

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iclusig 15 mg potahované tablety  
Iclusig 30 mg potahované tablety  
Iclusig 45 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Iclusig 15 mg potahované tablety

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

### *Pomocné látky se známým účinkem*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg monohydrátu laktosy.

### Iclusig 30 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponatinibum 30 mg (ve formě ponatinibi hydrochloridum).

### *Pomocné látky se známým účinkem*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg monohydrátu laktosy.

### Iclusig 45 mg potahované tablety

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

### *Pomocné látky se známým účinkem*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 120 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

### Iclusig 15 mg potahované tablety

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

### Iclusig 30 mg potahované tablety

Bílá bikonvexní kulatá potahovaná tableta o průměru přibližně 8 mm, s vyraženým textem „C7“ na jedné straně.

### Iclusig 45 mg potahované tablety

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Iclusig je indikován u dospělých pacientů s následujícími stavy:

- chronická fáze, akcelerovaná fáze nebo blastická fáze chronické myeloidní leukemie (CML) při rezistenci k dasatinibu nebo nilotinibu; intoleranci dasatinibu nebo nilotinibu a u pacientů, u

nichž není z klinického hlediska vhodná následná léčba imatinibem; nebo přítomnosti mutace T315I

- akutní lymfoblastická leukemie s pozitivním Philadelphia chromozomem (Ph<sup>+</sup> ALL) při rezistenci k dasatinibu; intoleranci dasatinibu a u pacientů, u nichž není z klinického hlediska vhodná následná léčba imatinibem; nebo přítomnosti mutace T315I.

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

### Dávkování

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

U pacientů musí být sledována odpověď podle standardních klinických postupů.

Pokud nebylo dosaženo kompletní hematologické odpovědi do 3 měsíců (90 dnů), je třeba zvážit ukončení podávání ponatinibu.

Riziko vzniku arteriální okluze má pravděpodobně vztah k dávce. Je třeba zvážit snížení dávky přípravku Iclusig na 15 mg u pacientů s chronickou fází (*chronic phase*, CP) CML, kteří dosáhli velké cytogenetické odpovědi, po zvážení následujících faktorů pro hodnocení jednotlivého pacienta: kardiovaskulární riziko, nežádoucí účinky léčby ponatinibem, doba do dosažení odpovědi a hladiny transkriptů BCR-ABL (viz body 4.4 a 5.1). Jestliže dávku snížíte, doporučuje se pečlivě sledovat odpověď. U pacientů se ztrátou odpovědi lze dávku přípravku Iclusig znovu zvýšit na dříve tolerovanou dávku 30 mg nebo 45 mg perorálně jednou denně.

### Léčba toxicity

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

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

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

### *Myelosuprese*

Přehled úprav dávkování při neutropenii (ANC\* < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l) a trombocytopenii (počet trombocytů < 50 x 10<sup>9</sup>/l) nesouvisející s leukemií je uveden v tabulce 1.

**Tabulka 1: Úpravy dávkování při myelosupresi**

ANC* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l nebo trombocyty < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	První výskyt: <ul style="list-style-type: none"> <li>Podávání přípravku Iclusig je třeba přerušit a po zotavení ANC na hodnotu <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> a trombocytů na hodnotu <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> se má začít znovupodávat stejná dávka</li> </ul>
	Rekurence při dávce 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Podávání přípravku Iclusig je třeba přerušit a po zotavení ANC na hodnotu <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> a trombocytů na hodnotu <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> se má začít podávat dávka 30 mg</li> </ul>
	Rekurence při dávce 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Podávání přípravku Iclusig je třeba přerušit a po zotavení ANC na hodnotu <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> a trombocytů na hodnotu <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> se má začít podávat dávka 15 mg</li> </ul>
*ANC = Absolutní počet neutrofilů	

*Arteriální okluze a žilní tromboembolie*

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

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

*Pankreatitida*

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

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

Pankreatitida 2. stupně a/nebo asymptomatické zvýšení hladiny lipázy/amylázy	Je třeba pokračovat v podávání stejné dávky přípravku Iclusig
Pouze asymptomatické zvýšení hladiny lipázy/amylázy 3. nebo 4. stupně (> 2,0 x IULN*)	Výskyt při dávce 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Podávání přípravku Iclusig je třeba přerušit a po zotavení na <math>\leq</math> stupeň 1 (&lt; 1,5 x IULN) se má začít podávat dávka 30 mg</li> </ul> Výskyt při dávce 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Podávání přípravku Iclusig je třeba přerušit a po zotavení na <math>\leq</math> stupeň 1 (&lt; 1,5 x IULN) se má začít podávat dávka 15 mg</li> </ul> Výskyt při dávce 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Je třeba zvážít ukončení podávání přípravku Iclusig</li> </ul>
Pankreatitida 3. stupně	Výskyt při dávce 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Podávání přípravku Iclusig je třeba přerušit a po zotavení na &lt; stupeň 2 se má začít podávat dávka 30 mg</li> </ul> Výskyt při dávce 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Podávání přípravku Iclusig je třeba přerušit a po zotavení na &lt; stupeň 2 se má začít podávat dávka 15 mg</li> </ul> Výskyt při dávce 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Je třeba zvážít ukončení podávání přípravku Iclusig</li> </ul>
Pankreatitida 4. stupně	Podávání přípravku Iclusig je třeba ukončit
*IULN = horní hranice normy v příslušném zdravotnickém zařízení	

*Jaterní toxicita*

Může být nutné přerušit nebo ukončit podávání přípravku popsáné v tabulce 3.

**Tabulka 3 Doporučené úpravy dávkování při jaterní toxicitě**

<p>Zvýšení hodnot jaterních transamináz &gt; 3× ULN*</p> <p>Persistující stupeň 2 (déle než 7 dní)</p> <p>Stupeň 3 nebo vyšší</p>	<p>Výskyt při dávce 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podávání přípravku Iclusig je třeba přerušit a je třeba sledovat funkci jater</li> <li>• Po zotavení na ≤ stupeň 1 (&lt; 3× ULN) nebo po návratu ke stupni před zahájením léčby se má začít podávat dávka 30 mg přípravku Iclusig</li> </ul> <p>Výskyt při dávce 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podávání přípravku Iclusig je třeba přerušit a po zotavení na ≤ stupeň 1 nebo po návratu ke stupni před zahájením léčby se má začít podávat dávka 15 mg</li> </ul> <p>Výskyt při dávce 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podávání přípravku Iclusig je třeba ukončit</li> </ul>
<p>Zvýšení AST nebo ALT ≥ 3× ULN současně se zvýšením bilirubinu &gt; 2× ULN a alkalické fosfatázy &lt; 2× ULN</p>	<p>Podávání přípravku Iclusig je třeba ukončit</p>

\*ULN = horní hranice normy laboratoře

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce jater*

Pacienti s poruchou funkce jater mohou dostávat doporučenou počáteční dávku. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Iclusig pacientům s poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Pediatrická populace*

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

#### Způsob podání

Přípravek Iclusig je určen k perorálnímu podání. Tablety se polykají celé. Pacienti nesmí tablety drtit ani rozpouštět. Přípravek Iclusig lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Důležité nežádoucí účinky

#### *Myelosuprese*

Přípravek Iclusig bývá spojován se závažnou (stupeň 3 nebo 4 podle obecných terminologických kritérií definujících nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events), používaných americkým Národním onkologickým institutem (National Cancer Institute))

trombocytopenií, neutropenií a anémií. U většiny pacientů se stupněm 3 nebo 4 došlo ke snížení počtu trombocytů, anémii nebo neutropenií během prvních 3 měsíců léčby. Četnost těchto příhod je vyšší u pacientů s akcelerovanou fází CML (AP-CML) nebo blastickou fází CML (BP-CML)/Ph+ ALL než u pacientů s chronickou fází CML (CP-CML). Po dobu prvních 3 měsíců je třeba každé 2 týdny vyšetřovat krevní obraz; poté se vyšetřuje jednou měsíčně nebo podle klinické indikace. Myelosuprese byla obecně reverzibilní a obvykle ustoupila po dočasném vysazení nebo snížení dávky přípravku Iclusig (viz bod 4.2).

#### *Arteriální okluze*

U pacientů léčených přípravkem Iclusig se vyskytly arteriální okluze, včetně fatálního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, retinální arteriální okluze spojené v některých případech s trvalým zhoršením nebo ztrátou zraku, stenózy velkých mozkových tepen, závažné ischemické choroby dolních končetin, stenózy renální arterie (související se zhoršující se, labilní nebo rezistentní hypertenzí) a potřeba urgentních revaskularizačních výkonů. Tyto příhody se vyskytly u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory i bez nich, včetně pacientů ve věku 50 let nebo mladších. Nežádoucí účinky v podobě arteriální okluze se vyskytovaly častěji se zvyšujícím se věkem a u pacientů s ischemií, hypertenzí, diabetem nebo hyperlipidemií v anamnéze.

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

V klinickém hodnocení PACE fáze 2 se vyskytly arteriální okluze jako nežádoucí účinek včetně závažných účinků (viz bod 4.8). U některých pacientů se vyskytl více než 1 typ příhody.

Medián doby do výskytu první kardiovaskulární okluze byl 351 dní, u cerebrovaskulární okluze 611 dní a u periferní cévní okluze pak 605 dní.

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

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

Je třeba sledovat výskyt známek arteriální okluze, a pokud dojde ke zhoršení zraku nebo se objeví rozostřené vidění, je třeba provést oční vyšetření (včetně vyšetření očního pozadí). V případě arteriální okluze je třeba podávání přípravku Iclusig okamžitě přerušit. Rozhodnutí obnovit léčbu přípravkem Iclusig by mělo vycházet ze zvážení poměru přínosů a rizik (viz body 4.2 a 4.8).

#### *Žilní tromboembolie*

V klinickém hodnocení PACE fáze 2 se vyskytly žilní tromboembolie jako nežádoucí účinek včetně závažných účinků (viz bod 4.8).

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

U pacientů léčených přípravkem Iclusig se vyskytla retinální venózní okluze, která byla v některých případech spojena s trvalým zhoršením nebo ztrátou zraku. Pokud dojde ke zhoršení zraku nebo se objeví rozmazané vidění, je třeba provést oční vyšetření (včetně vyšetření očního pozadí).

#### *Hypertenze*

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

V případě významné zhoršující se, labilní nebo rezistentní hypertenze je třeba léčbu přerušit a zvážit vyšetření na stenózu renální arterie.

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

#### *Aneurysmata a arteriální disekce*

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Iclusig toto riziko pečlivě zvážit.

#### *Městnavé srdeční selhání*

U pacientů léčených přípravkem Iclusig docházelo ke vzniku fatálního a závažného srdečního selhání nebo dysfunkce levé srdeční komory, včetně příhod souvisejících s předchozími příhodami v podobě cévní okluze. U pacientů je třeba soustavně sledovat známky či příznaky svědčící pro přítomnost srdečního selhání a ty je třeba léčit podle klinické indikace, včetně přerušení léčby přípravkem Iclusig. U pacientů s rozvojem závažného srdečního selhání je třeba zvážit ukončení léčby ponatinibem (viz body 4.2 a 4.8).

#### *Pankreatitida a sérová lipáza*

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

#### *Hepatotoxicita*

Podávání přípravku Iclusig může vést ke zvýšení hladin ALT, AST, bilirubinu a alkalické fosfatázy. U většiny pacientů, u nichž došlo k hepatotoxické příhodě, se první příhoda objevila během prvního roku léčby. Byly zaznamenány případy jaterního selhání (včetně případů s fatálním zakončením). Testy jaterních funkcí mají být prováděny před zahájením léčby a sledovány v pravidelných intervalech podle klinické indikace.

#### *Krvácení*

U pacientů léčených přípravkem Iclusig docházelo ke vzniku závažné hemoragie, včetně fatálních případů. Incidence závažných krvácivých příhod byla vyšší u pacientů s AP-CML, BP-CML a Ph+ ALL. Nejčastěji hlášenými krvácivými příhodami 3/4 stupně bylo gastrointestinální krvácení a subdurální hematom. K většině krvácivých příhod, nikoli však ke všem, došlo u pacientů s trombocytopenií 3/4 stupně. Při závažné nebo těžké hemoragii je třeba léčbu přípravkem Iclusig přerušit a vyhodnotit stav pacienta.

#### *Reaktivace hepatitidy B*

U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči viru hepatitidy B, dochází k reaktivaci po zahájení léčby inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta. Před zahájením léčby přípravkem Iclusig mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Před zahájením léčby u pacientů s pozitivní sérologií hepatitidy B (včetně těch s aktivním onemocněním) a pacientů, u kterých v průběhu léčby vyjde pozitivní test infekce HBV, je třeba se obrátit na odborníky na léčbu onemocnění jater a hepatitidy B. Nosiči HBV, kteří potřebují léčbu přípravkem Iclusig, mají být po celou dobu léčby a několik měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt známek a příznaků aktivní infekce HBV (viz bod 4.8).

### Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem Iclusig hlášeny případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES).

PRES je neurologická porucha, která se může projevovat známkami a příznaky, jako je epileptický záchvat, bolest hlavy, snížená bdělost, změněné mentální funkce, ztráta zraku a jiné zrakové a neurologické poruchy.

Pokud je tato porucha diagnostikována, přerušete léčbu přípravkem Iclusig a pokračujte v ní teprve po jejím odeznění a jen tehdy, pokud pokračování léčby převáží rizika PRES.

### Interakce s jinými léčivými přípravky

Při souběžném podávání přípravku Iclusig a středně silných a silných inhibitorů CYP3A a středně silných a silných induktorů CYP3A je třeba postupovat s opatrností (viz bod 4.5).

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

### Prodloužení intervalu QT

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

### Zvláštní populace pacientů

#### *Porucha funkce jater*

Pacienti s poruchou funkce jater mohou dostávat doporučenou počáteční dávku. Při podávání přípravku Iclusig pacientům s poruchou funkce jater je však třeba opatrnosti (viz body 4.2 a 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

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

### Laktóza

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Látky, které mohou zvyšovat koncentrace ponatinibu v séru

#### *Inhibitory CYP3A*

Ponatinib je metabolizován prostřednictvím CYP3A4.

Souběžné podání jedné 15 mg perorální dávky přípravku Iclusig při užívání ketokonazolu (400 mg denně), který je silným inhibitorem CYP3A, mělo za následek mírné zvýšení systémové expozice ponatinibu, přičemž hodnoty AUC<sub>0-∞</sub> a C<sub>max</sub> pro ponatinib byly o 78 % resp. 47 % vyšší než hodnoty pozorované při podávání samotného ponatinibu.

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



## Látky, které mohou snižovat koncentrace ponatinibu v séru

### *Induktory CYP3A*

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

Při léčbě ponatinibem je třeba se vyvarovat podávání silných induktorů CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin a třezalka tečkovaná) a v případě jejich potřeby hledat alternativní přípravky – s výjimkou případů, kdy přínos kombinace převáží možné riziko podexpozice ponatinibu.

## Látky, jejichž koncentrace v séru mohou být vlivem ponatinibu změněny

### *Substráty transportérů*

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

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

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

### Těhotenství

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

### Kojení

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

### Fertilita

Údaje o účinku ponatinibu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Při podávání ponatinibu potkanům byly pozorovány účinky na samičí fertilitu, samčí fertilita nebyla ovlivněna (viz bod 5.3). Klinický význam těchto zjištění pro fertilitu u člověka není znám.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí profilu bezpečnosti

V klinickém hodnocení PACE fáze 2 (viz bod 5.1) byly nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky > 2 % (četnosti vzniku při léčbě) pneumonie (7,3 %), pankreatitida (5,8 %), bolest břicha (4,7 %), fibrilace síní (4,5 %), pyrexie (4,5 %), infarkt myokardu (4,0 %), ischemická choroba dolních končetin (3,8 %), anémie (3,8 %), angina pectoris (3,3 %), snížení počtu trombocytů (3,1 %), febrilní neutropenie (2,9 %), hypertenze (2,9 %), ischemická choroba srdeční (2,7 %), městnavé srdeční selhání (2,4 %), cévní mozková příhoda (2,4 %), sepse (2,4 %), celulitida (2,2 %), akutní poškození ledvin (2,0 %), infekce močových cest (2,0 %) a zvýšení hladiny lipázy (2,0 %).

Závažné nežádoucí účinky v podobě arteriální kardiovaskulární okluze se vyskytly u 10 % pacientů, cerebrovaskulární okluze u 7 % pacientů a periferní cévní okluze u 9 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (četnosti vzniku při léčbě). Závažné nežádoucí účinky v podobě venózní okluze (četnosti vzniku při léčbě) se vyskytly u 5 % pacientů.

Nežádoucí účinky v podobě arteriální kardiovaskulární okluze se vyskytly u 13 % pacientů, cerebrovaskulární okluze u 9 % pacientů a periferní cévní okluze u 11 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (četnosti vzniku při léčbě). Celkově se nežádoucí účinky v podobě arteriální okluze vyskytly u 25 % pacientů léčených přípravkem Iclusig v klinickém hodnocení PACE fáze 2 s následným sledováním minimálně po dobu 64 měsíců, přičemž závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 20 % pacientů. U některých pacientů se vyskytl více než 1 typ příhody.

Žilní tromboembolické reakce se vyskytly u 6 % pacientů (četnosti vzniku při léčbě). Výskyt tromboembolických příhod je vyšší u pacientů s Ph+ ALL nebo BP-CML než u pacientů s AP-CML nebo CP-CML. Žádné případy venózní okluze nebyly fatální.

Po uplynutí minimální doby následného sledování 64 měsíců činil výskyt nežádoucích účinků, které vedly k přerušení léčby, 20 % u CP-CML, 11 % u AP-CML, 15 % u BP-CML a 9 % u Ph+ ALL.

V klinickém hodnocení OPTIC fáze 2 (viz bod 5.1) při mediánu délky následného sledování 31,1 měsíců se nežádoucí účinky v podobě arteriální okluze vyskytly celkem u 10 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (kohorta se 45 mg) a závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 4,3 % pacientů (kohorta se 45 mg). Nežádoucí účinky v podobě arteriální kardiovaskulární okluze, cerebrovaskulární okluze a periferní cévní okluze (četnosti vzniku při léčbě) se vyskytly u 4,3 %; 2,1 %; resp. 3,2 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (kohorta se 45 mg). U 1 z 94 pacientů v kohortě se 45 mg se vyskytla žilní tromboembolické reakce.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnosti nežádoucích účinků jsou založeny na 449 pacientech s CML a Ph+ALL exponovaných ponatinibu v klinickém hodnocení PACE fáze 2. Informace o hlavních charakteristikách pacientů v tomto hodnocení viz bod 5.1. Přehled nežádoucích účinků hlášených u všech pacientů s CML a Ph+ ALL je uveden v tabulce 4 podle tříd orgánových systémů a podle četnosti. Kategorie četností jsou velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 4: Nežádoucí účinky pozorované u pacientů s CML a Ph+ ALL – četnost uváděná podle incidence nežádoucích účinků vzniklých při léčbě**

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	infekce horních cest dýchacích
	Časté	pneumonie, sepse, folikulitida, celulitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	anémie, trombocytopenie, neutropenie
	Časté	pancytopenie, febrilní neutropenie, leukopenie, lymfocytopenie
Endokrinní poruchy	Časté	hypotyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	snížení chuti k jídlu
	Časté	dehydratace, retence tekutin, hypokalcemie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypofosfatemie, hypertriglyceridemie, hypokalemie, snížení tělesné hmotnosti, hyponatremie
	Méně časté	syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy, závratě
	Časté	cévní mozková příhoda, mozkový infarkt, periferní neuropatie, letargie, migréna, hyperestezie, hypostezie, parestzie, tranzitorní ischemická ataka
	Méně časté	stenóza mozkové tepny, krvácení do mozku, intrakraniální krvácení, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie*
Poruchy oka	Časté	rozmazané vidění, suché oko, periorbitální edém, otok očních víček, konjunktivitida, zhoršení zraku
	Méně časté	trombóza venae retinae, okluze venae retinae, okluze arteriae retinae
Srdeční poruchy	Časté	srdeční selhání, infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, angina pectoris, perikardiální výpotek, fibrilace síní, snížení ejekční frakce, akutní koronární syndrom, flutter síní
	Méně časté	ischemie myokardu, kardiální diskomfort, ischemická kardiomyopatie, spasmus koronární tepny, dysfunkce levé srdeční komory
Cévní poruchy	Velmi časté	hypertenze
	Časté	ischemická choroba dolních končetin, periferní ischemie, stenóza periferní tepny, intermitentní klaudikace, hluboká žilní trombóza, návaly horka, zčervenání
	Méně časté	špatný periferní oběh, infarkt sleziny, žilní embolie, žilní trombóza, hypertenzní krize, stenóza renální arterie
	Není známo	aneurysmata a arteriální disekce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	dyspnoe, kašel
	Časté	plicní embolie, pleurální výpotek, epistaxe, dysfonie, plicní hypertenze

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

\* Spontánní hlášení po uvedení přípravku na trh

### Popis vybraných nežádoucích účinků

*Cévní okluze (viz bod 4.2 a 4.4).*

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

V klinickém hodnocení PACE fáze 2 (viz bod 5.1) s následným sledováním minimálně po dobu 64 měsíců se nežádoucí účinky v podobě arteriální kardiovaskulární okluze, cerebrovaskulární okluze a periferní cévní okluze (četnosti výskytu při léčbě) vyskytly u 13 %, 9 %, resp. 11 % pacientů léčených přípravkem Iclusig. Celkově se nežádoucí účinky v podobě arteriální okluze vyskytly u 25 % pacientů léčených přípravkem Iclusig v klinickém hodnocení PACE fáze 2, přičemž závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 20 % pacientů. U některých pacientů se vyskytl více než 1 typ příhody. Medián doby do výskytu první kardiovaskulární okluze v klinickém hodnocení PACE byl 351 dní, u cerebrovaskulární okluze 611 dní a u periferní cévní okluze pak 605 dní. Žilní tromboembolické reakce (četnosti výskytu při léčbě) se vyskytly u 6 % pacientů.

V klinickém hodnocení OPTIC fáze 2 (viz bod 5.1) s mediánem délky sledování 31,1 měsíců se nežádoucí účinky v podobě arteriální kardiovaskulární okluze, cerebrovaskulární okluze a periferní cévní okluze (četnosti vzniku při léčbě) vyskytly u 4,3 %; 2,1 %; resp. 3,2 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (kohorta se 45 mg). Celkově se nežádoucí účinky v podobě arteriální okluze

vyskytly u 10 % pacientů léčených přípravkem Iclusig (kohorta se 45 mg), přičemž závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 4,3 % pacientů (kohorta se 45 mg). Medián doby do výskytu první kardiovaskulární okluze v klinickém hodnocení OPTIC byl 295 dní, u cerebrovaskulární okluze 379 dní a u periferní cévní okluze pak 23 dní. U 1 z 94 pacientů v kohortě se 45 mg v klinickém hodnocení OPTIC se vyskytla žilní tromboembolické reakce.

#### *Myelosuprese*

Ve všech populacích pacientů byla často hlášena myelosuprese. Četnost výskytu trombocytopenie, neutropenie a anémie stupně 3 nebo 4 byla vyšší u pacientů s AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL než u pacientů s CP-CML (viz tabulka 5). Myelosuprese byla hlášena u pacientů s normálními výchozími laboratorními hodnotami i u pacientů s již přítomnými laboratorními abnormalitami.

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

#### *Reaktivace hepatitidy B*

V souvislosti s tyrosinkinázou BCR-ABL byla zaznamenána reaktivace hepatitidy B. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo ve fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta (viz bod 4.4).

#### *Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)*

U některých inhibitorů tyrosinkinázy BCR-ABL byly hlášeny závažné kožní reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom). Pacienti musí být upozorněni na to, aby podezření na kožní reakce ihned hlásili, zejména pokud budou tyto reakce spojeny s tvorbou puchýřů, olupováním, poškozením sliznic nebo systémovými příznaky.

**Tabulka 5 Incidence klinicky významných laboratorních abnormalit stupně 3/4\* u  $\geq 2$  % pacientů ve kterékoli skupině onemocnění z klinického hodnocení fáze 2 (N = 449): minimální doba následného sledování 64 měsíců u všech pacientů pokračujících v léčbě**

Laboratorní test	Všichni pacienti (N = 449) (%)	CP-CML (N = 270) (%)	AP-CML (N = 85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
<b><i>Hematologie</i></b>				
Trombocytopenie (snížený počet trombocytů)	40	35	49	46
Neutropenie (snížený absolutní počet neutrofilů – ANC)	34	23	52	52
Leukopenie (snížený počet leukocytů – WBC)	25	12	37	53
Anémie (snížený Hgb)	20	8	31	46
Lymfopenie	17	10	25	28

Laboratorní test	Všichni pacienti (N = 449) (%)	CP-CML (N = 270) (%)	AP-CML (N = 85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
<b>Biochemie</b>				
Zvýšená lipáza	14	14	13	14
Snížený fosfor	10	10	13	9
Zvýšená glukóza	7	8	13	1
Zvýšená ALT	6	4	8	7
Snížený sodík	5	6	6	2
Zvýšená AST	4	3	5	3
Zvýšená amyláza	4	4	4	3
Snížený draslík	2	< 1	6	2
Zvýšený draslík	2	2	1	3
Zvýšená alkalická fosfatáza	2	1	4	2
Bilirubin	1	< 1	2	1
Snížený vápník	1	< 1	2	1
ALT = alaninaminotransferáza, ANC = absolutní počet neutrofilů, AST = aspartátaminotransferáza, Hgb = hemoglobin, WBC = počet leukocytů. *Uváděno podle obecných terminologických kritérií definujících nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events), verze 4.0, používaných americkým Národním onkologickým ústavem (National Cancer Institute).				

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

#### **4.9 Předávkování**

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

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EA05

Ponatinib je silný inhibitor všech typů BCR-ABL („pan-inhibitor“) se strukturálními prvky, jako je trojná vazba mezi uhlíkovými atomy, které umožňují vysokoafinitní vazbu k nativnímu BCR-ABL a k mutantním formám ABL kinázy. Ponatinib inhibuje tyrozinkinázovou aktivitu ABL a mutované formy ABL T315I při hodnotách IC<sub>50</sub> 0,4 resp. 2,0 nM. Při testování na buňkách byl ponatinib účinný i při rezistenci na imatinib, dasatinib a nilotinib, zprostředkované mutacemi v kinázové doméně BCR-ABL. V předklinických studiích mutagenese byla koncentrace ponatinibu 40 nM zjištěna jako dostatečná pro inhibici životaschopnosti buněk exprimujících všechny testované mutantní formy BCR-ABL ve > 50 % (včetně mutace T315I) a pro potlačení výskytu mutantních klonů. V testech akcelerované mutagenese na buňkách nebyla zjištěna žádná mutace BCR-ABL, která by mohla vyvolat rezistenci ke koncentraci ponatinibu 40 nM.

U myši, které měly nádory exprimující nativní BCR-ABL nebo mutaci T315I, způsoboval ponatinib zmenšení nádoru a prodlužoval přežití.

Při dávkách 30 mg nebo vyšších byly minimální („trough“) koncentrace ponatinibu v plazmě při ustáleném stavu zpravidla vyšší než 21 ng/ml (40 nM). Při dávkách 15 mg nebo vyšších 32 ze 34 pacientů (94 %) vykazovalo v mononukleárech v periferní krvi  $\geq 50$  % snížení fosforylace CRK-like (CRKL), což je biomarker inhibice BCR-ABL.

Ponatinib způsobuje inhibici aktivity jiných klinicky významných kináz při hodnotách  $IC_{50}$  nižších než 20 nM a na buněčné úrovni vykazuje aktivitu proti RET, FLT3 a KIT a členům rodin kináz FGFR, PDGFR a VEGFR.

## Klinická účinnost a bezpečnost

### *Klinické hodnocení PACE*

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

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti u CP-CML byla velká cytogenetická odpověď (MCyR), která zahrnovala kompletní a parciální cytogenetickou odpověď (CCyR a PCyR) do 12 měsíců. Sekundárním cílovým parametrem účinnosti u CP-CML byla kompletní hematologická odpověď (CHR) a velká molekulární odpověď (MMR).

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

Další sekundární cílové parametry účinnosti pro všechny pacienty zahrnovaly: potvrzenou MCyR, čas do odpovědi, délku trvání odpovědi, přežití bez progresu a celkové přežití. Rovněž byly provedeny post-hoc analýzy za účelem vyhodnocení vztahu mezi výsledky krátkodobější cytogenetické odpovědi (MCyR) a molekulární odpovědi (MMR) a dlouhodobějšími výsledky přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS), udržení odpovědi (MCyR a MMR) po snížení dávek a PFS a OS podle stavu arteriální okluze.

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

s CP-CML a předchozí MaHR nebo lepší odpovědi (MaHR, MCyR, MMR nebo CMR) bylo dosaženo pouze u 21 % pacientů s AP-CML a 24 % pacientů s BP-CML/Ph+ALL. Výchozí demografické charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 6 níže.

**Tabulka 6 Demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění pro klinické hodnocení PACE**

Charakteristiky pacientů při vstupu do studie	Celková bezpečnostní populace N = 449
<b>Věk</b>	
Medián, rok (rozsah)	59 (18 - 94)
<b>Pohlaví, n (%)</b>	
Muž	238 (53 %)
<b>Etnikum, n (%)</b>	
Asijské	59 (13 %)
Černošské/Afroameričané	25 (6 %)
Bílé	352 (78 %)
Jiné	13 (3 %)
<b>Stav výkonnosti (ECOG), n (%)</b>	
ECOG = 0 nebo 1	414 (92 %)
<b>Anamnéza onemocnění</b>	
Medián doby od stanovení diagnózy do podání první dávky, počet roků (rozsah)	6,09 (0,33 – 28,47)
Rezistence na předchozí léčbu TKI <sup>a*</sup> , n (%)	374 (88 %)
Předchozí léčba TKI – počet režimů, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	262 (58 %)
Při vstupu zjištěna mutace BCR-ABL, n (%) <sup>b</sup>	
Žádná	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
<b>Komorbidity</b>	
Hypertenze	159 (35 %)
Diabetes mellitus	57 (13 %)
Hypercholesterolemie	100 (22 %)
Ischemická choroba srdeční v anamnéze	67 (15 %)
<sup>a*</sup> z 427 pacientů uvádějících předchozí léčbu TKI buď dasatinibem, nebo nilotinibem	
<sup>b</sup> U pacientů, u nichž byla při zařazování do klinického hodnocení zjištěna minimálně jedna mutace v kinázové doméně BCR-ABL, se v 37 % případů jednalo o jedinečné mutace.	

Celkově 55 % pacientů mělo při vstupu jednu nebo více mutací kinázové domény BCR-ABL. Nejčastěji se jednalo o tyto mutace: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) a F359V (4 %). U 67 % pacientů s CP-CML v kohortě R/I nebyly při vstupu do studie zjištěny žádné mutace.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 7, tabulce 8 a tabulce 9.



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

	Celkem (N = 267)	Rezistence nebo intolerance	
		R/I kohorta (N = 203)	T315I kohorta (N = 64)
<b>Cytogenetická odpověď<sup>a</sup></b>			
Velká (MCyR) <sup>a</sup> % (95 % CI)	55 % (49-62)	51 % (44-58)	70 % (58-81)
Kompletní (CCyR) % (95 % CI)	46 % (40-52)	40 % (33-47)	66 % (53-77)
<b>Velká molekulární odpověď<sup>b</sup></b> % (95 % CI)	40 % (35-47)	35 % (28-42)	58 % (45-70)
<sup>a</sup> Primárním cílovým parametrem pro kohorty CP-CML byla MCyR, která kombinuje kompletní (žádné detekovatelné Ph+ buňky) a parciální (1 % až 35 % Ph+ buněk) cytogenetickou odpověď. <sup>b</sup> Měřeno v periferní krvi. Definováno jako poměr ≤ 0,1 % transkriptů BCR-ABL ku transkriptům ABL na mezinárodní škále (International Scale, IS) (tj. ≤ 0,1 % BCR-ABL <sup>IS</sup> ; u pacientů musí být přítomen transkript b2a2/b3a2 (p210)) v periferní krvi, při měření kvantitativní reverzně transkripční polymerázovou řetězovou reakcí (qRT PCR). Uzavření databáze k 6. únoru 2017.			

Pacienti s CP-CML, kteří byli dříve léčeni méně TKI, dosáhli vyšší cytogenetické, hematologické a molekulární odpovědi. Z pacientů s CP-CML léčených dříve jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi TKI dosáhlo 75 % (12/16), 68 % (66/97), 44 % (63/142) resp. 58 % (7/12) MCyR při užívání přípravku Iclusig. Medián intenzity dávky činil 28 mg/den neboli 63 % očekávané dávky 45 mg.

Z pacientů s CP-CML, u nichž nebyla při vstupu do studie zjištěna žádná mutace, dosáhlo 49 % (66/136) MCyR.

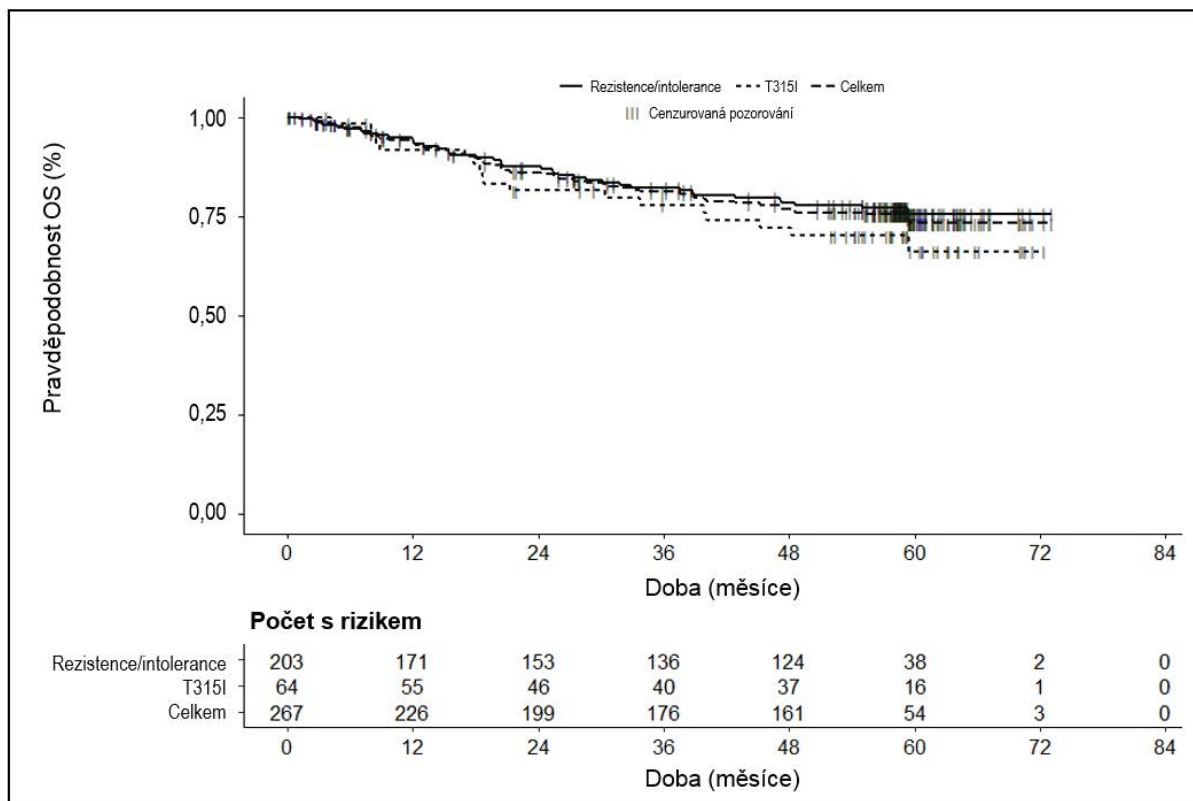
U všech mutací BCR-ABL, zjištěných u více než jednoho pacienta s CP-CML při vstupu do studie, bylo po léčbě přípravkem Iclusig dosaženo MCyR.

U pacientů s CP-CML, kteří dosáhli MCyR, byl medián doby do MCyR 2,8 měsíce (rozsah: 1,6 až 11,3 měsíce) a u pacientů, kteří dosáhli MMR, byl medián doby do MMR 5,5 měsíce (rozsah: 1,8 až 55,5 měsíce). V době aktualizovaného hlášení byli všichni pacienti pokračující v léčbě sledování minimálně po dobu 64 měsíců a nebylo dosud dosaženo mediánu trvání MCyR a MMR. Podle Kaplan-Meierova odhadu (projekce) si tuto odpověď ve 48 měsících udrží 82 % (95 % CI: [74 % - 88 %]) pacientů (medián léčby 32,2 měsíce) s CP-CML, kteří dosáhli MCyR, a 61 % (95 % CI: [51 % - 70 %]) pacientů s CP-CML, kteří dosáhli MMR, si tuto odpověď udrží v 36 měsících. Při prodloužení doby analýzy na 5 let se pravděpodobnost, že si všichni pacienti s CP-CML udrží MCyR a MMR, dále nezměnila.

Při minimální době následného sledování 64 měsíců došlo u 3,4 % (9/267) pacientů s CP-CML k transformaci jejich onemocnění na AP-CML nebo BP-CML.

U pacientů s CP-CML celkem (N = 267) ani u pacientů s CP-CML v kohortě R/I A (N = 203) a pacientů v kohortě T315I B (N = 64) nebylo dosud dosaženo mediánu OS. U celé skupiny s onemocněním CP-CML se pravděpodobnost přežití po 2, 3, 4, a 5 letech odhaduje na 86,0 %, 81,2 %, 76,9 % resp. 73,3 %, jak je znázorněno na obrázku 1.

**Obrázek 1 – Kaplan-Meierův odhad celkového přežití v populaci s CP-CML (léčená populace)**



U pacientů s CP-CML, kteří dosáhli odpovědi MCyR nebo MMR během prvního roku léčby, se statisticky významně zlepšilo přežití bez progrese (PFS) a celkové přežití (OS) v porovnání s těmi pacienty, kteří nedosáhli milníků léčby. MCyR při mezníku 3 měsíců silně a statisticky významně korelovala s PFS ( $p < 0,0001$ ) a OS ( $p = 0,0006$ ). Statistické významnosti bylo dosaženo při korelaci PFS ( $p = < 0,0001$ ) a OS ( $p = 0,0012$ ) s MCyR při mezníku 12 měsíců.

**Tabulka 8 Účinnost léčby přípravkem Iclusig u pacientů s CML v pokročilé fázi s rezistencí nebo intolerancí**

	Fáze akcelerace CML			Blastická fáze CML		
	Celkem (N = 83)	Rezistence nebo intolerance		Celkem (N = 62)	Rezistence nebo intolerance	
		R/I Kohort a (N = 65)	T315I Kohort a (N = 18)		R/I Kohort (N = 38)	T315I Kohort a (N = 24)
<b>Výskyt hematologické odpovědi</b>						
Velká <sup>a</sup> (MaHR) % (95 % CI)	57 % (45-68)	57 % (44-69)	56 % (31-79)	31 % (20-44)	32 % (18-49)	29 % (13-51)
Kompletní <sup>b</sup> (CHR) % (95 % CI)	51 % (39-62)	49 % (37-62)	56 % (31-79)	21 % (12-33)	24 % (11-40)	17 % (5-37)
<b>Velká cytogenetická odpověď<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> Primárním cílovým parametrem v kohortách AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL byla MaHR, což je kombinace kompletní hematologické odpovědi (CHR) a žádných známek leukemie (NEL). <sup>b</sup> CHR: Počet leukocytů (WBC) ≤ místní horní limit normy (ULN), absolutní počet neutrofilů (ANC) ≥ 1 000/mm <sup>3</sup> , trombocyty ≥ 100 000/mm <sup>3</sup> , žádné blasty nebo promyelocyty v periferní krvi, blasty v kostní dřeni ≤ 5 %, < 5 % myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, bazofily v periferní krvi < 5 %, nepřítomnost extramedulárního postižení (včetně nezhvětšených jater a sleziny). <sup>c</sup> MCyR je kombinací kompletní (žádné detekovatelné Ph+ buňky) a partiální (1 % až 35 % Ph+ buněk) cytogenetické odpovědi. Uzavření databáze k 6. únoru 2017.						

Medián intenzity dávky činil 32 mg/den u pacientů s AP-CML.

**Tabulka 9 Účinnost léčby přípravkem Iclusig u pacientů s Ph+ ALL s rezistencí nebo intolerancí**

	Celkem (N = 32)	Rezistence nebo intolerance	
		R/I kohorta (N = 10)	T315I kohorta (N = 22)
<b>Výskyt hematologické odpovědi</b>			
Velká <sup>a</sup> (MaHR) % (95 % CI)	41 % (24-59)	50 % (19-81)	36 % (17-59)
Kompletní <sup>b</sup> (CHR) % (95 % CI)	34 % (19-53)	40 % (12-74)	32 % (14-55)
<b>Velká cytogenetická odpověď<sup>c</sup></b> % (95 % CI)	47 % (29-65)	60 % (26-88)	41 % (21-64)
<sup>a</sup> Primárním cílovým parametrem v kohortách AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL byla MaHR, což je kombinace kompletní hematologické odpovědi (CHR) a žádných známek leukemie (NEL). <sup>b</sup> CHR: Počet leukocytů (WBC) ≤ místní horní limit normy (ULN), absolutní počet neutrofilů (ANC) ≥ 1 000/mm <sup>3</sup> , trombocyty ≥ 100 000/mm <sup>3</sup> , žádné blasty nebo promyelocyty v periferní krvi, blasty v kostní dřeni ≤ 5 %, < 5 % myelocytů plus metamyelocytů v periferní krvi, bazofily v periferní krvi < 5 %, nepřítomnost extramedulárního postižení (včetně nezvětšených jater a sleziny). <sup>c</sup> MCyR je kombinací kompletní (žádné detekovatelné Ph+ buňky) a parciální (1 % až 35 % Ph+ buněk) cytogenetické odpovědi. Uzavření databáze k 6. únoru 2017.			

Medián intenzity dávky činil 44 mg/den u pacientů s BP CML/Ph+ ALL.

U pacientů s AP-CML, BP-CML a Ph+ ALL, kteří dosáhli MaHR, byl medián doby do dosažení MaHR 0,7 měsíce (rozsah 0,4 až 5,8 měsíce), 1,0 měsíce (rozsah 0,4 až 3,7 měsíce) resp. 0,7 měsíce (rozsah 0,4 až 5,5 měsíce). V době aktualizovaného hlášení byli všichni pacienti pokračující v léčbě sledováni minimálně po dobu 64 měsíců a odhadovaný medián trvání MaHR u pacientů s AP-CML (medián trvání léčby 19,4 měsíce), BP-CML (medián trvání léčby 2,9 měsíce) a Ph+ ALL (medián trvání léčby 2,7 měsíce) byl 12,9 měsíce (rozsah: 1,2 až 68,4 měsíce), 6,0 měsíce (rozsah: 1,8 až 59,6 měsíce) resp. 3,2 měsíce (rozsah: 1,8 až 12,8 měsíce).

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

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

## Snížení dávek u pacientů s CP-CML

V klinickém hodnocení PACE fáze 2 bylo doporučeno snížení dávek po výskytu nežádoucích účinků. V tomto klinickém hodnocení byla uplatněna další doporučení prospektivního snížení dávek u všech pacientů s CP-CML při nepřítomnosti nežádoucích účinků s cílem snížit riziko cévní okluze.

Při minimálním období následné kontroly 48 měsíců a přibližně 2 roky po doporučení prospektivního snížení dávek pokračovalo v léčbě 110 pacientů s CP-CML. U většiny z těchto pokračujících pacientů (82/110 pacientů; 75 %) bylo hlášeno, že při poslední dávce dostávali 15 mg, zatímco 24/110 pacientů (22 %) dostávalo 30 mg a 4/110 (4 %) dostávali 45 mg. V době zahájení uzavření studie (minimální doba následného sledování 64 měsíců a více než 3 roky po doporučení prospektivního snížení dávek) pokračovalo v léčbě 99 pacientů s CP-CML a 77 (78 %) těchto pacientů užívalo dávku 15 mg jako svou poslední dávku ve studii.

### *Bezpečnost*

V klinickém hodnocení PACE fáze 2 dosáhlo MCyR 86 pacientů s CP-CML při dávce 45 mg, po snížení dávky na 30 mg, většinou z důvodu nežádoucích účinků, dosáhlo MCyR 45 pacientů s CP-CML.

Nežádoucí účinky v podobě cévní okluze se vyskytly u 44 z těchto 131 pacientů. K většině těchto příhod došlo při dávce, při níž pacient dosáhl MCyR; k menšímu počtu příhod došlo po snížení dávky.

**Tabulka 10 První nežádoucí účinky v podobě cévní okluze u pacientů s CP-CML, kteří dosáhli MCyR při dávce 45 mg nebo 30 mg (výťah z dat ze dne 7. dubna 2014)**

	Aktuální dávka při vzniku prvního nežádoucího účinku v podobě cévní okluze		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>MCyR dosaženo při 45 mg (N = 86)</b>	19	6	0
<b>MCyR dosaženo při 30 mg (N = 45)</b>	1	13	5

Medián doby do výskytu první kardiovaskulární okluze byl 351 dní, u cerebrovaskulární okluze 611 dní a u periferní cévní okluze pak 605 dní. Při úpravě expozice byl výskyt první kardiovaskulární okluze největší během prvních dvou let následného sledování a klesal s klesající intenzitou denní dávky (dle doporučení prospektivního snížení dávek). K riziku arteriální okluze mohou rovněž přispívat jiné faktory než dávka.

### *Účinnost*

Z klinického hodnocení PACE fáze 2 jsou k dispozici údaje o udržování odpovědi (MCyR a MMR) pro všechny pacienty s CP-CML, jimž byla z libovolného důvodu snížena dávka. Tabulka 11 uvádí údaje pro pacienty, kteří dosáhli MCyR a MMR při dávce 45 mg; podobné údaje jsou k dispozici pro pacienty, kteří dosáhli MCyR a MMR při dávce 30 mg.

Většina pacientů, jimž byla snížena dávka, si udržela odpověď (MCyR a MMR) po celou aktuálně dostupnou dobu sledování. U části pacientů na základě individuálního posouzení přínosů a rizik nebyla dávka snížena vůbec.

**Tabulka 11 Udržování odpovědi u pacientů s CP-CML, kteří dosáhli MCyR nebo MMR při dávce 45 mg (výťah z dat ze dne 6. února 2017)**

	MCyR dosaženo při 45 mg (N = 86)		MMR dosaženo při 45 mg (N = 63)	
	Počet pacientů	Udržování MCyR	Počet pacientů	Udržování MMR
<b>Žádné snížení dávky</b>	19	13 (68 %)	18	11 (61 %)
<b>Pouze snížení dávky na 30 mg</b>	15	13 (87 %)	5	3 (60 %)
≥ 3 měsíce po snížení dávky na 30 mg	12	10 (83 %)	3	2 (67 %)
≥ 6 měsíců po snížení dávky na 30 mg	11	9 (82 %)	3	2 (67 %)
≥ 12 měsíců po snížení dávky na 30 mg	8	7 (88 %)	3	2 (67 %)
≥ 18 měsíců po snížení dávky na 30 mg	7	6 (86 %)	2	2 (100 %)
≥ 24 měsíců po snížení dávky na 30 mg	6	6 (100 %)	2	2 (100 %)
≥ 36 měsíců po snížení dávky na 30 mg	1	1 (100 %)	--	--
<b>Jakékoli snížení dávky na 15 mg</b>	52	51 (98 %)	40	36 (90 %)
≥ 3 měsíce po snížení dávky na 15 mg	49	49 (100 %)	39	36 (92 %)
≥ 6 měsíců po snížení dávky na 15 mg	47	47 (100 %)	37	35 (95 %)
≥ 12 měsíců po snížení dávky na 15 mg	44	44 (100 %)	34	33 (97 %)
≥ 18 měsíců po snížení dávky na 15 mg	38	38 (100 %)	29	29 (100 %)
≥ 24 měsíců po snížení dávky na 15 mg	32	32 (100 %)	23	23 (100 %)
≥ 36 měsíců po snížení dávky na 15 mg	8	8 (100 %)	4	4 (100 %)

Antileukemická aktivita přípravku Iclusig byla rovněž vyhodnocena ve studii fáze 1 se zvyšováním dávek, do které bylo zařazeno 65 pacientů s CML a Ph+ ALL; tato studie je ukončena. Ze 43 pacientů s CP-CML dosáhlo 31 pacientů s CP-CML MCyR při mediánu délky sledování 55,5 měsíce (rozsah: 1,7 až 91,4 měsíce). V době hlášení bylo 25 pacientů s CP-CML v MCyR (mediánu trvání MCyR ještě nebylo dosaženo).

#### *Otevřené randomizované klinické hodnocení OPTIC fáze 2*

Bezpečnost a účinnost přípravku Iclusig byly hodnoceny v klinickém hodnocení OPTIC fáze 2, což je klinické hodnocení optimalizace dávky. Způsobilými pacienty byli pacienti s onemocněním CP-CML považovaným za rezistentní nejméně ke 2 předchozím léčbám inhibitory kinázy nebo pacienti s mutací T315I. Rezistence u CP-CML při předchozí léčbě inhibitory kinázy byla definována buď jako nedosažení kompletní hematologické odpovědi (do 3 měsíců), malé cytogenetické odpovědi (do 6 měsíců) nebo velké cytogenetické odpovědi (do 12 měsíců), nebo vznik nové mutace kinázové domény BCR-ABL1, nebo nová klonální evoluce. Při vstupu do klinického hodnocení museli mít pacienti > 1 % BCR-ABL1<sup>IS</sup> (při měření polymerázové řetězové reakce v reálném čase). Pacienti dostávali jednu ze tří počátečních dávek: 45 mg perorálně jednou denně, 30 mg perorálně jednou denně, nebo 15 mg perorálně jednou denně. U pacientů, kteří dostávali počáteční dávku 45 mg nebo 30 mg, byla dávka po dosažení ≤ 1 % BCR-ABL1<sup>IS</sup> povinně snížena na 15 mg jednou denně. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla molekulární odpověď na základě dosažení ≤ 1 % BCR-ABL1<sup>IS</sup> do 12 měsíců. U všech pacientů bylo dosaženo 12měsíčního časového bodu (primárního

parametru) do uzávěrky údajů pro primární analýzu. Medián délky sledování u kohorty se 45 mg (N = 94) činil 31,1 měsíců. (95 % CI: 24,1; 36,0). Níže jsou popsány pouze výsledky účinnosti u doporučené počáteční dávky 45 mg. Přípravek Iclusig byl podáván celkem 282 pacientům: 94 pacientů dostávalo počáteční dávku 45 mg, 94 pacientů dostávalo počáteční dávku 30 mg a 94 pacientů dostávalo počáteční dávku 15 mg. V tabulce 12 jsou popsány výchozí demografické charakteristiky pacientů, kteří dostávali počáteční dávku 45 mg.

**Tabulka 12 Demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění pro klinické hodnocení OPTIC**

<b>Charakteristiky pacientů při vstupu do studie</b>	<b>Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)</b>
<b>Věk</b>	
Medián, roky (rozsah)	46 (19 až 81)
<b>Pohlaví, n (%)</b>	
Muž	50 (53 %)
<b>Etnikum, n (%)</b>	
Bílé	73 (78 %)
Asijské	16 (17 %)
Jiné / není známo	4 (4 %)
Černošské nebo Afroameričané	1 (1 %)
<b>Stav výkonnosti (ECOG), n (%)</b>	
ECOG 0 nebo 1	93 (99 %)
<b>Anamnéza onemocnění</b>	
Medián doby od stanovení diagnózy do podání první dávky, počet roků (rozsah)	5,5 (1 až 21)
Rezistence na předchozí léčbu inhibítorem kinázy, n (%)	92 (98 %)
Přítomnost jedné nebo více mutací kinázové domény BCR-ABL, n (%)	41 (44 %)
Předchozí léčba inhibítorem kinázy – počet režimů, n (%)	
1	1 (1 %)
2	43 (46 %)
≥ 3	50 (53 %)
Mutace T315I při vstupu	25 (27 %)
<b>Komorbidity</b>	
Hypertenze	29 (31 %)
Diabetes mellitus	5 (5 %)
Hypercholesterolemie	3 (3 %)
Ischemická choroba srdeční v anamnéze	3 (3 %)

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 13.

Primárního cílového parametru bylo dosaženo u pacientů, kteří dostávali počáteční dávku 45 mg.

Celkem u 44 % pacientů se při vstupu do studie vyskytovala jedna nebo více mutací kinázové domény BCR-ABL, přičemž nejčastější byla mutace T315I (27 %). Analýza podskupin na základě výchozího stavu mutace T315I ukázala po 2 měsících u pacientů s mutací T315I a bez ní podobné míry  $\leq 1$  % BCR-ABL<sup>IS</sup> (viz tabulka 13 níže). Při vstupu do studie nebyly zjištěny žádné mutace u 54 % pacientů, kteří dostávali počáteční dávku 45 mg.

Při následném sledování minimálně po dobu dvou let u pacientů s CP-CML činil podíl pacientů, u nichž došlo k transformaci onemocnění na AP-CML nebo BP-CML, 10,6 %, resp. 3,2 %.

**Tabulka 13 Výsledky účinnosti u pacientů s CP-CML, kteří dostávali Iclusig v počáteční dávce 45 mg v klinickém hodnocení OPTIC fáze 2**

	<b>Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)<sup>(a)</sup></b>
<b>Molekulární odpověď do 12 měsíců<sup>(b)</sup></b>	
Celkem ≤ 1 % míra BCR-ABL <sup>IS</sup> % (n/N) (98,3 % CI) <sup>(c)</sup>	44 % (41/93) (32 %, 57 %)
Pacienti s mutací T315I % (n/N) (95 % CI)	44 % (11/25) (24 %, 65 %)
Pacienti bez mutace T315I % (n/N) (95 % CI)	44 % (29/66) <sup>(d)</sup> (32 %, 57 %)
<b>Cytogenetická odpověď do 12 měsíců</b>	
Velká (MCyR) <sup>(e)</sup> % (n/N) (95 % CI)	48 % (44/91) <sup>(f)</sup> (38 %, 59 %)
Pacienti s mutací T315I % (n/N) (95 % CI)	52 % (13/25) (31 %, 72 %)
Pacienti bez mutace T315I % (n/N) (95 % CI)	46 % (30/65) <sup>(g)</sup> (34 %, 59 %)

<sup>(a)</sup> Populace ITT (N = 93) definovaná jako pacienti s transkripty b2a2/b3a2 BCR ABL1.

<sup>(b)</sup> Primárním cílovým parametrem byla míra ≤ 1 % BCR-ABL<sup>IS</sup> do 12 měsíců. Definováno jako poměr ≤ 1 % transkriptů BCR ABL ku transkriptům ABL na mezinárodní škále (International Scale, IS) (tj. ≤ 1 % BCR-ABL<sup>IS</sup>; u pacientů musí být přítomen transkript b2a2/b3a2 (p210)) v periferní krvi, při měření kvantitativní reverzní transkripční polymerázovou řetězovou reakcí (qRT PCR).

<sup>(c)</sup> 98,3 % CI je vypočteno pomocí binomické přesné (Clopper-Pearsonovy) metody.

<sup>(d)</sup> U dvou z 93 pacientů nebylo provedeno výchozí posouzení mutací a tyto pacienti byli z hodnocení odpovědi na základě analýzy mutací vyloučeni.

<sup>(e)</sup> Sekundárním cílovým parametrem byla MCyR do 12 měsíců, která kombinuje kompletní (žádné detekovatelné Ph<sup>+</sup> buňky) a parciální (1 % až 35 % Ph<sup>+</sup> buněk nejméně ve 20 metastázách) cytogenetickou odpověď.

<sup>(f)</sup> Analýza vychází z cytogenetické populace ITT (N = 91) definované jako pacienti, u kterých bylo provedeno výchozí cytogenetické posouzení s nejméně 20 vyšetřenými metastázami. Jeden pacient, který měl kompletní cytogenetickou odpověď na začátku studie, byl z analýzy vyloučen.

<sup>(g)</sup> U jednoho z 93 pacientů nebylo provedeno výchozí posouzení mutací a tento pacient byl z hodnocení odpovědi na základě analýzy mutací vyloučen.

Sekundárními cílovými parametry byly kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) do 12 měsíců, velká molekulární odpověď (MMR) do 12 a 24 měsíců, kompletní hematologická odpověď do 3 měsíců, čas do odpovědi, délka trvání odpovědi, udržení odpovědi, přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS). Dále byla hodnocena míra molekulární odpovědi, a to při každé návštěvě pacienta v intervalu 3 měsíce po dobu 36 měsíců na základě dosažení hodnoty ≤ 1 % BCR-ABL<sup>IS</sup>.

- Do 12 měsíců dosáhlo 34 % (31/91), resp. 17 % (16/93) pacientů CCyR, resp. MMR. Do 24 měsíců dosáhlo 24 % (18/75) pacientů MMR. Mediánu doby trvání MMR dosud nebylo dosaženo.
- Medián doby léčby ponatinibem činil 21 měsíců.
- Ze 45 pacientů, kterým byla po dosažení ≤ 1 % BCR-ABL<sup>IS</sup> snížena dávka, byla u 28 pacientů (62 %) zachována odpověď při snížené dávce po dobu nejméně 90 dní. Z 28 pacientů byla u 18 pacientů (64 %) zachována odpověď po dobu nejméně jednoho roku. Mediánu doby trvání odpovědi (MR2) nebylo dosaženo. Pravděpodobnost zachování odpovědi MR2 do 12 měsíců a 24 měsíců byla 79,13 %; resp. 73,17 %.
- Míra molekulární odpovědi (měřené dosažením hodnoty ≤ 1 % BCR-ABL<sup>IS</sup>) do 12 měsíců byla nižší u pacientů, kteří absolvovali ≤ 2 předchozí léčby TKI, než u pacientů, kteří absolvovali ≥ 3 předchozí léčby TKI (40 %, resp. 48 %).



### Elektrofyzilogické vyšetření srdce

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

### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Maximální koncentrace ponatinibu v plazmě jsou pozorovány přibližně za 4 hodiny po perorálním podání. V rozsahu klinicky významných dávek, které byly u pacientů hodnoceny (15 mg až 60 mg), vykazoval ponatinib nárůst  $C_{max}$  a AUC přímo úměrný dávce. Geometrický průměr (CV%)  $C_{max}$  a  $AUC_{(0-T)}$  při expozicích dosahovaných v ustáleném stavu při dávce ponatinibu 45 mg denně byly 77 ng/ml (50 %) resp. 1296 ng•h/ml (48 %). Po jídle s vysokým nebo nízkým obsahem tuků se plazmatické expozice ponatinibu nelišily od podmínek nalačno ( $C_{max}$  a AUC). Přípravek Iclusig lze podávat s jídlem nebo bez jídla. Podávání přípravku Iclusig se silným inhibitorem sekrece žaludečních kyselin způsobilo mírný pokles  $C_{max}$  ponatinibu, zatímco  $AUC_{0-\infty}$  bylo beze změn.

### Distribuce

Ponatinib se ve velké míře (> 99 %) *in vitro* váže na plazmatické proteiny. Poměr koncentrací ponatinibu krev/plazma je 0,96. Ponatinib není ze svých vazebných míst vytěšňován při současném podávání ibuprofenu, nifedipinu, propranololu, kyseliny salicylové nebo warfarinu. Při denních dávkách 45 mg je geometrický průměr (CV%) zdánlivých distribučních objemů v ustáleném stavu 1 101 litrů (94 %), což nasvědčuje, že ponatinib je rozsáhle distribuován v extravaskulárním prostoru. Studie *in vitro* nasvědčují, že ponatinib buď není substrátem nebo je slabým substrátem P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP). Ponatinib není substrátem lidských polypeptidů transportujících organické anionty OATP1B1, OATP1B3 a transportéru organických kationtů OCT-1.

### Biotransformace

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

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

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

### Eliminace

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

### Porucha funkce ledvin

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

### Porucha funkce jater

Po podání jednorázové dávky 30 mg ponatinibu pacientům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater a zdravým dobrovolníkům s normální jaterní funkcí bylo  $C_{max}$  ponatinibu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a zdravých dobrovolníků podobné. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater bylo  $C_{max}$  a  $AUC_{0-\infty}$  nižší a poločas eliminace byl delší u pacientů s lehkou, středně těžkou i těžkou poruchou funkce jater, nikoli však klinicky významně odlišný od hodnot zdravých dobrovolníků s normální funkcí jater.

Údaje ze studií *in vitro* neprokázaly rozdíl ve vazbě na plazmatické bílkoviny mezi vzorky plazmy od zdravých subjektů a vzorky od subjektů s (lehkou, středně těžkou a těžkou) poruchou funkce jater. Žádné velké rozdíly mezi osobami s normálními funkcemi jater a pacienty s různým stupněm poruchy funkce jater nebyly ve farmakokinetice ponatinibu pozorovány. Snížení počáteční dávky přípravku u pacientů s poruchou funkce jater není nutné (viz body 4.2 a 4.4).

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Iclusig pacientům s poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

Podávání přípravku Iclusig v dávkách vyšších než 30 mg pacientům s poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo skóre A, B a C) nebylo hodnoceno.

### Vnitřní faktory ovlivňující farmakokinetiku ponatinibu

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ve studii fertility u samců a samic potkanů došlo k poklesu parametrů samičí fertility při dávkách odpovídajících expozici po klinickém podání u člověka. U samic potkanů byly hlášeny důkazy předimplantační a postimplantační ztráty embryí, ponatinib tedy může poškodit samičí fertilitu. U samců potkanů nedošlo k žádnému ovlivnění parametrů fertility. Klinický význam těchto zjištění pro fertilitu u člověka není znám.

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

Ve dvouleté studii kancerogenity u samců a samic potkanů nemělo perorální podávání ponatinibu v dávkách 0,05, 0,1 a 0,2 mg/kg/den u samců a 0,2 a 0,4 mg/kg/den u samic žádné tumorogenní účinky. Při dávce 0,8 mg/kg/den byla u samic hladina plazmatické expozice obecně nižší nebo ekvivalentní expozici u člověka při rozsahu dávky od 15 mg do 45 mg denně. Při této dávce byla pozorována statisticky významná zvýšená incidence dlaždicobuněčného karcinomu klitorisu. Klinický význam tohoto zjištění pro člověka není znám.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktosy  
Mikrokrystalická celulóza  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Mastek  
Makrogol 4000  
Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Iclusig 15 mg potahované tablety

Lahvičky z polyethylenu o vysoké denzitě (HDPE) se šroubovacím uzávěrem, obsahující 30, 60 nebo 180 potahovaných tablet, spolu s jednou plastovou nádobkou naplněnou vysoušedlem typu molekulového síta.

#### Iclusig 30 mg potahované tablety

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

#### Iclusig 45 mg potahované tablety

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

#### Likvidace

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA)**

### Iclusig 15 mg potahované tablety

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

### Iclusig 30 mg potahované tablety

EU/1/13/839/006

### Iclusig 45 mg potahované tablety

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1. července 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 8. února 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

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

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

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

Popis	Termín splnění
Pro stanovení optimální počáteční dávky přípravku Iclusig a charakterizaci bezpečnosti a účinnosti přípravku Iclusig po snížení dávky následujícím po dosažení velké cytogenetické odpovědi (McyR) u pacientů s CP-CML držitel rozhodnutí o registraci provede studii dávkovacích rozmezí a předloží její výsledky.	Prosinec 2024



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU

### KRABÍČKA A ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Iclusig 15 mg potahované tablety  
ponatinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další podrobnosti viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet  
60 tablet  
180 tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

##### Krabička:

Nepolykejte nádobku s vysoušedlem, která se nalézá v lahvičce.

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/839/001	60 potahovaných tablet
EU/1/13/839/002	180 potahovaných tablet
EU/1/13/839/005	30 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Krabička:  
Iclusig 15 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Krabička:  
2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Krabička:  
PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU**

**KRABIČKA A ŠTÍTEK NA LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Iclusig 30 mg potahované tablety  
ponatinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponatinibum 30 mg (ve formě ponatinibi hydrochloridum).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktosu. Další podrobnosti viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**Krabička:**

Nepolykejte nádobku s vysoušedlem, která se nalézá v lahvičce.

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/839/006                      30 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Krabička:  
Iclusig 30 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Krabička:  
2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Krabička:  
PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**KRABÍČKA A ŠTÍTEK NA LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Iclusig 45 mg potahované tablety  
ponatinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

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

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktosu. Další podrobnosti viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 tablet  
90 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**Krabička:**  
Nepolykejte nádobku s vysoušedlem, která se nalézá v lahvičce.

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Krabička:  
Iclusig 45 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Krabička:  
2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Krabička:  
PC  
SN  
NN



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: Informace pro pacienta

**Iclusig 15 mg potahované tablety**  
**Iclusig 30 mg potahované tablety**  
**Iclusig 45 mg potahované tablety**  
ponatinibum

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

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

### Co naleznete v této příbalové informaci

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

#### 1. Co je přípravek Iclusig a k čemu se používá

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

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

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

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

##### Neužívejte přípravek Iclusig

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

##### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Iclusig se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte poruchu funkce jater nebo slinivky břišní nebo sníženou funkci ledvin. Váš lékař možná bude chtít provést další opatření.
- jste v minulosti nadměrně konzumoval(a) alkohol.
- jste v minulosti prodělal(a) srdeční příhodu (infarkt) nebo cévní mozkovou příhodu.

- jste v minulosti měl(a) krevní sraženiny v cévách.
- jste již v minulosti měl(a) zjištěnu stenózu ledvinné tepny (zúžení cév vedoucích do jedné nebo obou ledvin).
- máte potíže se srdcem, včetně srdečního selhání, nepravidelného tepu a prodloužení QT intervalu.
- máte vysoký krevní tlak.
- máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlínu ve stěně cévy.
- jste v minulosti měl(a) problémy s krvácením.
- jste někdy měl(a) infekční hepatitidu B (žloutenka typu B) nebo toto onemocnění můžete mít v současné době. Přípravek Iclusig může hepatitidu B znovu aktivovat, což může v některých případech vést k úmrtí. Před zahájením léčby lékař pacienty pečlivě vyšetří s ohledem na možný výskyt známek této infekce.

Váš lékař:

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

U pacientů léčených ponatinibem byla hlášena mozková porucha nazývaná syndrom zadní (posteriorní) reverzibilní encefalopatie (PRES). K jejím příznakům mohou patřit náhlý nástup silné bolesti hlavy, zmatenost, epileptické záchvaty a změny zraku. Pokud se u Vás v průběhu léčby ponatinibem kterýkoli z těchto příznaků objeví, sdělte to ihned svému lékaři, protože může jít o závažný stav.

## Děti a dospívající

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

## Další léčivé přípravky a přípravek Iclusig

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

Následující léčiva se mohou vzájemně ovlivňovat s přípravkem Iclusig:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** přípravky užívané k léčbě plísňových infekcí
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir:** přípravky užívané k léčbě infekce HIV
- **klarithromycin, telithromycin, troleandomycin:** přípravky užívané k léčbě bakteriálních infekcí
- **nefazodon:** přípravek užívaný k léčbě deprese
- **třezalka tečkovaná:** bylinný přípravek užívaný k léčbě deprese
- **karbamazepin:** přípravek užívaný k léčbě epilepsie, stavů euforie/deprese a určitých bolestivých stavů
- **fenobarbital, fenytoin:** přípravky užívané k léčbě epilepsie
- **rifabutin, rifampicin:** přípravky užívané k léčbě tuberkulózy nebo určitých dalších infekcí
- **digoxin:** přípravek užívaný k léčbě srdeční slabosti
- **dabigatran:** přípravek užívaný k prevenci tvorby krevních sraženin
- **kolchicin:** přípravek užívaný k léčbě záchvatů dny
- **pravastatin, rosuvastatin:** přípravky užívané ke snížení zvýšených hladin cholesterolu

- **methotrexát:** přípravek užívaný k léčbě těžkých zánětů kloubů (revmatoidní artritidy), rakoviny a kožního onemocnění lupénky
- **sulfasalazin:** přípravek užívaný k léčbě těžkých zánětů střeva a revmatických zánětů kloubů

### **Přípravek Iclusig s jídlem a pitím**

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

### **Těhotenství a kojení**

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

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

### **Iclusig obsahuje laktosu**

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **3. Jak se přípravek Iclusig užívá**

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

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

Iclusig je k dispozici jako:

- 45 mg potahované tablety pro doporučenou dávku
- 15 mg potahované tablety a 30 mg potahované tablety pro úpravu dávkování

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

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

- je dosaženo odpovídající odpovědi na léčbu
- máte snížený počet bílých krvinek nazývaných neutrofilů
- máte snížený počet krevních destiček
- máte závažné nežádoucí účinky nepostihující krev, jako je
  - zánět slinivky břišní
  - zvýšené hladiny bílkovin nazývaných lipáza nebo amyláza v séru
- se u Vás vyskytnou potíže se srdcem nebo cévami
- máte poruchu funkce jater

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

### **Způsob podání**

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

Nepolykejte nádobku s vysoušedlem, která se nalézá v lahvičce.

### **Délka užívání**

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

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

Pokud se to stane, ihned informujte svého lékaře.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Iclusig**

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

### **Jestliže jste přestal(a) užívat Iclusig**

Bez souhlasu svého lékaře nepřestávejte Iclusig užívat.

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

## **4. Možné nežádoucí účinky**

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

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

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

Při abnormálních výsledcích krevních testů je nutné ihned kontaktovat lékaře.

**Závažné nežádoucí účinky (časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):**

- infekce plic (může způsobit potíže s dýcháním)
- zánět slinivky břišní. Jestliže se u Vás vyskytne zánět slinivky břišní, ihned to sdělte svému lékaři. Příznaky zahrnují silnou bolest břicha a zad.
- horečka, často s jinými známkami infekce, způsobená sníženým počtem bílých krvinek
- srdeční příhoda (infarkt) (mezi příznaky patří: náhlý pocit zvýšené srdeční frekvence, bolest na hrudi, dušnost)
- změny hladin v krvi:
  - snížený počet červených krvinek (mezi příznaky patří: slabost, závratě, únava)
  - snížený počet krevních destiček (mezi příznaky patří: zvýšený sklon ke krvácení nebo vzniku podlitin)
  - snížený počet bílých krvinek nazývaných neutrofily (mezi příznaky patří: zvýšený sklon k infekcím)

- zvýšená hladina bílkoviny nazývané lipáza v séru
- porucha srdečního rytmu, abnormální pulz
- srdeční selhání (mezi příznaky patří: slabost, únava, otoky nohou)
- nepříjemný tlak, pocit plnosti, svírání nebo bolest uprostřed hrudníku (angina pectoris) a bolest na hrudi jiného než srdečního původu
- vysoký krevní tlak
- zúžení tepen v mozku
- potíže s cévami srdečního svalu
- krevní infekce
- oteklá nebo zarudlá oblast kůže, která je horká a citlivá (zánět podkoží)
- dehydratace (nedostatek vody v organismu)
- potíže s dýcháním
- tekutina v hrudníku (může způsobit potíže s dýcháním)
- průjem
- krevní sraženina v hluboké žíle, náhlé ucpání žíly, krevní sraženina v plicní cévě (mezi příznaky patří: návaly horka, zčervenání, zarudlý obličej, potíže s dýcháním)
- cévní mozková příhoda (mezi příznaky patří: potíže s mluvením nebo s pohybem, ospalost, migréna, abnormální pocity)
- potíže s krevním oběhem (mezi příznaky patří: bolest rukou nebo nohou, chlad v okrajových částech končetin)
- krevní sraženina v hlavních tepnách vedoucích krev do hlavy nebo krku (krční tepna)
- zácpa
- pokles hladiny sodíku v krvi
- zvýšený sklon ke krvácení nebo vzniku podlitin

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

**Velmi časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- infekce horních cest dýchacích (může způsobit potíže s dýcháním)
- snížení chuti k jídlu
- nespavost
- bolest hlavy, závratě
- kašel
- průjem, zvracení, pocit na zvracení
- zvýšení krevních hladin několika jaterních enzymů nazývaných:
  - alaninaminotransferáza
  - aspartátaminotransferáza
- vyrážka, suchá kůže, svědění
- bolest v kostech, kloubech, svalech, zádech, horních nebo dolních končetinách, svalové křeče
- únava, nahromadění tekutiny v horních a/nebo dolních končetinách, horečka, bolest

**Časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- zánět vlasových míšků, oteklá nebo zarudlá oblast kůže nebo pod kůží, která je horká a citlivá
- snížená činnost štítné žlázy
- zadržování tekutin v těle
- nízké hladiny vápníku, fosfátů nebo draslíku v krvi
- zvýšené hladiny krevního cukru nebo kyseliny močové v krvi, vysoké hladiny tuků nazývaných triglyceridy v krvi
- pokles tělesné hmotnosti
- malá cévní mozková příhoda
- nervové poruchy horních a/nebo dolních končetin (často způsobující necitlivost a bolest v rukou a chodidlech)
- netečnost, migréna
- zvýšená nebo snížená citlivost na dotek nebo pocit doteku, abnormální pocity jako je bodání, brnění a svědění
- rozmazané vidění, suché oko, infekce v oku, porucha zraku
- tkáňové otoky víček nebo kolem očí způsobené nadbytkem tekutin

- bušení srdce
- bolest v jedné nebo obou dolních končetinách při chůzi nebo cvičení, která odezní po několika minutách odpočinku
- návaly horka, zčervenání
- krvácení z nosu, potíže s hlasem, plicní hypertenze (vysoký krevní tlak v plicních cévách)
- zvýšené krevní hladiny jaterních a pankreatických enzymů:
  - amylázy
  - alkalické fosfatázy
  - gamaglutamyltransferázy
- pálení žáhy způsobené vrácením (refluxem) žaludečních šťáv, zánět v ústech, otok břicha nebo nepříjemný pocit v oblasti břicha nebo potíže s trávením, sucho v ústech
- krvácení do žaludku (mezi příznaky patří: bolest žaludku, zvracení krve)
- zvýšená krevní hladina bilirubinu - žlutá látka vznikající rozkladem krevního barviva (mezi příznaky patří: tmavá moč)
- bolest kosterního systému nebo šije
- kožní vyrážka, olupování kůže, abnormální ztlustění kůže, zarudnutí, tvorba modřin, bolest kůže, změny barvy kůže, vypadávání vlasů
- otok tkání v obličeji způsobený nadbytkem tekutin
- noční pocení, zvýšené pocení
- neschopnost dosáhnout erekce nebo udržet ji
- zimnice, onemocnění podobné chřipce

**Méně časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- metabolické poruchy způsobené produkty rozpadu usmrcovaných nádorových buněk
- krvácení do mozku
- ucpaní očních cév
- srdeční potíže, bolest na levé straně hrudníku, porucha funkce levé srdeční komory
- zúžení krevních cév, špatný krevní oběh, náhlé zvýšení krevního tlaku
- stenóza ledvinné tepny (zúžení cév vedoucích do jedné nebo obou ledvin)
- problémy s krevním oběhem ve slezině
- poškození jater, žloutenka (mezi příznaky patří: zežloutnutí kůže a očí)
- bolest hlavy, zmatenost, epileptické záchvaty a ztráta zraku, což mohou být příznaky mozkového onemocnění známého jako syndrom zadní (posteriorní) reverzibilní encefalopatie (PRES)

**Vzácné nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 pacienta z 1000):

- bolestivé červené bulky, bolest kůže, zarudnutí kůže (zánět podkožní tukové tkáně)

**Není známo** (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- návrat (reaktivace) hepatitidy B, pokud jste v minulosti měl(a) toto onemocnění (infekce jater).
- nepříjemné kožní vyrážky s puchýři nebo olupováním a rozšiřující se po těle spojené s únavou. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, ihned informujte svého lékaře.
- rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce).

### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak Iclusig uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

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

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

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Iclusig obsahuje**

- Léčivou látkou je ponatinibum.  
Jedna 15 mg potahovaná tableta obsahuje ponatinibum 15 mg (ve formě ponatinibi hydrochloridum).  
Jedna 30 mg potahovaná tableta obsahuje ponatinibum 30 mg (ve formě ponatinibi hydrochloridum).  
Jedna 45 mg potahovaná tableta obsahuje ponatinibum 45 mg (ve formě ponatinibi hydrochloridum).
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, mastek, makrogol 4000, polyvinylalkohol a oxid titaničitý (E 171). Viz bod 2 „Iclusig obsahuje laktosu“.

### **Jak Iclusig vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Iclusig potahované tablety jsou bílé kulaté tablety, zaoblené na horní a dolní straně. Iclusig 15 mg potahované tablety mají průměr přibližně 6 mm, s textem „A5“ na jedné straně. Iclusig 30 mg potahované tablety mají průměr přibližně 8 mm, s textem „C7“ na jedné straně. Iclusig 45 mg potahované tablety mají průměr přibližně 9 mm, s textem „AP4“ na jedné straně.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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



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

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

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

Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.