

# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Iclusig<sup>®</sup> ▼ (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

<b>1. Co je účelem této brožury?</b>	Strana 3
<b>2. Co je Iclusig®?</b>	Strana 4
<b>3. Co je třeba zvážit před předepsáním léku Iclusig®?</b>	Strana 5
<b>4. Jaká je zahajovací dávka, jaké úpravy dávky mohou být nezbytné v průběhu léčby a jak je pacienty třeba sledovat?</b>	Strana 6
<b>5. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig® myelosuprese a jak ji lze zvládat?</b>	Strana 7
<b>6. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig® arteriální okluze a jak ji lze zvládat?</b>	Strana 8
<b>7. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig® žilní tromboembolie a jak ji lze zvládat?</b>	Strana 12
<b>8. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig® srdeční selhání a jak ho lze zvládat?</b>	Strana 13
<b>9. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig® nežádoucí účinky týkající se slinivky břišní a jak je lze zvládat?</b>	Strana 14
<b>10. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig® hepatotoxicita a jak ji lze zvládat?</b>	Strana 16
<b>11. Hrozí pacientům užívajícím Iclusig® krvácení a jak ho lze zvládat?</b>	Strana 18
<b>12. Jak mám hlásit nežádoucí reakce?</b>	Strana 19
<b>13. Kde můžu získat další informace?</b>	Strana 19

## 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 u 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 (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 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 těžké, lze zvážit opětovné zahájení podávání přípravku Iclusig® a zvyšování dávky zpět na denní dávku užívanou před výskytem nežádoucího účinku, pokud je to z klinického hlediska vhodné.

### 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 leukémií je uveden v Tabulce 1.

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

<b><math>ANC^* &lt; 1,0 \times 10^9/l</math> nebo trombocyty <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math></b>	<b>První výskyt:</b> Přerušte podávání přípravku Iclusig® a po zotavení ANC na hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocytů na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$ začněte znovu podávat zahajovací dávku 45 mg
	<b>Druhý výskyt:</b> Přerušte podávání přípravku Iclusig® a po zotavení ANC na hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocytů na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$ začněte podávat dávku 30 mg
	<b>Třetí výskyt:</b> Přerušte podávání přípravku Iclusig® a po zotavení ANC na hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocytů na hodnotu $\geq 75 \times 10^9/l$ začněte podávat dávku 15 mg

## 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 9 % pacientů, cerebrovaskulární okluze u 7 % pacientů a periferní cévní okluze u 7 % 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 9 % pacientů léčených přípravkem Iclusig® (četnosti vzniku při léčbě).

Celkově se nežádoucí účinky v podobě arteriální okluze vyskytly u 23 % pacientů léčených přípravkem Iclusig® v klinickém hodnocení fáze 2, přičemž závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 19 % pacientů.

Medián doby do výskytu první kardiovaskulární okluze byl 329 dní, u cerebrovaskulární okluze 537 dní a u periferní cévní okluze pak 481 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 (výťah z dat ze dne 7. dubna 2014)**

	Aktuální dávka při vzniku první nežádoucí příhody v podobě cévní okluze		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>MCyR dosaženo při 45 mg (N=86)</b>	19	6	0
<b>MCyR dosaženo při 30 mg (N=45)</b>	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 3. srpna 2015)**

	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>	14	13 (93 %)	5	3 (60 %)
≥ 3 měsíce po snížení dávky na 30 mg	11	10 (91 %)	3	2 (67 %)
≥ 6 měsíců po snížení dávky na 30 mg	10	9 (90 %)	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	1	1 (100 %)	--	--
≥ 36 měsíců po snížení dávky na 30 mg	1	1 (100 %)	--	--
<b>Jakékoli snížení dávky na 15 mg</b>	53	52 (98 %)	40	36 (90 %)
≥ 3 měsíce po snížení dávky na 15 mg	50	50 (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	42	42 (100 %)	32	31 (97 %)
≥ 18 měsíců po snížení dávky na 15 mg	35	35 (100 %)	26	26 (100 %)
≥ 24 měsíců po snížení dávky na 15 mg	5	5 (100 %)	3	3 (100 %)
≥ 36 měsíců po snížení dávky na 15 mg	2	2 (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 zaznamenána 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 přerušit 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**

<b>Pankreatitida 2. stupně a/nebo asymptomatické zvýšení hladiny lipázy/amylázy</b>	<b>Pokračujte v podávání stejné dávky přípravku Iclusig®.</b>
<b>Pouze asymptomatické zvýšení hladiny lipázy/amylázy 3. nebo 4. stupně (&gt; 2,0 x IULN*)</b>	<b>Výskyt při dávce 45 mg:</b> Přerušte podávání přípravku Iclusig® a po zotavení na hodnoty $\leq$ stupeň 1 ( $< 1,5 \times$ IULN) začněte podávat dávku 30 mg.
	<b>Rekurence při dávce 30 mg:</b> Přerušte podávání přípravku Iclusig® a po zotavení na hodnoty $\leq$ stupeň 1 ( $< 1,5 \times$ IULN) začněte podávat dávku 15 mg.
	<b>Rekurence při dávce 15 mg:</b> Zvažte ukončení podávání přípravku Iclusig®.
<b>Pankreatitida 3. stupně</b>	<b>Výskyt při dávce 45 mg:</b> Přerušte podávání přípravku Iclusig® a po zotavení na hodnoty $<$ stupeň 2 začněte podávat dávku 30 mg.
	<b>Rekurence při dávce 30 mg:</b> Přerušte podávání přípravku Iclusig® a po zotavení na hodnoty $<$ stupeň 2 začněte podávat dávku 15 mg.
	<b>Rekurence při dávce 15 mg:</b> Zvažte ukončení podávání přípravku Iclusig®.
<b>Pankreatitida 4. stupně</b>	<b>Ukončete podávání přípravku Iclusig®.</b>

\*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

<b>Zvýšení hodnot jaterních transamináz <math>&gt; 3 \times</math> ULN*</b>	<b>Výskyt při dávce 45 mg:</b> Přerušete podávání přípravku Iclusig a sledujte funkci jater Po zotavení na hodnoty $\leq$ stupeň 1 ( $< 3 \times$ ULN) nebo po návratu ke stupni před zahájením léčby začněte podávat dávku 30 mg přípravku Iclusig®.
<b>Persistující stupeň 2 (déle než 7 dní)</b>	<b>Výskyt při dávce 30 mg:</b> Přerušete podávání přípravku Iclusig® a po zotavení na hodnoty $\leq$ stupeň 1 nebo po návratu ke stupni před zahájením léčby začněte podávat dávku 15 mg.
<b>Stupeň 3 nebo vyšší</b>	<b>Výskyt při dávce 15 mg:</b> Ukončete podávání přípravku Iclusig®.
<b>Zvýšení AST nebo ALT <math>\geq 3 \times</math> ULN současně se zvýšením bilirubinu <math>&gt; 2 \times</math> ULN a alkalické fosfatázy <math>&lt; 2 \times</math> ULN</b>	<b>Ukončete podávání přípravku Iclusig®.</b>

\*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 přerušete 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](mailto: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](mailto:farmakovig@angelini.cz)

## 13. Kde můžu získat další informace?

Další podrobnosti o léku Iclusig najdete v souhrnu údajů o přípravku (SPC). Souhrn údajů o přípravku je k dispozici na webu [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

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](mailto: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](http://www.ema.europa.eu)**

Držitel rozhodnutí o registraci  
© Incyte Biosciences UK Ltd.  
Riverbridge House, Guildford Road, Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Velká Británie