

Edukační materiály

Iclusig[®] ▼ (ponatinib) potahované tablety 15 mg, 30 mg a 45 mg*

Důležité bezpečnostní informace pro zdravotnické pracovníky

Tento dokument obsahuje důležité informace o bezpečnosti, s nimiž se musíte seznámit, než začnete pacientům předepisovat lék Iclusig (ponatinib).

Následující informace si prostudujte společně s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku.

Tato brožura popisuje pouze vybrané vedlejší účinky a nenahrazuje podrobné informace uvedené v souhrnu údajů o přípravku.

* Na trhu nemusí být všechny síly.

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

Obsah

1. Co je účelem této brožury?	Strana 3
2. Co je Iclusig?	Strana 4
3. Co je třeba zvážit před předepsáním léku Iclusig?	Strana 5
4. Jaká je zahajovací dávka, jaké úpravy dávky mohou být nezbytné v průběhu léčby a jak je pacienty třeba sledovat?	Strana 6
5. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig myelosuprese a jak ji lze zvládat?	Strana 8
6. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig arteriální okluze a jak ji lze zvládat?	Strana 10
7. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig žilní tromboembolie a jak ji lze zvládat?	Strana 14
8. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig srdeční selhání a jak ho lze zvládat?	Strana 15
9. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig nežádoucí účinky týkající se slinivky břišní a jak je lze zvládat?	Strana 16
10. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig hepatotoxicita a jak ji lze zvládat?	Strana 18
11. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig krvácení a jak ho lze zvládat?	Strana 20
12. Jak mám hlásit nežádoucí reakce?	Strana 21
13. Kde můžu získat další informace?	Strana 21

1. Co je účelem této brožury?

Tato informační brožura obsahuje důležité bezpečnostní informace a doporučení pro zdravotnické pracovníky, kteří se podílejí na léčbě pacientů užívajících lék Iclusig (ponatinib).

Tento dokument vám pomůže:

- identifikovat pacienty vhodné pro léčbu a pochopit, jak by měl být ponatinib podáván pacientům, kteří s léčbou začínají nebo už ji podstupují,
- seznámit se s individuálními zdravotními riziky, u nichž je doporučeno sledování a případná úprava dávky, například:
 - pankreatitida,
 - zvýšení hladiny amylázy a lipázy v krvi,
 - myelosuprese (trombocytopenie, neutropenie, anémie),
 - hepatotoxicita,
 - krvácení,
 - srdeční selhání / dysfunkce levé srdeční komory,
 - arteriální okluze a žilní tromboembolie,
 - hypertenze,
- vysvětlit možná individuální zdravotní rizika pacientům.

Tyto informace nenahrazují souhrn údajů o přípravku, který obsahuje kompletní informace pro předepisování.

2. Co je Iclusig?

Jedná se o 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.

Indikace

Iclusig je indikován u dospělých pacientů s následujícími stavy:

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

Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 souhrnu údajů o přípravku.

3. Co je třeba zvážit před předepsáním léku Iclusig?

Než předepíšete Iclusig, zvažte pacientovu anamnézu a jeho individuální rizikové faktory.

V úvahu vezměte tyto faktory:

- již existující myelosuprese (trombocytopenie, neutropenie, anémie),
- již existující arteriální okluze a žilní tromboembolie,
- v minulosti zjištěná hypertenze, ischemie, diabetes mellitus nebo hyperlipidemie,
- v minulosti prodělaný infarkt myokardu, podstoupená revaskularizace nebo cévní mozková příhoda,
- již existující městnavé srdeční selhání / dysfunkce levé komory,
- v minulosti prodělaná pankreatitida, zvýšená hladina amylázy a lipázy v krvi nebo nadměrná konzumace alkoholu,
- hepatotoxicita,
- v minulosti prodělané krvácení.

V této brožuře uvádíme doporučení ke všem těmto potenciálním individuálním rizikovým faktorům.

Pacientům s infarktem myokardu, revaskularizací nebo cévní mozkovou příhodou v anamnéze by Iclusig měl být podáván pouze tehdy, pokud možný přínos léčby převažuje nad možným rizikem. 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.

Kompletní seznam rizikových faktorů, které je třeba u pacienta zvážit před zahájením léčby, najdete v souhrnu údajů o přípravku.

4. Jaká je zahajovací dávka, jaké úpravy dávky mohou být nezbytné v průběhu léčby a jak je pacienty třeba sledovat?

Zahajovací dávka

Léčbu tímto léčivým přípravkem má zahájit lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou pacientů s leukemií.

Doporučená zahajovací dávka ponatinibu je 45 mg jednou denně perorálně.

U pacientů musí být sledována odpověď podle standardních klinických postupů.

Úpravy dávky

Úprava dávky je doporučena ke snížení rizika mnoha nežádoucích příhod popisovaných v této brožuře.

Riziko vzniku arteriální okluze má pravděpodobně vztah k dávce. Zvažte snížení dávky přípravku Iclusig na 15 mg u pacientů s chronickou fází CML (CP-CML), kteří dosáhli velké cytogenetické odpovědi, po zvážení následujících faktorů pro hodnocení jednotlivého pacienta: kardiovaskulární riziko, nežádoucí účinky léčby ponatinibem, doba do dosažení cytogenetické odpovědi a hladiny transkriptů BCR-ABL. Jestliže dávku snížíte, doporučuje se pečlivě sledovat odpověď.

V případě neutropenie a trombocytopenie nesouvisející s leukémií (viz bod 5), pankreatitidy a zvýšené hladiny lipázy/amylázy v séru (viz bod 9) a hepatotoxicity (viz bod 10) platí zvláštní doporučení pro úpravu dávky.

Pokud dojde k závažné nežádoucí reakci, je třeba léčbu přerušit.

U pacientů, jejichž nežádoucí účinky se vyřešily nebo již nejsou závažné, 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.

Přerušení léčby pro nedostatečnou léčebnou odpověď

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

5. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig myelosuprese a jak ji lze zvládat?

Základní informace

Ve všech populacích pacientů byla často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) hlášena myelosuprese.

Četnost výskytu trombocytopenie, neutropenie a anémie stupně 3 nebo 4 podle obecných terminologických kritérií (Common Terminology Criteria) používaných americkým Národním onkologickým institutem (National Cancer Institute) byla vyšší u pacientů s akcelerovanou fází CML (AP-CML) a blastickou fází CML (BP-CML)/Ph+ ALL než u pacientů s chronickou fází CML (CP-CML).

Myelosuprese byla hlášena u pacientů s normálními výchozími laboratorními hodnotami i u pacientů s již přítomnými laboratorními abnormalitami.

U většiny pacientů se stupněm 3 nebo 4 došlo ke snížení počtu trombocytů, anémii nebo neutropenii během prvních 3 měsíců léčby.

Myelosuprese byla obecně reverzibilní a obvykle ustoupila po dočasném vysazení nebo snížení dávky přípravku Iclusig.

Doporučení

Monitorování

Po dobu prvních 3 měsíců je třeba každé 2 týdny vyšetřovat krevní obraz; poté se vyšetřuje jednou měsíčně nebo podle klinické indikace.

Úpravy dávky

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

Tabulka 1: Úpravy dávkování při neutropenii a trombocytopenii nesouvisející s leukémií

ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ nebo trombocyty < $50 \times 10^9/l$	První výskyt: • Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení ANC na hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocytů na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$ začnete znovu podávat stejnou dávku
	Rekurence při dávce 45 mg: • Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení ANC na hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocytů na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$ začnete podávat dávku 30 mg
	Rekurence při dávce 30 mg: • Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení ANC na hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocytů na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$ začnete podávat dávku 15 mg
*ANC = Absolutní počet neutrofilů	

6. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig arteriální okluze a jak ji lze zvládat?

Základní informace

U pacientů se vyskytla závažná arteriální okluze, včetně kardiovaskulárních, cerebrovaskulárních a periferních cévních příhod.

U pacientů léčených přípravkem Iclusig se rovněž 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 příhody v podobě arteriální okluze se vyskytovaly častěji se zvyšujícím se věkem a u pacientů s ischemií, hypertenzí, diabetem nebo hyperlipidemií v anamnéze.

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 v úvodním klinickém hodnocení (četnosti vzniku při léčbě).

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 fáze 2, přičemž závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 20 % pacientů.

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

U některých pacientů se vyskytl více než jeden typ příhody.

Doporučení

- Pacientům s infarktem myokardu, revaskularizací nebo cévní mozkovou příhodou v anamnéze by ponatinib měl být podáván pouze tehdy, pokud možný přínos léčby převažuje nad možným rizikem. 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.
- Pokud dojde ke zhoršení zraku nebo se objeví rozmazané vidění, je třeba provést oční vyšetření (včetně vyšetření očního pozadí).
- K riziku vzniku arteriálních trombotických příhod včetně stenózy renální arterie může přispívat hypertenze.
- Během léčby je třeba sledovat a léčit krevní tlak při každé lékařské kontrole a hypertenzi je třeba léčit až do normalizace.
- Pokud hypertenze není kontrolována léčbou, je třeba podávání přípravku Iclusig dočasně přerušit.
- V případě významné zhoršující se, labilní nebo rezistentní hypertenze přerušte léčbu a zvažte 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 hrudníku nebo dušností.
- U pacienta s podezřením na vznik arteriální okluzivní příhody je třeba podávání přípravku Iclusig okamžitě přerušit.

- Rozhodnutí obnovit léčbu přípravkem Iclusig po vyřešení příhody by mělo vycházet ze zvážení poměru přínosů a rizik.

Doporučení k dávkování:

Očekává se, 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.

Snížení dávky u pacientů s CP-CML

Bezpečnost

V klinickém hodnocení fáze 2 dosáhlo MCyR (Major Cytogenetic Response – Velká cytogenetická odpověď) 86 pacientů s CP-CML při dávce 45 mg, po snížení dávky na 30 mg, většinou z důvodu nežádoucích příhod, dosáhlo MCyR 45 pacientů s CP-CML.

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

Tabulka 2 První nežádoucí příhody v podobě cévní okluze u pacientů s CP-CML, kteří dosáhli MCyR při dávce 45 mg nebo 30 mg (výtah z dat ze dne 7. dubna 2014)

	Aktuální dávka při vzniku první nežádoucí příhody v podobě cévní okluze		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR dosaženo při 45 mg (N=86)	19	6	0
MCyR dosaženo při 30 mg (N=45)	1	13	5

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

Většina pacientů, jimž byla snížena dávka, si udržela odpověď (MCyR a MMR (Major Molecular Response – Velká molekulární odpověď)) po celou aktuálně

dostupnou dobu sledování. U části pacientů na základě individuálního posouzení přínosů a rizik nebyla dávka snížena vůbec.

Tabulka 3 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
Žádné snížení dávky	19	13 (68 %)	18	11 (61 %)
Pouze snížení dávky na 30 mg	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 %)	--	--
Jakékoli snížení dávky na 15 mg	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 %)

7. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig žilní tromboembolie a jak ji lze zvládat?

Základní informace

Závažné nežádoucí účinky v podobě žilní tromboembolie se vyskytly u 5 % pacientů (četnosti vzniku při léčbě) v úvodním klinickém hodnocení. Žilní tromboembolie se jako nežádoucí účinek vyskytly u 6 % pacientů (četnosti vzniku při léčbě).

U pacientů léčených přípravkem Iclusig se vyskytla retinální venózní okluze, která byla v některých případech spojena s trvalým zhoršením nebo ztrátou zraku.

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.

Doporučení

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

8. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig srdeční selhání a jak ho lze zvládat?

Základní informace

U pacientů léčených v úvodním klinickém hodnocení byla jako častá ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nežádoucí příhoda zaznamenáno srdeční selhání, jako méně častá nežádoucí příhoda dysfunkce levé srdeční komory ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

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.

Doporučení

- U pacientů je třeba soustavně sledovat známky či příznaky svědčící pro přítomnost srdečního selhání a léčit je podle klinické indikace, včetně přerušení léčby přípravkem Iclusig.
- U pacientů s rozvojem závažného srdečního selhání zvažte ukončení léčby.

9. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig nežádoucí účinky pro slinivku břišní a jak je lze zvládat?

Základní informace

U pacientů léčených ponatinibem v úvodním klinickém hodnocení byla často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) hlášena pankreatitida.

Přípravek Iclusig bývá spojován s pankreatitidou a zvýšením hladiny lipázy/amylázy v séru. Četnost výskytu pankreatitidy je vyšší v prvních 2 měsících používání.

Rizikovým faktorem pro vznik pankreatitidy je hypertriglyceridemie.

Doporučení

- U pacientů s pankreatitidou nebo zvýšenou konzumací alkoholu v anamnéze se doporučuje zachovávat opatrnost.
- Pacienty se závažnou nebo velmi závažnou hypertriglyceridemií je nutno správně léčit, aby se riziko pankreatitidy snížilo.

Monitorování

- V prvních 2 měsících kontrolujte sérovou lipázu každé 2 týdny, později v pravidelných intervalech. Může být potřebné přerušení užívání přípravku nebo snížení dávek (viz níže).
- Jestliže je zvýšení hladiny lipázy provázeno břišními příznaky, podávání přípravku Iclusig je třeba přerušit a pacienty vyšetřit, zda nemají známky pankreatitidy.

Úpravy dávky

Doporučené úpravy dávkování v případě pankreatitidy a zvýšené hladiny lipázy/amylázy jsou podrobně popsány v Tabulce 4.

Tabulka 4: Úpravy dávkování při pankreatitidě a zvýšené hladině lipázy/amylázy

Pankreatitida 2. stupně a/nebo asymptomatické zvýšení hladiny lipázy/amylázy	Pokračujte v podávání stejné dávky přípravku Iclusig
Pouze asymptomatické zvýšení hladiny lipázy/amylázy 3. nebo 4. stupně ($> 2,0 \times \text{IULN}^*$)	Výskyt při dávce 45 mg: • Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení na hodnoty $\leq$ stupeň 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) začnete podávat dávku 30 mg Výskyt při dávce 30 mg: • Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení na hodnoty $\leq$ stupeň 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) začnete podávat dávku 15 mg Výskyt při dávce 15 mg: • Zvažte ukončení podávání přípravku Iclusig
Pankreatitida 3. stupně	Výskyt při dávce 45 mg: • Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení na hodnoty $<$ stupeň 2 začnete podávat dávku 30 mg Výskyt při dávce 30 mg: • Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení na hodnoty $<$ stupeň 2 začnete podávat dávku 15 mg Výskyt při dávce 15 mg: • Zvažte ukončení podávání přípravku Iclusig
Pankreatitida 4. stupně	Ukončete podávání přípravku Iclusig
*IULN = horní hranice normy v příslušném zdravotnickém zařízení	

10. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig hepatotoxicita a jak ji lze zvládat?

Základní informace

Podávání ponatinibu může vést ke zvýšení hladin ALT, AST, bilirubinu a alkalické fosfatázy. Byly zaznamenány případy jaterního selhání (včetně případů s fatálním výsledkem).

U většiny pacientů, u nichž došlo k hepatotoxické příhodě, se první příhoda objevila během prvního roku léčby.

U pacientů léčených ponatinibem v úvodním klinickém hodnocení byly zaznamenány poruchy jaterních funkcí s touto četností:

- velmi častá ($\geq 1/10$) byla zvýšená hladina alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy,
- častá ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) byla zvýšená hladina krevního bilirubinu, alkalické fosfatázy a gamaglutamyltransferázy v krvi, méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) byly hepatotoxicita, jaterní selhání a žloutenka.

Doporučení

Testy jaterních funkcí mají být prováděny před zahájením léčby a sledovány v pravidelných intervalech podle klinické indikace.

Úpravy dávky

Může být nutné přerušení nebo ukončení podávání přípravku popsané v tabulce 5.

Tabulka 5 Doporučené úpravy dávkování při jaterní toxicitě

Zvýšení hodnot jaterních transamináz > 3× ULN* Persistující stupeň 2 (déle než 7 dní) Stupeň 3 nebo vyšší	Výskyt při dávce 45 mg: • Přerušete podávání přípravku Iclusig a sledujte funkci jater • Po zotavení na hodnoty ≤ stupeň 1 (< 3× ULN) nebo po návratu pacienta ke stupni před zahájením léčby začněte podávat dávku 30 mg přípravku Iclusig Výskyt při dávce 30 mg: • Přerušete podávání přípravku Iclusig a po zotavení na hodnoty ≤ stupeň 1 nebo po návratu pacienta ke stupni před zahájením léčby začněte podávat dávku 15 mg Výskyt při dávce 15 mg: • Ukončete podávání přípravku Iclusig
Zvýšení AST nebo ALT ≥ 3× ULN současně se zvýšením bilirubinu > 2× ULN a alkalické fosfatázy < 2× ULN	Ukončete podávání přípravku Iclusig

*ULN = horní hranice normy laboratoře

Pacienti s poruchou funkce jater mohou dostávat doporučenou počáteční dávku. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Iclusig pacientům s poškozením funkce jater.

11. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig krvácení a jak ho lze zvládat?

Základní informace

V klinických hodnoceních byl u pacientů léčených ponatinibem velmi často zaznamenán snížený počet krevních destiček.

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 došlo u pacientů s trombocytopenií 3./4. stupně.

Doporučení

Při závažné nebo těžké hemoragii přerušte léčbu přípravkem Iclusig a vyhodnoťte stav. Souběžné podávání ponatinibu s látkami proti srážení krve u pacientů s rizikem krvácivých příhod vyžaduje opatrnost. Formální studie ponatinibu v kombinaci s léčivými přípravky proti srážení krve nebyly provedeny.

12. Jak mám hlásit nežádoucí reakce?

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na:
<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41,
email: farmakovigilance@sukl.cz.

Tato informace může být také hlášena společnosti:
Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Páteřní 7, 635 00 Brno
mobil (+420) 734 227 993
email farmakovig@angelini.cz

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

13. Kde můžu získat další informace?

Další podrobnosti o léku Iclusig najdete v souhrnu údajů o přípravku (SmPC). Souhrn údajů o přípravku je k dispozici na webu www.ema.europa.eu a také na webu SÚKL.

Můžete se také obrátit na zástupce společnosti
Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Páteřní 7, 635 00 Brno
mobil (+420) 734 227 993
email farmakovig@angelini.cz
kde si také můžete objednat další výtisky této brožury.

Kde najdete další informace

Další informace najdete v souhrnu údajů o přípravku Iclusig, který je k dispozici na webu www.ema.europa.eu

Držitel rozhodnutí o registraci

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemsko

Datum schválení: 08/2018

Červen 2018