia, hlboká žilová trombóza, návaly tepla, sčervenanie
	Menej časté	slabá periférna cirkulácia, infarkt sleziny, žilová embólia, žilová trombóza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	dyspnoe, kašeľ
	Časté	pľúcna embólia, pleurálna efúzia, epistaxa, dyfónia, pľúcna hypertenzia

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	abdominálna bolesť, hnačka, vracanie, zápcha, nauzea, zvýšené množstvo lipázy
	Časté	pankreatitída, zvýšené množstvo krvnej amylázy, gastroezofageálny reflux, stomatitída, dyspepsia, abdominálna distenzia, zažívacie ťažkosti, sucho v ústach
	Menej časté	krvácanie do žalúdka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	zvýšené množstvo alanínaminotransferázy, zvýšené množstvo aspartátaminotransferázy
	Časté	zvýšené množstvo krvného bilirubínu, zvýšené množstvo krvnej alkalickéj fosfatázy, zvýšené množstvo gamaglutamyltransferázy
	Menej časté	hepatotoxicita, žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	vyrážky, suchá koža
	Časté	svrbivá vyrážka, exfoliatívna vyrážka, erytém, alopecia, pruritus, exfoliácia kože, nočné potenie, hyperhydróza, petéchie, ekchymóza, bolestivá koža, exfoliačná dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	bolesť kostí, artralgia, myalgia, bolesť v končatinách, bolesť chrbta, svalové spazmy
	Časté	muskuloskeletálna bolesť, bolesť krku, muskuloskeletálna bolesť hrude
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	únava, asténia, periférny edém, pyrexia, bolesť
	Časté	zimnica, príznaky podobné chrípke, bolesť na hrudi nesúvisiaca so srdcom, hmatateľná hrča, opuch tváre

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Vaskulárna oklúzia (pozri časť 4.2 a 4.4).*

U pacientov liečených Iclusigom sa objavila závažná vaskulárna oklúzia vrátane kardiovaskulárnych, cerebrovaskulárnych a periférnych vaskulárnych príhod a venózných trombotických príhod. Tieto príhody sa vyskytli u pacientov s alebo bez kardiovaskulárnych rizikových faktorov, vrátane pacientov vo veku 50 rokov alebo mladších. Vaskulárne oklúzne nežiaduce príhody sa objavili častejšie s rastúcim vekom a u pacientov s predošlou anamnézou ischemie, hypertenzie, diabetu alebo hyperlipidémie.

##### *Myelosupresia*

Myelosupresia bola často hlásená u všetkých populácií pacientov. Frekvencia stupňa 3 alebo 4 trombocytopenie, neutropenie a anémie bola vyššia u pacientov s AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL ako u pacientov s CP-CML (pozri tabuľku 4). Myelosupresia bola hlásená u pacientov s normálnou základnou hladinou laboratórnych hodnôt ako aj u pacientov s anomálnymi laboratórnymi hodnotami pred štúdiu.

Prerušenie liečby kvôli myelosupresii nebolo časté (trombocytopenia 4,5 %, neutropenia <1%, anémia <1%).

**Tabuľka 4 Výskyt klinicky relevantných laboratórných anomálií stupňa 3/4\* u  $\geq 2\%$  pacientov v ktorejkoľvek skupine ochorenia**

Laboratórne testy a vyšetrenia	Všetci pacienti (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
<b>Hematológia</b>				
Trombocytopenia (znížený počet krvných doštičiek)	40	35	49	46
Neutropénia (znížený ANC)	34	23	52	52
Leukopénia (znížený WBC)	25	12	37	53
Anémia (znížený Hgb)	20	8	31	46
Lymfopénia	17	10	25	28
<b>Biochémia</b>				
Zvýšená hladina lipázy	13	12	13	14
Znížená hladina fosforu	9	9	12	9
Zvýšená hladina glukózy	7	7	12	1
Zvýšená hladina ALT	6	4	8	7
Znížená hladina sodíka	5	5	6	2
Zvýšená hladina AST	4	3	6	3
Zvýšená hladina draslíka	2	2	1	3
Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy	2	1	4	2
Bilirubín	1	<1	2	1
Znížená hladina draslíka	2	<1	5	2
Zvýšená hladina amylázy	3	3	2	3
Znížená hladina vápnika	1	<1	2	1
ALT=alanínaminotransferáza, ANC=absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count), AST=aspartátaminotransferáza, Hgb=hemoglobín, WBC= počet bielych krviniek (white blood cell count).				
*Hlásené s použitím MedDRA a zatriedené s použitím kritérií všeobecnej terminológie Národného Inštitútu pre rakovinu (National Cancer Institute), verzia 4.0.				

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Jednotlivé hlásenia neúmyselného predávkovania Iclusigom boli hlásené v klinických skúšaníach. Jednotlivé dávky 165 mg a odhadovaná dávka 540 mg u dvoch pacientov nevedli k žiadnym klinicky významným nežiaducim reakciám. Viacnásobné dávky 90 mg za deň počas 12 dní u pacientov viedli k pneumónii, systémovej zápalovej odpovedi, atriálnej fibrilácii a asymptomatickej, stredne závažnej perikardiálnej efúzií. Liečba bola prerušená, príhody uplynuli a podávanie Iclusigu sa obnovilo s dávkou 45 mg jedenkrát denne. V prípade predávkovania Iclusigu má byť pacient pozorovaný a má sa mu podať vhodná podporná liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastikum, inhibítor proteínkinázy, ATC kód: L01XE24

Ponatinib je silný všeobecný BCR-ABL inhibítor so štrukturálnymi prvkami, vrátane trojitej väzby uhlík-uhlík, ktoré umožňujú vysokú väzbovú afinitu na prirodzené BCR-ABL a mutantné formy ABL kinázy. Ponatinib inhibuje aktivitu tyrozínkinázy ABL hodnotou  $IC_{50}$  0,4 nM a T315I mutantnej ABL s hodnotou  $IC_{50}$  2,0 nM. V bunkových testoch bol ponatinib schopný prekonať rezistenciu na imatinib, dasatinib a nilotinib, spôsobenú mutáciami domén BCR-ABL kinázy. V predklinických štúdiách mutagenézy sa koncentrácia 40 nM zistila ako koncentrácia ponatinibu dostatočná na >50% inhibíciu životaschopnosti buniek produkujúcich všetky testované mutanty BCR-ABL (vrátane T315I) a na potlačenie výskytu mutovaných klonov. V bunkových zrýchlených mutagénnych testoch sa nezistila mutácia BCR-ABL, ktorá by mohla vyvolať rezistenciu na 40 nM ponatinibu. Ponatinib podnecoval znižovanie nádorov a predĺžené prežitie u myši s nádormi, ktoré majú prirodzený alebo T315I mutantný BCR-ABL. Pri dávkach 30 mg alebo vyšších presiahnu plazmatické koncentrácie ponatinibu v rovnovážnom stave obyčajne 21 ng/ml (40 nM). Pri dávkach 15 mg alebo vyšších sa u 32 z 34 pacientov (94%) objavil  $\geq 50\%$  pokles CRKL fosforylácie v periférnych mononukleárných bunkách krvi, ktorý je biomarkerom BCR-ABL inhibície. Ponatinib inhibuje aktivitu iných klinicky relevantných kináz s hodnotami  $IC_{50}$  menej ako 20 nM a vykázal bunkovú aktivitu voči RET, FLT3 a KIT a členom FGFR, PDGFR a VEGFR skupiny kináz.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť Iclusigu u CML a Ph+ ALL pacientov, ktorí boli rezistentní alebo netolerovali predchádzajúcu liečbu inhibítorom tyrozínkinázy (TKI), boli hodnotené v nezaslepenom, medzinárodnom multicentrickom skúšaní s jedným ramenom. Všetkým pacientom bol podaný Iclusig v dávke 45 mg jedenkrát denne s možnosťou zníženia dávky a jej prerušenia, po ktorých nasledovalo opätovné podanie dávok a ich zvýšenie. Pacienti boli zadelení do jednej zo šiestich kohort na základe fázy ochorenia (CP-CML; AP-CML; alebo BP-CML/Ph+ ALL), rezistencie alebo intolerancie (R/I) na dasatinib alebo nilotinib a prítomnosti T315I mutácie. Skúšanie pokračuje.

Rezistencia v CP-CML bola definovaná ako neschopnosť dosiahnuť buď celkovú hematologickú odpoveď (do 3 mesiacov), menšiu cytogenetickú odpoveď (do 6 mesiacov) alebo veľkú cytogenetickú odpoveď (do 12 mesiacov) počas užívania dasatinibu alebo nilotinibu. CP-CML pacienti, u ktorých sa objavila strata odpovede alebo sa vyvinula mutácia domény pre kinázu v neprítomnosti celkovej cytogenetickej odpovede alebo progresie k AP-CML alebo BP-CML kedykoľvek počas užívania dasatinibu alebo nilotinibu, sa tiež považovali za rezistentných. Rezistencia v AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL bola definovaná ako neschopnosť dosiahnuť buď veľkú hematologickú odpoveď (AP-CML do 3 mesiacov, BP-CML/Ph+ ALL do 1 mesiaca), zánik veľkej hematologickej odpovede (kedykoľvek) alebo vznik mutácie domény kinázy v neprítomnosti veľkej hematologickej odpovede počas užívania dasatinibu alebo nilotinibu.

Intolerancia bola definovaná ako prerušenie užívania dasatinibu alebo nilotinibu kvôli toxicite napriek optimálnemu zvládnutiu počas absencie celkovej cytogenetickej odpovede u CP CML pacientov alebo veľkej hematologickej odpovede u AP CML, BP CML alebo Ph+ ALL pacientov.

Primárnym hodnotením účinnosti v CP-CML bola veľká cytogenetická odpoveď (major cytogenetic response, MCyR), ktorá zahŕňala celkovú alebo čiastočnú odpoveď (complete a partial cytogenetic responses, CCyR a PCyR). Sekundárnymi hodnoteniami účinnosti v CP-CML boli celková hematologická odpoveď (complete haematological response, CHR) a veľká molekulová odpoveď (major molecular response, MMR).

Primárnym hodnotením účinnosti v AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL bola veľká hematologická odpoveď (major haematological response, MaHR), definovaná buď ako celková hematologická odpoveď (complete haematological response CHR) alebo žiadny dôkaz leukémie (NEL). Sekundárnymi hodnoteniami účinnosti v AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL boli MCyR a MMR.

Dodatočné sekundárne hodnotenia bezpečnosti u všetkých pacientov zahŕňali: Potvrdená MCyR, čas dosiahnutia odpovede, trvanie odpovede, prežitie bez progresie ochorenia a celkové prežitie.

Do skúšania bolo zahrnutých 449 pacientov, z ktorých 444 vyhovelo analýze: 267 CP-CML pacientov (R/I kohorta: n=203, T315I kohorta: n=64), 83 AP-CML pacientov (R/I kohorta: n=65, T315I kohorta:



n=18), a 62 BP-CML (R/I kohorta: n=38, T315I kohorta: n=24) a 32 Ph+ ALL pacientov (R/I kohorta: n=10, T315I kohorta: n=22). Predchádzajúca MCyR alebo lepšia (MCyR, MMR alebo CMR) na dasatinib alebo nilotinib sa dosiahla len u 26% pacientov s CP-CML a predchádzajúca MaHR alebo lepšia (MaHR, MCyR, MMR alebo CMR) sa dosiahla len u 21% AP-CML pacientov a 24% BP-CML/Ph+ALL pacientov. Demografické charakteristiky pri zaradení do skúšania sú opísané v tabuľke 5:

**Tabuľka 5 Demografické charakteristiky a stav ochorenia**

Charakteristiky pacienta pri zaradení	Celková populácia hodnotenia bezpečnosti N=449
<b>Vek</b>	
Stredná hodnota, roky (rozpätie)	59 (18 - 94)
<b>Pohlavie, n (%)</b>	
Muži	238 (53%)
<b>Rasa, n (%)</b>	
Ázijci	59 (13%)
Čierni/Africkí Američania	25 (6%)
Bieli	352 (78%)
Iné	13 (3%)
<b>ECOG stav výkonu, n (%)</b>	
ECOG=0 alebo 1	414 (92%)
<b>Anamnéza ochorenia</b>	
Stredná hodnota času od diagnózy do prvej dávky, roky (rozpätie)	6,09 (0,33 - 28.47)
Rezistentní na predchádzajúcu TKI liečbu*, n (%)	374 (88%)
Predchádzajúca TKI liečba – počet režimov, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
BCR-ABL mutácia zistená pri zaradení, n (%)	
Žiadne	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* zo 427 pacientov hlásiacich predchádzajúcu TKI liečbu dasatinibom alebo nilotinibom	

Celkovo malo pri zaradení 55% pacientov jednu alebo viac mutácií domény pre BCR-ABL kinázu. Najčastejšími boli: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) a E359V (4%). U 67% CP-CML pacientov v kohorte R/I sa nezistili žiadne mutácie pri zaradení do štúdie.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 6, 7 a 8.

**Tabuľka 6 Účinnosť Iclusigu u rezistentných alebo intolerantných CML pacientov v chronickej fáze**

	Celkom (N=267)	Rezistentní alebo intolerantní	
		R/I Kohorta (N=203)	T315I Kohorta (N=64)
<b>Cytogenetická odpoveď</b>			
Veľká (MCyR) <sup>a</sup> % (95% CI)	54% (48 – 60)	49% (42 – 56)	70% (58 – 81)
Celková (CCyR) % (95% CI)	44% (38 – 50)	37% (31 – 44)	66% (53 – 77)
<b>Veľká molekulová odpoveď<sup>b</sup></b> % (95% CI)	30% (24 – 36)	23% (18 – 30)	50% (37 – 63)
<p><sup>a</sup> Primárne hodnotenie pre CP-CML kohorty bola MCyR, ktorá je kombináciou celkovej (počet nedetekovateľných Ph+ buniek) a čiastočnej (1% až 35% Ph+ buniek) cytogenetickej odpovede.</p> <p><sup>b</sup> Merané v periférnej krvi. Definovaná ako <math>\leq 0,1\%</math> pomer BCR-ABL ku ABL transkriptov na medzinárodnej mierke (International Scale, IS) (t. j. <math>\leq 0,1\%</math> BCR-ABL<sup>IS</sup>; pacienti musia mať b2a2/b3a2 (p210) transkript), v periférnej krvi meraných kvantitatívnou reakciou polymérnych reťazcov reverznej transkriptázy (qRT PCR).</p>			

CP-CML pacienti, ktorí dostali menej predchádzajúcich TKI dosiahli vyššie cytogenetické, hematologické a molekulové odpovede. Z CP-CML pacientov dosiahlo MCyR počas liečby Iclusigom 81% (13/16) pacientov v minulosti liečených jedným, 61% (65/105) pacientov v minulosti liečených dvoma a 46% (66/143) pacientov v minulosti liečených tromi TKI.

Z CP-CML pacientov bez žiadnych mutácií pri zaradení do štúdie dosiahlo MCyR 46% (63/136).

Na každú BCR-ABL mutáciu zistenú u viac ako jedného CP-CML pacienta pri zaradení sa po liečbe Iclusigom dosiahla MCyR.

U CP-CML pacientov, ktorí dosiahli MCyR, bola stredná hodnota času k MCyR 84 dní (rozpätie: 49 až 334 dní) a u pacientov, ktorí dosiahli MMR, bola stredná hodnota času k MMR 167 dní (rozpätie: 55 až 421 dní). V čase aktualizovaného hlásenia s minimálnym následným sledovaním 27 mesiacov pre všetkých aktuálnych pacientov neboli stredné hodnoty trvania MCyR a MMR ešte dosiahnuté. Na základe Kaplanových-Meierových odhadov sa očakáva, že 87 % (95 % CI: [78 % – 92 %]) CP-CML pacientov (stredná hodnota trvania liečby: 866 dní), ktorí dosiahli MCyR a 66 % (95 % CI: [55 % – 75 %]) CP-CML pacientov, ktorí dosiahli MMR, udržia minimálnu odpoveď 24 mesiacov.

**Tabuľka 7 Účinnosť Iclusigu u rezistentných alebo intolerantných CML pacientov v pokročilej fáze**

	Akcelerovaná fáza CML			Blastová fáza CML		
	Celkom (N=83)	Rezistentní alebo intolerantní		Celkom (N=62)	Rezistentní alebo intolerantní	
		R/I Kohorta (N=65)	T315I Kohorta a (N=18)		R/I Kohorta (N=38)	T315I Kohorta (N=24)
<b>Rýchlosť hematologickej odpovede</b>						
Veľká <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	58% (47 – 69)	60% (47 – 72)	50% (26 – 74)	31% (20 – 44)	32% (18 – 49)	29% (13 – 51)
Celková <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	47% (36 – 58)	46% (34 – 49)	50% (26 – 74)	21% (12 – 33)	24% (11 – 40)	17% (5 – 37)
<b>Veľká cytogenetická odpoveď<sup>c</sup></b> % (95% CI)	39% (28 – 50)	34% (23 – 47)	56% (31 – 79)	23% (13 – 35)	18% (8 – 34)	29% (13 – 51)

<sup>a</sup> Primárne hodnotenie pre AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL kohorty bola MaHR, ktorá je kombináciou celkovej hematologickej odpovede a žiadnej evidencie leukémie.

<sup>b</sup> CHR: WBC ≤ inštitučná ULN, ANC ≥1000/mm<sup>3</sup>, doštičky ≥100 000/mm<sup>3</sup>, žiadne blasty alebo promyelocyty v periférnej krvi, blasty kostnej drene ≤5%, <5% myelocytov a metamyelocytov v periférnej krvi, bazofily <5% v periférnej krvi. Žiadna extramedulárna účasť (vrátane žiadnej hepatomegálie alebo splenomegálie).

<sup>c</sup> MCyR je kombináciou celkovej (žiadne detekovateľné Ph+ bunky) a čiastočnej (1% až 35% Ph+ bunky) cytogenetickej odpovede.

**Tabuľka 8 Účinnosť Iclusigu u rezistentných alebo intolerantných Ph+ ALL pacientov**

	Celkom (N=32)	Rezistentní alebo intolerantní	
		R/I kohorta (N=10)	T315I kohorta (N=22)
<b>Rýchlosť hematologickej odpovede</b>			
Veľká <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	41% (24 – 59)	50% (19 – 81)	36% (17 – 59)
Celková <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	34% (19 – 53)	40% (12 – 73)	32% (14 – 55)
<b>Veľká cytogenetická odpoveď<sup>c</sup></b> % (95% CI)	47% (29 – 65)	60% (26 – 88)	41% (21 – 64)

<sup>a</sup> Primárne hodnotenie pre AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL kohorty bola MaHR, ktorá je kombináciou celkovej hematologickej odpovede a žiadnej evidencie leukémie.

<sup>b</sup> CHR: WBC ≤ inštitučná ULN, ANC ≥1000/mm<sup>3</sup>, doštičky ≥100 000/mm<sup>3</sup>, žiadne blasty alebo promyelocyty v periférnej krvi, blasty kostnej drene ≤5%, <5% myelocytov a metamyelocytov v periférnej krvi, bazofily <5% v periférnej krvi. Žiadna extramedulárna účasť (vrátane žiadnej hepatomegálie alebo splenomegálie).

<sup>c</sup> MCyR je kombináciou celkovej (žiadne detekovateľné Ph+ bunky) a čiastočnej (1% až 35% Ph+ bunky) cytogenetickej odpovede.

Stredná hodnota času k MaHR u pacientov s AP-CML, BP-CML a Ph+ ALL bola 21 dní (rozpätie 12 až 176 dní), 29 dní (rozpätie 12 až 113 dní) a 20 dní (rozpätie 11 až 168 dní). V čase aktualizovaného hlásenia s minimálnym následným sledovaním 27 mesiacov pre všetkých pacientov bola stredná hodnota trvania MaHR pre AP-CML (stredná hodnota trvania liečby: 590 dní), BP-CML (stredná hodnota trvania liečby: 89 dní) a Ph+ ALL (stredná hodnota trvania liečby: 81 dní) pacientov odhadnutá na 13,1 mesiaca (rozpätie 1,2 až 35,8+ mesiaca), 6,1 mesiaca (rozpätie 1,8 až 31,8+ mesiaca) a 3,3 mesiaca (rozpätie 1,8 až 13,0+ mesiaca).

U všetkých pacientov v rámci skúšania fázy 2 vzťah medzi intenzitou a bezpečnosťou dávky ukazoval, že existuje výrazný nárast nežiaducich udalostí stupňa  $\geq 3$  (zlyhanie srdca, arteriálna trombóza, hypertenzia, trombocytopenia, pankreatitída, neutropénia, vyrážky, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, zvýšená hladina lipázy, myelosupresia) pri rozpätí dávky vyššom ako 15 až 45 mg raz za deň.

Z analýzy vzťahu medzi intenzitou a bezpečnosťou dávky v rámci skúšania fázy 2 vyplynulo, že po prispôbení v súvislosti s kovariátmi je celková intenzita dávky výrazne spojená so zvýšeným rizikom vaskulárnej oklúzie, s pomerom šancí (odds ratio, OR) približne 1,6 pre každé zvýšenie o 15 mg. Okrem toho, výsledky z analýz logistickej regresie údajov od pacientov v rámci skúšania fázy 1 naznačujú vzťah medzi systemickou expozíciou (AUC) a výskytom arteriálnych trombotických udalostí. Očakáva sa preto zníženie dávky, aby sa zmiernilo riziko vaskulárnych okluzívnych udalostí, ale analýza naznačila, že môže existovať „prenosný“ účinok vyšších dávok, takže by mohlo trvať niekoľko mesiacov, než by sa zníženie dávky odrazilo v zmiernení rizika. Iné kovariáty, ktoré vykazujú štatisticky významné spojenie s výskytom vaskulárnych okluzívnych udalostí v tejto analýze, sú lekárska anamnéza ischémie a vek.

#### Zníženie dávky u CP-CML pacientov

V rámci skúšania fázy 2 bolo v nadväznosti na nežiaduce udalosti odporúčané zníženie dávky; okrem toho sa v októbri 2013 v tomto skúšaní zaviedli nové odporúčania na eventuálne zníženie dávky u všetkých CP-CML pacientov pri absencii nežiaducich udalostí s cieľom zmierniť riziko vaskulárnych okluzívnych udalostí.

#### *Bezpečnosť*

V rámci skúšania fázy 2 87 CP-CML pacientov dosiahlo MCyR pri dávke 45 mg, 45 CP-CML pacientov dosiahlo MCyR po znížení dávky na 30 mg, väčšinou z dôvodu nežiaducich udalostí. Vaskulárne okluzívne udalosti sa vyskytli u 44 z týchto 132 pacientov. Väčšina z týchto udalostí sa vyskytla pri dávke, pri ktorej pacienti dosiahli MCyR; menej udalostí sa vyskytlo po znížení dávky.

**Tabuľka 9 Prvé vaskulárne okluzívne nežiaduce udalosti u CP-CML pacientov, ktorí dosiahli MCyR pri 45 mg alebo 30 mg (extrakcia údajov 7. apríl 2014)**

	Najnovšia dávka pri výskyte prvej vaskulárnej okluzívnej udalosti		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>Dosiahnutá MCyR pri 45 mg (N=87)</b>	19	6	0
<b>Dosiahnutá MCyR pri 30 mg (N=45)</b>	1	13	5

#### *Účinnosť*

Sú dostupné predbežné údaje zo skúšania fázy 2 týkajúce sa udržania odpovede (MCyR a MMR) u všetkých CP-CML pacientov, ktorí podstúpili zníženie dávky z akéhokoľvek dôvodu. V tabuľke 10 sú uvedené tieto údaje v prípade pacientov, ktorí dosiahli MCyR a MMR pri 45 mg; podobné údaje sú dostupné v prípade pacientov, ktorí dosiahli MCyR a MMR pri 30 mg.

Väčšina pacientov, ktorí podstúpili zníženie dávky, si udržala odpoveď (MCyR a MMR) počas trvania aktuálne dostupného následného sledovania. Väčšine pacientov, ktorým sa napokon znížila dávka na 15 mg, sa na začiatku znížila dávka na 30 mg na určité obdobie. Časť pacientov nepodstúpila žiadne zníženie dávky na základe individuálneho posúdenia pomeru prínosu a rizika.

Na vytvorenie formálnych odporúčaní na úpravu dávky pri absencii nežiaducej udalosti ako stratégie minimalizovania rizík sa vyžadujú ďalšie údaje o udržaní odpovede (pozri časti 4.2 a 4.4).

**Tabuľka 10 Udržanie odpovede u CP-CML pacientov, ktorí dosiahli MCyR alebo MMR pri dávke 45 mg (extrakcia údajov 7. apríl 2014)**

	Dosiadnutá MCyR pri 45 mg (N=87)		Dosiadnutá MMR pri 45 mg (N=63)	
	Počet pacientov	Udržaná MCyR	Počet pacientov	Udržaná MMR
<b>Žiadne zníženie dávky</b>	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
<b>Zníženie dávky len na 30 mg</b>	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90-dňové zníženie pri 30 mg	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180-dňové zníženie pri 30 mg	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360-dňové zníženie pri 30 mg	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
<b>Akémkoľvek zníženie dávky na 15 mg</b>	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90-dňové zníženie pri 15 mg	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180-dňové zníženie pri 15 mg	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360-dňové zníženie pri 15 mg	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Antileukemická aktivita Iclusigu sa hodnotila v štúdiu fázy 1 so stupňovaním dávky, ktorá zahŕňala 65 CML a Ph+ ALL pacientov; štúdiu prebieha. Zo 43 CP-CML pacientov, 31 CP-CML pacientov dosiahlo MCyR so strednou hodnotou trvania následného sledovania 25,3 mesiacov (rozpätie: 1,7 až 38,4 mesiacov). V čase hlásenia bolo 25 CP-CML pacientov v MCyR (stredné hodnoty trvania MCyR neboli dosiahnuté).

#### Elektrofyziológia srdca

Potenciál Iclusigu predĺžiť interval QT sa hodnotil u 39 pacientov s leukémiou, ktorí dostali 30 mg, 45 mg alebo 60 mg Iclusigu jedenkrát denne. Sériové EKG záznamy v troch opakovaníach sa zaznamenali pri vstupe do skúšania a v rovnovážnom stave, aby sa hodnotil účinok ponatinibu na interval QT. V štúdiu sa nezistili žiadne klinicky významné zmeny priemernej hodnoty intervalu QTc (t.j. > 20 ms) v porovnaní so základnou hodnotou pri vstupe. Okrem toho, farmakokineticko-farmakodynamické modely nezobrazujú žiadny vzťah medzi expozíciou a účinkom. Odhadovaná priemerná QTcF zmena je -6,4 ms (horná hranica konfidenčného intervalu -0,9 ms) pri  $C_{max}$  v skupine s dávkou 60 mg.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Iclusigom vo vekovej podskupine CML a Ph+ ALL detí od narodenia do menej ako 1 roku. Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Iclusigom vo vekovej podskupine CML a Ph+ ALL detí od 1 roku do menej ako 18 rokov (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Maximálne koncentrácie ponatinibu sa pozorujú približne 4 hodiny po perorálnom podaní. V rozmedzí klinicky relevantných dávok hodnotených u pacientov (15 mg až 60 mg) vykazoval ponatinib dávke úmerný nárast oboch hodnôt,  $C_{max}$  a AUC. Geometrický priemer (CV%) pre  $C_{max}$  expozíciu dosiahnutú v rovnovážnom stave pre ponatinib 45 mg denne bol 77 ng/ml (50%) a pre  $AUC_{(0-t)}$  expozíciu 1296 ng•hr/ml (48%). Po požití jedla s buď vysokým alebo nízkym obsahom tukov sa plazmatické expozície ponatinibu ( $C_{max}$  a AUC) nelíšili od tých, ktoré sa pozorovali v stave nalačno. Iclusig možno užiť s jedlom alebo bez jedla. Súbežné podávanie Iclusigu so silným inhibítorom sekrécie žalúdočnej kyseliny viedlo k miernemu zníženiu hodnoty  $C_{max}$  ponatinibu bez zníženia hodnoty  $AUC_{0-\infty}$ .

### Distribúcia

Ponatinib má vysokú väzbu (>99%) na proteíny plazmy *in vitro*. Pomer krv/plazma pre ponatinib je 0,96. Ponatinib nie je vytlačený súbežným podávaním ibuprofenu, nifedipínu, propranololu, kyseliny salicylovej alebo warfarínu. Pri denných dávkach 45 mg je geometrický priemer (CV%) zdanlivého objemu distribúcie v rovnovážnom stave 1101 litrov (94%), čo naznačuje, že ponatinib je rozsiahle distribuovaný v extravaskulárnom priestore. *In vitro* štúdie naznačujú, že ponatinib buď nie je substrátom alebo je slabým substrátom pre P-gp a proteín rezistentný na rakovinu prsníka BCRP. Ponatinib nie je substrátom pre ľudské polypeptidy transportujúce organické anióny OATP1B1, OATP1B3 a transportéry organických kationov OCT-1.

### Biotransformácia

Ponatinib sa metabolizuje esterázami a/alebo amidázami na neaktívnu kyselinu karboxylovú. Tiež je metabolizovaný CYP3A4 na N-demetylovaný metabolit, ktorý je 4-krát menej aktívny ako ponatinib. Kyselina karboxylová tvorí 58% a N-demetylovaný metabolit 2% cirkulujúcej hladiny ponatinibu.

V terapeutických sérových koncentráciách ponatinib nevyvolal inhibíciu OATP1B1 alebo OATP1B3, OCT1 alebo OCT2, transportérov organických aniónov OAT1 alebo OAT3 alebo efluxnej pumpy žľočových solí (BSEP) *in vitro*. Preto nie je pravdepodobné, že v dôsledku inhibície substrátov sprostredkovanej ponatinibom pre tieto transportéry dôjde ku klinickým liekovým interakciám. *In vitro* štúdie ukazujú, že klinické liekové interakcie nie sú pravdepodobné v dôsledku ponatinibom sprostredkovanej inhibície metabolizmu substrátov pre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A or CYP2D6.

*In vitro* štúdia ľudských hepatocytov ukazuje, že klinické liekové interakcie sú nepravdepodobné aj v dôsledku ponatinibom sprostredkovanej indukcie metabolizmu substrátov pre CYP1A2, CYP2B6, alebo CYP3A.

### Eliminácia

Po podaní jednej a viacerých 45 mg dávok Iclusigu bol terminálny eliminačný polčas ponatinibu 22 hodín a podmienky rovnovážneho stavu sa obyčajne dosiahnu do 1 týždňa nepretržitého dávkovania. Pri dávkovaní jedenkrát denne sa plazmatická expozícia ponatinibu zvýši približne 1,5-krát medzi prvou dávkou a podmienkami v rovnovážnom stave. Hoci sa plazmatické expozície ponatinibu zvýšili na úrovne rovnovážneho stavu s nepretržitým dávkovaním, populačná farmakokinetická analýza predpokladá obmedzený nárast zdanlivého perorálneho klírensu ponatinibu počas prvých dvoch týždňov nepretržitého podávania, čo nie je považované za klinicky relevantné. Ponatinib sa prednostne eliminuje stolicou. Po podaní perorálnej dávky [ $^{14}C$ ]-označeného ponatinibu sa približne 87% dávky dostane do stolice a približne 5% v moči. Nezmenený ponatinib tvorí 24% podanej dávky v stolici a <1% v moči. Zvyšok dávky sa nachádza vo forme metabolitov.

### Poškodenie obličiek

Iclusig nebol skúšaný u pacientov s poškodením obličiek. Hoci renálna exkrécia nie je hlavnou cestou eliminácie ponatinibu, nebol stanovený potenciál ovplyvnenia hepatálnej eliminácie v dôsledku stredne ťažkého až ťažkého poškodenia obličiek (pozri časť 4.2).

### Poškodenie pečene

Jednotlivá dávka 30 mg ponatinibu bola podaná pacientom s miernym, stredným alebo závažným poškodením funkcie pečene a zdravým dobrovoľníkom s normálnou funkciou pečene. Hodnota  $C_{max}$  ponatinibu bola provnateľná u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene a u pacientov s normálnou funkciou pečene. U pacientov so stredným a závažným poškodením funkcie pečene boli hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-\infty}$  ponatinibu nižšie a plazmatický eliminačný polčas ponatinibu bol dlhší u pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením pečene, ale nie klinicky signifikantne odlišné od hodnôt u zdravých pacientov s normálnou funkciou pečene.

V porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi s normálnou funkciou pečene sa u pacientov s rôznym stupňom poškodenia funkcie pečene nepozorovali žiadne významné rozdiely v PK ponatinibu. Zníženie začiatkovej dávky Iclusigu u pacientov s poškodením funkcie pečene nie je potrebné (pozri časť 4.2 a 4.4).

### Vnútorne faktory ovplyvňujúce farmakokinetiku ponatinibu

Nevykonal sa žiadne štúdie na posúdenie vplyvu pohlavia, veku, rasy a telesnej hmotnosti na farmakokinetiku ponatinibu. Z farmakokinetickej analýzy na integrovanej populácii, ktorá sa vykonala vo vzťahu k ponatinibu, vyplýva, že vek môže byť prediktorom variability pre zdanlivý perorálny klírens ponatinibu (CL/F). Pohlavie, rasa a telesná hmotnosť neboli prediktormi pri vysvetľovaní variability farmakokinetiky ponatinibu medzi pacientmi.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Iclusig sa hodnotil v štúdiách bezpečnostnej farmakológie, toxicity opakovaných dávok, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a fototoxicity.

Ponatinib nevykazoval genotoxické vlastnosti, keď sa hodnotil v štandardných *in vitro* a *in vivo* systémoch.

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, sú opísané nižšie.

Deplécia lymfatických orgánov sa pozorovala v štúdiách toxicity opakovaných dávok na potkanoch a cynomológnych opiciach. Ukázalo sa, že sú účinky po ukončení liečby reverzibilné.

Hyper-/hypoplastické zmeny chondrocytov v rastovej platničke sa zaznamenali v štúdiách toxicity opakovaných dávok na potkanoch.

U potkanov boli po chronickom podávaní nájdené zápalové zmeny so zvýšenými hladinami neutrofilov, monocytov, eozinofilov a fibrinogénu v predkožkovej a klitoriálnej žľaze.

Zmeny kože vo forme chrást, hyperkeratózy alebo erytému sa pozorovali v štúdiách toxicity na cynomológnych opiciach. Suchá, šupinatá koža sa pozorovala v štúdiách toxicity na potkanoch.

V štúdiu s potkanmi sa u zvierat užívajúcich 5 a 10 mg/kg ponatinibu pozorovali difúzny edém rohovky s infiltráciou neutrofilných buniek a hyperplastické zmeny v lentikulárnom epiteli naznačujúce miernu fototoxickú reakciu.

U cynomológnych opíc sa zaznamenali systolické šelesty bez makroskopických alebo mikroskopických súvisiacich javov u jednotlivých zvierat užívajúcich 5 a 45 mg/kg ponatinibu v štúdiu toxicity po jednej dávke a v 4-týždňovej štúdiu toxicity opakovaných dávok 1, 2,5 a 5 mg/kg. Klinická relevancia tohto zistenia nie je známa.

U cynomológnych opíc sa v 4-týždňovej štúdiu toxicity opakovaných dávok pozorovala folikulárna atfia štítnej žľazy, väčšinou sprevádzaná redukciami hladín T3 a tendenciou k zvýšeným hladinám TSH.

V štúdiu toxicity opakovaných dávok na cynomológnych opiciach sa zaznamenali s ponatinibom súvisiace mikroskopické nálezy vo vaječníkoch (zvýšená folikulárna atrézia) a semenníkoch (minimálna degenerácia zárodočných buniek) u zvierat užívajúcich 5 mg/kg ponatinibu.

Pri dávkach 3, 10, a 30 mg/kg spôsobuje ponatinib zvýšenie vylučovania moču a elektrolytov a spôsoboval pokles vyprázdňovania žalúdka vo farmakologických štúdiách bezpečnosti na potkanoch.

U potkanov pri maternom toxickom dávkovaní sa pozorovala embryo-fetálna toxicita vo forme postimplantačnej straty, zníženej telesnej hmotnosti plodu a viacerých zmien mäkkých tkanív a kostí. Viaceré zmeny mäkkých tkanív a kostí plodu sa tiež pozorovali pri maternom netoxickom dávkovaní.

U dospievajúcich potkanov sa pozorovala úmrtnosť vzťahujúca sa na zápalové účinky u zvierat, ktoré boli liečené dávkou 3mg/kg/deň a redukcia telesnej hmotnosti pri dávkach 0,75, 1,5 a 3 mg/kg/deň počas fázy liečby pred odstavením alebo krátko po odstavení. Ponatinib nemal nepriaznivé účinky na dôležité vývojové parametre v štúdiu toxicity dospievajúcich jedincov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ karboxymetylškrobu

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Magnéziumstearát

#### Obal tablety

Mastenec

Makrogol 4000

Poly(vinylalkohol)

Oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v pôvodnom na ochranu pred svetlom.

Fľaša obsahuje jednu zapečatenú nádobku obsahujúcu molekulárne sitové vysúšadlo. Nádobku uchovávajú vo fľaši.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) so skrutkovateľným uzáverom s obsahom 30 alebo 90 filmom obalených tabliet spolu s jednou plastovou nádobkou obsahujúcou molekulárne sitové vysúšadlo.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.



## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

### Likvidácia:

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

### Zaobchádzanie s liekom:

Pacienti majú byť upozornení, aby neprehltali nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Veľká Británia

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 1. júla 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

Aktualizovaný RMP sa predkladá do 24. Novembra 2014.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

V každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodne s príslušným národným orgánom na forme a obsahu vzdelávacieho programu vrátane komunikačných médií, spôsobu distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Cieľom vzdelávacieho programu je poskytnúť informácie, ktoré pomôžu identifikovať pacientov vhodných na liečbu a porozumieť spôsobu bezpečného používania ponatinibu, rizikám pre pacientov a dôležitým nežiaducim reakciám, v prípade ktorých sa odporúča monitorovanie a úprava dávky. Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde sa ICLUSIG uvádza

na trh, bola všetkým lekárom, od ktorých sa očakáva predpisovanie lieku ICLUSIG, poskytnutá Brožúra pre zdravotníckych pracovníkov.

Kľúčové prvky Brožúry pre zdravotníckych pracovníkov:

- Dôležitosť posúdenia rizík pred začiatkom liečby ponatinibom.
  - Dostupné údaje o vzťahu medzi dávkou a rizikom vaskulárnych okluzívnych udalostí. Faktory, ktoré sa majú zohľadniť, ak sa uvažuje o znížení dávky u CP-CML pacientov, ktorí dosiahli MCyR pri absencii nežiaducej udalosti. Odporúčanie starostlivo monitorovať odpoveď, ak sa pristúpi k zníženiu dávky.
  - Odporúčanie zvážiť ukončenie podávania ponatinibu, ak sa do 3 mesiacov (90 dní) nevyskytla úplná hematologická odpoveď.
  - Informácie o dôležitosti nežiaducich reakciách, v súvislosti s ktorými sa odporúča monitorovanie a/alebo úprava dávky, ako je uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku: pankreatitída, zvýšená hladina amylázy a lipázy, myelosupresia, anomálie funkcií pečene, krvácanie, zlyhanie srdca/dysfunkcia ľavej komory, vaskulárne okluzívne udalosti a hypertenzia.
  - Pokyny na zvládanie nežiaducich udalostí založené na monitorovaní a úprave dávky alebo na skončení liečby.
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom určiť optimálnu začiatočnú dávku Iclusigu a charakterizovať bezpečnosť a účinnosť Iclusigu v nadväznosti na zníženie dávky po dosiahnutí MCyR u pacientov s CP-CML má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať štúdiu o rozpätí dávky a predložiť jej výsledky.	Jún 2019

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL A OZNAČENIE FLIAŠ**

**1. NÁZOV LIEKU**

Iclusig 15 mg filmom obalené tablety  
ponatinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg ponatinibu (vo forme hydrochloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tabliet  
180 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA**

Na perorálne použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Vonkajší kartónový obal:  
Nepreháľajte nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/13/839/001 60 filmom obalených tabliet  
EU/1/13/839/002 180 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší kartónový obal:  
Iclusig 15 mg



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL A OZNAČENIE FLIAŠ**

**1. NÁZOV LIEKU**

Iclusig 45 mg filmom obalené tablety  
ponatinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 45 mg ponatinibu (vo forme hydrochloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tabliet  
90 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Na perorálne použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**Vonkajší kartónový obal:**  
Nepreháľajte nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/13/839/003 30 filmom obalených tabliet  
EU/1/13/839/004 90 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší kartónový obal:  
Iclusig 45 mg

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Iclusig 15 mg filmom obalené tablety Iclusig 45 mg filmom obalené tablety ponatinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Iclusig a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Iclusig
3. Ako užívať Iclusig
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Iclusig
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Iclusig a na čo sa používa

Iclusig sa **používa na liečbu** dospelých pacientov s nasledujúcimi typmi **leukémie**, ktorí už nemajú žiadny prospech z liečby inými liekmi, alebo majú určitý rozdiel v genetike, známy ako mutácia T315I.

- chronická myeloidná leukémia (CML): rakovina krvi vyznačujúca sa príliš vysokým počtom anomálnych bielych krviniek v krvi a kostnej dreni (kde sa tvoria krvinky)
- akútna lymfoblastická leukémia s pozitívnym chromozómom Filadelfia (Ph+ ALL): druh leukémie vyznačujúci sa príliš veľkým počtom nevyvinutých bielych krviniek v krvi a kostnej dreni, kde sa tvoria krvinky. Pri tomto type leukémie sa zmení usporiadanie určitej časti DNA (genetického materiálu), v dôsledku čoho sa vytvorí neprirodzený chromozóm, tzv. chromozóm Filadelfia.

Iclusig patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory kinázy tyrozínu. U pacientov s CML a Ph+ ALL zmeny v DNA spúšťajú signál, ktorý telu prikazuje produkovať anomálne biele krvinky. Iclusig blokuje tento signál, čím zastavuje tvorbu týchto buniek.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Iclusig

##### Neužívajte Iclusig

- ak ste **alergický** (precitlivený) na ponatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

## Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Iclusig, ak:

- máte poruchu pečene alebo pankreasu alebo zníženú funkciu obličiek. Váš lekár môže podniknúť ďalšie preventívne kroky.
- ste požívali alebo požívate nadmerné množstvo alkoholu
- ste v minulosti prekonali srdcový infarkt alebo mŕtvicu
- ste mali v minulosti vo vašich cievach krvné zrazeniny
- máte problém so srdcom, vrátane zlyhania srdca, nepravidelného srdcového tepu a predĺženia intervalu QT
- máte vysoký krvný tlak
- ste v minulosti mali problémy s krvácaním

Váš lekár vykoná:

- hodnotenie funkcie vášho srdca a stavu vašich ciev a žíl
- vyšetrenie celkového krvného obrazu  
Ten sa bude opakovať každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov po začatí liečby. Potom sa toto vyšetrenie vykoná raz za mesiac alebo podľa príkazu lekára.
- kontrolu proteínov v sére známych ako lipáza  
Sérový proteín nazývaný lipáza sa bude kontrolovať každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov a potom pravidelne. Ak je hladina lipázy zvýšená, môže byť potrebné liečbu prerušiť alebo dávku znížiť.
- pečeňové testy  
Vyšetrenie funkcie pečene sa vykoná pravidelne alebo podľa príkazu vášho lekára.

## Deti a dospelí

Nedávajte tento liek deťom mladším ako 18 rokov, pretože u detí nie sú k dispozícii žiadne údaje.

## Iné lieky a Iclusig

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce lieky môžu ovplyvniť, alebo môžu byť ovplyvnené Iclusigom:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** lieky na liečbu hubových infekcií
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir:** lieky na liečbu HIV infekcií
- **klaritromycín, telitromycín, troleandomycín:** lieky na liečbu bakteriálnych infekcií
- **nefazodón:** liek na liečbu depresie
- **Pubovník bodkovaný:** rastlinný prípravok na liečbu depresie
- **karbamazepín:** liek na liečbu epilepsie, euforických (pocit veľkej radosti)/depresívnych stavov a určitých stavov bolesti
- **fenobarbital, fenytoín:** lieky na liečbu epilepsie
- **rifabutín, rifampicín:** lieky na liečbu tuberkulózy alebo určitých iných infekcií
- **digoxín:** liek na liečbu srdcovej slabosti
- **dabigatran:** liek na prevenciu tvorby krvných zrazenín
- **kolchicín:** liek na liečbu záchvatov dny
- **pravastatín, rosuvastatín:** lieky na zníženie zvýšenej hladiny cholesterolu
- **metotrexát:** liek na liečbu závažného zápalu kĺbov (reumatoidnej artritídy), rakoviny a kožnej choroby zvanaj psoriáza
- **sulfasalazín:** liek na liečbu závažného zápalu čreva a závažného reumatického zápalu kĺbov

## Iclusig a jedlo a nápoje

Vyhňte sa výrobkom s obsahom grapefruitu, napríklad grapefruitovému džúsu.

## Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **Rady pre ženy a mužov týkajúce sa antikoncepcie**  
**Ženy** v plodnom veku, ktoré sú liečené Iclusigom nesmú otehotnieť. **Mužom** liečeným Iclusigom sa odporúča počas liečby nesplodiť dieťa. Počas liečby sa musí používať účinná antikoncepcia. Iclusig počas tehotenstva užívajte **len** vtedy, **ak vám váš lekár povie, že je to úplne nevyhnutné**, keďže pre nenarodené dieťa existujú potenciálne riziká.
- **Dojčenie**  
Počas liečby Iclusigom prerušte dojčenie. Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka.

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri vedení vozidla a obsluhu strojov musíte byť obzvlášť opatrný, keďže sa u pacientov užívajúcich Iclusig môžu objaviť poruchy videnia, závraty, ospalosť a únava.

## Iclusig obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť na mliečny cukor (laktóza), pred užitím tohto lieku kontaktujte Vášho lekára.

## 3. Ako užívať Iclusig

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liečba Iclusigom má byť predpísaná lekárom skúseným v oblasti liečby leukémie.

Iclusig je dostupný ako:

- filmom obalená tableta s obsahom 45 mg v odporúčanej dávke.
- filmom obalená tableta s obsahom 15 mg na úpravu dávky.

**Odporúčaná začiatočná dávka je jedna filmom obalená tableta s obsahom 45 mg jedenkrát denne**

**Váš lekár môže** vašu dávku **znižit'** alebo vám odporučí užívanie Iclusigu dočasne zastaviť, ak:

- je počet bielych krviniek nazývaných neutrofilov znížený
- je počet krvných doštičiek znížený
- sa objaví závažný vedľajší účinok neovplyvňujúci krv
  - sa objaví zápal pankreasu
  - sú zvýšené hladiny proteínov ako lipáza alebo amyláza v sére
- sa u vás objavia problémy so srdcom alebo krvnými cievami.

Používanie Iclusigu sa môže obnoviť s rovnakou alebo zníženou dávkou, ak vedľajší účinok pomine alebo je pod kontrolou. Váš lekár môže v pravidelných intervaloch posúdiť vašu odpoveď na liečbu.

## Spôsob podávania

Tablety prehĺtajte v celosti a zapite pohárom vody. Tabletú možno užiť s jedlom alebo bez jedla. Tablety nedrvtvte ani nerozpúšťajte.

Neprehĺtajte nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

## Trvanie liečby

Iclusig musíte užívať každý deň tak dlho, ako vám bude predpisovaný. Toto je dlhodobá liečba.

## Ak užijete viac Iclusigu ako máte

Ak sa tak stane, okamžite sa poraďte s vaším lekárom.

## Ak zabudnete užiť Iclusig

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Nasledujúcu dávku užite vo zvyčajnom čase.

## Ak prestanete užívať Iclusig

Neprestaňte užívať Iclusig bez povolenia vášho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

U pacientov vo veku 65 rokov a starších sú vedľajšie účinky pravdepodobnejšie.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z **nasledujúcich závažných** vedľajších účinkov, **okamžite sa obráťte na svojho lekára.**

**Ak sú výsledky krvných testov abnormálne, je potrebné okamžite kontaktovať lekára.**

**Závažné vedľajšie účinky (časté: u 1 až 10 používateľov zo 100):**

- zápal pankreasu. Ihneď informujte svojho lekára, ak sa objaví zápal pankreasu. Príznaky zahŕňajú závažnú bolesť žalúdka a chrbta.
- horúčka, často s inými znakmi infekcie spôsobenej zníženým počtom bielych krviniek
- srdcový infarkt
- zmeny krvných hladín:
  - znížený počet červených krviniek (príznaky zahŕňajú: slabosť, závraty, únava)
  - znížený počet krvných doštičiek (príznaky zahŕňajú: zvýšená náchylnosť na krvácanie alebo tvorbu modrín)
  - znížený počet bielych krviniek nazývaný neutrofilia (príznaky zahŕňajú: zvýšená náchylnosť na infekciu)
  - zvýšená hladina sérového proteínu pod názvom lipáza
- porucha srdcového rytmu, nezvyčajný tep
- zlyhanie srdca (príznaky zahŕňajú: slabosť, únava, opuch nôh)
- ťažkosti s dýchaním
- hnačka
- zrazenina krvi v hĺbkovej žile, náhla žilová obštrukcia, krvná zrazenina v krvnej cieve pľúc (príznaky zahŕňajú: návaly tepla, sčervenanie, sčervenanie tváre, ťažkosti s dýchaním)
- infarkt (príznaky zahŕňajú: ťažkosti s rozprávaním alebo pohybom, ospalosť, migréna, nezvyčajné pocity)
- problémy s krvým obehom (príznaky zahŕňajú: bolesť nôh alebo ramien, pocit chladu na koncoch končatín)
- zvýšená náchylnosť na krvácanie alebo tvorbu modrín

**Iné možné vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť s nasledovnou frekvenciou, sú:**

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (postihujú viac ako 1z 10 používateľov z 10):

- infekcia horných dýchacích ciest
- znížená chuť do jedla
- nespavosť
- bolesť hlavy, závraty
- vysoký krvný tlak
- kašeľ
- hnačka, vracanie, zápcha, nevoľnosť
- zvýšené hladiny niektorých pečeňových enzýmov nazývaných:
  - alanínaminotransferáza
  - aspartátaminotransferáza
- vyrážka, suchá koža
- bolesť kĺbov, svalov, chrbta, ramien alebo nôh, svalové kŕče
- únava, hromadenie tekutiny v horných a/alebo dolných končatinách, horúčka, bolesť

**Časté vedľajšie účinky** (postihujú 1 až 10 používateľov zo 100):

- infekcia pľúc, infekcia krvi, infekcia vlasových folikulov
- zadržiavanie tekutín
- dehydratácia
- nízka hladina vápnika, fosfátu alebo draslíka v krvi
- zvýšená hladina krvného cukru alebo kyseliny močovej v krvi, vysoké krvné hodnoty triglyceridov
- strata telesnej hmotnosti
- mini-mŕtvica, mozgový infarkt
- nervová porucha horných a/alebo dolných končatín (často spôsobuje znecitlivenie rúk a chodidiel)
- letargia, migréna
- zvýšený alebo znížený zmysel hmatu alebo vnímania, nezvyčajný vnem ako pichanie, trpnutie a svrbenie
- rozmazané videnie, suché oči
- opuch tkaniva na očnom viečku alebo okolo očí vyvolaný nadbytočnou tekutinou
- nepríjemný tlak, plnosť, sťahy alebo bolesť v strede hrudníka (angina pectoris)
- palpitácie (búšenie srdca)
- bolesť v jednej alebo oboch nohách počas chodenia alebo cvičenia, ktorá uplynie po niekoľkých minútach oddychu
- návaly tepla, sčervenanie
- tekutina v hrudníku (môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním), krvácanie z nosa, ťažkosti vydávať hlasové zvuky, pľúcna hypertenzia
- zvýšená hladina pečeňových a pankreatických enzýmov:
  - amyláza
  - alkalická fosfatáza
  - gamaglutamyltransferáza
- pálenie žahy vyvolané refluxom (spätným vtekaním) žalúdočných štiav, zápal v ústach, opuch žalúdka alebo nepríjemný pocit alebo porucha trávenia, sucho v ústach
- zvýšená hladina bilirubínu – žltej látky, ktorá je výsledkom rozpadu krvného pigmentu
- bolesť svalov, kostrovej sústavy, krku a hrude
- kožná vyrážka, svrbenie, olupovanie kože, sčervenanie, tvorba modrín, bolesť kože, vypadávanie vlasov
- opuchy tvárového tkaniva spôsobené nadbytočnou tekutinou
- nočné potenie, zvýšené potenie
- bolesť na hrudi, ktorá nesúvisí so srdcom
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu
- zimnica, ochorenie podobné chrípke



**Menej časté vedľajšie účinky** (postihujú 1 až 10 používateľov z 1000):

- metabolické poruchy spôsobené rozpadovými látkami odumierajúcich rakovinových buniek
- zúženie krvných ciev v mozgu,
- obštrukcia (upchatie) žíl oka, poškodenie zraku
- problémy so srdcom, problémy s krvnými cievami srdcového svalu, bolesť na ľavej strane hrudníka, zlyhanie funkcie ľavej srdcovej komory
- zúženie krvných ciev, slabá cirkulácia krvi
- problémy s cirkuláciou v slezine
- krvácanie do žalúdka (príznaky zahŕňajú: bolesť brucha, vracanie krvi)
- poškodenie pečene, žltacka (príznaky zahŕňajú: žltnutie kože a očí)

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom [národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Iclusig**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení na fľaši a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale, aby ste liek chránili pred svetlom.

Fľaša obsahuje jednu zapečatenú plastovú nádobku obsahujúcu molekulárne sitové vysúšadlo. Nádobku uchovávajte vo fľaši. Nádobku s vysúšadlom neprehĺtajte.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Iclusig obsahuje**

- Liečivo je ponatinib.  
Každá 15 mg filmom obalená tableta obsahuje 15 mg ponatinibu (vo forme hydrochloridu).  
Každá 45 mg filmom obalená tableta obsahuje 45 mg ponatinibu (vo forme hydrochloridu).
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, silica (koloidná bezvodá), magnéziumstearát, mastenec, makrogol 4000, polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171).

### **Ako vyzerá Iclusig a obsah balenia**

Iclusig filmom obalené tablety sú biele, okrúhle a zaoblené na hornej a spodnej strane.

Iclusig 15 mg filmom obalené tablety majú priemer približne 6 mm s "A5" na jednej strane.

Iclusig 45 mg filmom obalené tablety majú priemer približne 9 mm s "AP4" na jednej strane.

Iclusig je k dispozícii v plastových fľašiach, pričom každá obsahuje jednu nádobku s molekulárnym sitovým vysúšadlom. Fľaše sú balené v kartónovej škatuli.

Fľaše Iclusigu 15 mg obsahujú buď 60 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Fľaše Iclusigu 45 mg obsahujú buď 30 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Veľká Británia

**Výrobca**

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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.