

# Iclusig ▼ (ponatinib)

## Važne sigurnosne informacije za zdravstvene radnike

**Ova brošura predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za davanje odobrenja za stavljanje lijeka Iclusig u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.**

**Ova brošura nije promidžbeni materijal.**

**Informacije navedene u ovoj brošuri ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)) prije primjene lijeka.**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

Ova edukacijska brošura sadrži važne sigurnosne informacije i preporuke za zdravstvene radnike uključene u liječenje bolesnika koji uzimaju lijek Iclusig (ponatinib).

Razgovarajte s bolesnicima/skrbnicima i objasnite im potencijalne zdravstvene rizike.

### **Važne informacije za zapamtiti:**

- ✓ Prije propisivanja ovog lijeka, **moraju se razmotriti** povijest bolesti i značajni čimbenici rizika za bolesnike
- ✓ Ovaj lijek se **ne smije koristiti** u bolesnika s anamnezom infarkta miokarda, prethodne revaskularizacije ili moždanog udara, osim ako potencijalna korist ne nadjačava potencijalni rizik. Provjerite sažetak opisa svojstava lijeka za potpuni popis kontraindikacija i upozorenja
- ✓ Prije početka liječenja **mora se ocijeniti** kardiovaskularno stanje bolesnika, uključujući povijest bolesti i fizikalni pregled
- ✓ **Prilagodba doze i posebno praćenje bolesnika** potrebno je radi smanjivanja rizika od različitih nuspojava, posebice kod:
  - mijelosupresije (trombocitopenija, neutropenija, anemija)
  - arterijske okluzije i venskih tromboembolijskih događaja
  - zatajenja srca / disfunkcija lijeve klijetke, hipertenzije
  - pankreatitisa
  - povišenja amilaze i lipaze
  - hepatotoksičnosti
  - hemoragije
- ✓ Potrebno je **razmotriti prekid davanja** ponatiniba ako se potpuni hematološki odgovor ne javi za 3 mjeseca (90 dana)

1. Dodatne primjerke ove brošure možete preuzeti s internetske stranice HALMED-a ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika. Ili putem e-maila na [farmakovigilancija@martifarm.com](mailto:farmakovigilancija@martifarm.com).

## 2. Što je Iclusig?

Iclusig je snažni opći BCR-ABL inhibitor. Indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s:

- kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi bolesti koji su rezistentni na liječenje dasatinibom ili nilotinibom; koji ne podnose dasatinib ili nilotinib i za koje naknadno liječenje imatinibom nije klinički opravdano; ili koji imaju T315I mutaciju.
- akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ ALL) koji su rezistentni na dasatinib; koji ne podnose dasatinib i za koje naknadno liječenje imatinibom nije klinički opravdano; ili koji imaju T315I mutaciju.

## 3. Što trebam razmotriti prije propisivanja lijeka Iclusig?

Prije propisivanja ovog lijeka, moraju se razmotriti povijest bolesti i značajni čimbenici rizika za bolesnike.

Potrebno je razmotriti sljedeće:

- Postojeća mijelosupresija (trombocitopenija, neutropenija, anemija)
- Postojeća arterijska okluzija i venski trombotski događaji
- Anamneza hipertenzije, ishemije, dijabetesa ili hiperlipidemije
- Anamneza infarkta miokarda, prethodne revaskularizacije ili moždanog udara
- Postojeće kongestivno zatajenje srca / disfunkcija lijeve klijetke
- Anamneza pankreatitisa, povišene amilaze i lipaze ili zlouporabe alkohola
- Hepatotoksičnost
- Prethodna hemoragija

Ponatinib se **ne smije koristiti** u bolesnika s anamnezom infarkta miokarda, prethodne revaskularizacije ili moždanog udara, osim ako potencijalna korist ne nadjačava potencijalni rizik. Za takve bolesnike treba također razmotriti zamjenske metode liječenja prije početka liječenja ponatinibom.

Prije početka liječenja ponatinibom **mora se ocijeniti** kardiovaskularno stanje bolesnika, uključujući povijest bolesti i fizikalni pregled, a kardiovaskularni čimbenici rizika moraju se aktivno zbrinuti. Tijekom liječenja ponatinibom kardiovaskularno stanje bolesnika se mora nastaviti pratiti, a medicinsko i suportivno liječenje za stanja koja doprinose kardiovaskularnom riziku optimizirati.

## 4. Početna doza, moguće prilagodbe doze i potrebno praćenje u tijeku liječenja

Liječenje ovim lijekom treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s leukemijom.

Preporučena početna doza iznosi 45 mg ponatiniba, jednom dnevno, kroz usta. Mora se pratiti odgovor bolesnika u skladu sa standardnim kliničkim smjernicama.

Prilagođavanje doze preporučuje se radi smanjivanja rizika od različitih nuspojava.

**U slučaju teških nuspojava liječenje treba prekinuti.**

Za bolesnike čije su se nuspojave povukle ili je njihova težina oslabila, Iclusig se može ponovno početi davati i može se razmotriti povećanje doze natrag na dnevnu dozu od prije nuspojave ako je to klinički opravdano.

Potrebno je razmotriti prekid davanja ponatim ako se potpuni hematološki odgovor ne javi za 3 mjeseca (90 dana).

## **5. Važne nuspojave koje zahtijevaju prilagodbu doze i posebno praćenje bolesnika**

### **Mijelosupresija**

- ✓ Kompletnu krvnu sliku treba kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja te zatim jednom mjesečno ili kada je klinički indicirano.
- ✓ Dozu je potrebno prilagoditi u slučaju neutropenije ( $ABN^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) i trombocitopenije (trombociti  $< 50 \times 10^9/l$ ) koje nisu povezane s leukemijom. Molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za detalje.

### **Arterijska okluzija**

- ✓ Ako dođe do pojave slabljenja vida ili zamagljenja vida, potrebno je obaviti oftalmološki pregled (uključujući fundoskopiju).
- ✓ Hipertenzija može doprinijeti riziku za arterijske trombotske događaje, uključujući stenozu bubrežne arterije.
  - ✓ Tijekom liječenja, krvni tlak se mora pratiti i liječiti pri svakom kliničkom posjetu, a hipertenzija se mora liječenjem dovesti do normale.
  - ✓ Liječenje se mora privremeno prekinuti ako hipertenzija nije kontrolirana lijekovima.
  - ✓ U slučaju značajnog pogoršanja hipertenzije ili granične ili refraktorne hipertenzije treba prekinuti liječenje i razmotriti dijagnostičku obradu zbog suspektne stenozе bubrežne arterije.
  - ✓ U bolesnika liječenih lijekom Iclusig javila se hipertenzija izazvana liječenjem (uključujući hipertenzivnu krizu). Za hipertenziju povezanu sa zbuñjenošću, glavoboljom, boli u prsištu ili nedostatkom zraka, bolesnicima može biti potrebna hitna klinička intervencija.

- ✓ U bolesnika kod kojih se sumnja na razvoj arterijskog okluzivnog događaja, primjena lijeka Iclusig mora se odmah prekinuti.
- ✓ Odluka za ponovno uvođenje terapije ponatinibom mora biti vođena razmatranjem omjera koristi i rizika nakon povlačenja nuspojave.
- ✓ **Rizik od arterijske okluzije vjerojatno je povezan s dozom.** Potrebno je razmotriti smanjenje doze ovog lijeka na 15 mg u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a koji su postigli veći citogenetički odgovor, uzimajući u obzir sljedeće čimbenike prilikom individualne procjene bolesnika: kardiovaskularni rizik, nuspojave liječenja ponatinibom, vrijeme do citogenetičkog odgovora i razine BCR-ABL transkripta. Ako se doza smanji, preporučuje se pomno praćenje odgovora.
- ✓ Očekuje se da smanjenje doze umanjuje rizik za događaje vaskularne okluzije. Međutim, moguć je prijenos učinka većih doza, tako da bi trebalo nekoliko mjeseci da se smanjenje doze manifestira smanjenjem rizika.

### Venska tromboembolija

- ✓ Potrebno je praćenje za pokazatelje pojave tromboembolije.
- ✓ Dođe li do slabljenja ili zamagljenja vida, potrebno je obaviti oftalmološki pregled (uključujući oftalmoskopiju).
- ✓ U bolesnika u kojih se sumnja na razvoj tromboembolije, primjena ponatiniba se mora odmah prekinuti.
- ✓ Odluka za ponovno uvođenje terapije ponatinibom mora biti vođena razmatranjem omjera koristi i rizika nakon povlačenja štetnog događaja.

### Zatajenje srca

- ✓ Potrebno je pratiti bolesnike zbog otkrivanja znakova i simptoma koji ukazuju na zatajenje srca i liječiti ih sukladno kliničkoj indikaciji, uključujući i prekid davanja lijeka Iclusig.
- ✓ Potrebno je razmotriti prekid davanja ponatiniba u bolesnika kod kojih se razvije ozbiljno zatajenje srca.

### Nuspojave na gušterači

- ✓ Potreban je oprez kod bolesnika s anamnezom pankreatitisa ili zlouporabe alkohola.
- ✓ Bolesnike s teškom ili vrlo teškom hipertrigliceridemijom treba odgovarajuće liječiti kako bi se smanjio rizik od pankreatitisa.
- ✓ Serumsku lipazu treba kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca, a zatim periodično; možda će biti potrebno prekinuti liječenje ili smanjiti dozu. Za preporuke o

prilagodbi doze za pankreatitis i povišenu lipazu/amilazu pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka (dio 4.2).

- ✓ Ako je povišenje lipaze popraćeno abdominalnim simptomima, liječenje ponatinibom mora se obustaviti, a bolesnika dodatno dijagnostički obraditi zbog suspektnog pankreatitisa.

## **Hepatotoksičnost**

- ✓ Potrebne su kontrole jetrene funkcije prije uvođenja liječenja i povremeno praćenje, kako je klinički indicirano.
- ✓ Potrebno je razmotriti obustavu ili prekid primjene lijeka kako je opisano u sažetku opisa svojstava lijeka (dio 4.2).
- ✓ Bolesnici s oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig u bolesnika s oštećenjem jetre.

## **Hemoragija**

- ✓ Potrebno je prekinuti davanje lijeka Iclusig i izvršiti dijagnostičku obradu bolesnika zbog suspektne ozbiljne ili teške hemoragije.
- ✓ Istodobnoj primjeni ponatiniba s lijekovima protiv zgrušavanja treba pristupiti oprezno u bolesnika kod kojih je moguć rizik od događaja krvarenja. Službena ispitivanja ponatiniba s lijekovima protiv zgrušavanja nisu provedena.

## **Kako mogu prijaviti nuspojave?**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera i koristi rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Ksaverska cesta 4, 10000 Zagreb

Faks: +385 1 4884 119

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)

E-pošta: [nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)

ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Nuspojave također je odmah potrebno prijaviti lokalnom predstavniku tvrtke Incyte na email [farmakovigilancija@martifarm.com](mailto:farmakovigilancija@martifarm.com).

© Incyte Biosciences UK Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Ujedinjeno Kraljevstvo 2016.



## **PRILOG I.**

### **SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **NAZIV LIJEKA**

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete  
Iclusig 30 mg filmom obložene tablete  
Iclusig 45 mg filmom obložene tablete

## **KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

### Iclusig 15 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 15 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).

### *Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

Svaka filmom obložena tableta sadrži 40 mg laktoze hidrata.

### Iclusig 30 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 30 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).

### *Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

Svaka filmom obložena tableta sadrži 80 mg laktoze hidrata.

### Iclusig 45 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 45 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).

### *Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

Svaka filmom obložena tableta sadrži 120 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta (tableta).

### Iclusig 15 mg filmom obložene tablete

Bijela, bikonveksna okrugla filmom obložena tableta, promjera oko 6 mm s oznakom "A5" utisnutom na jednoj strani.

### Iclusig 30 mg filmom obložene tablete

Bijela, bikonveksna okrugla filmom obložena tableta, promjera oko 8 mm s oznakom "C7" utisnutom na jednoj strani.

### Iclusig 45 mg filmom obložene tablete

Bijela, bikonveksna okrugla filmom obložena tableta, promjera oko 9 mm s oznakom "AP4" utisnutom na jednoj strani.



## KLINIČKI PODACI

### Terapijske indikacije

Iclusig je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s:

- kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) u kroničnoj, ubrzanoj ili blastičnoj fazi bolesti koji su rezistentni na liječenje dasatinibom ili nilotinibom; koji ne podnose dasatinib ili nilotinib i za koje naknadno liječenje imatinibom nije klinički opravdano; ili koji imaju T315I mutaciju.
- akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ ALL) koji su rezistentni na dasatinib; koji ne podnose dasatinib i za koje naknadno liječenje imatinibom nije klinički opravdano; ili koji imaju T315I mutaciju.

Prije početka liječenja vidjeti dio 4.2 za ocjenu kardiovaskularnog stanja i 4.4 za situacije u kojima treba razmotriti alternativno liječenje.

### Doziranje i način primjene

Liječenje treba provesti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s leukemijom. Ukoliko je to klinički indicirano, mogu se primjenjivati suportivne mjere liječenja kao što su transfuzije trombocita i hematopoetskih čimbenika rasta.

Prije početka liječenja ponatinibom, mora se ocijeniti kardiovaskularno stanje bolesnika uključujući povijest bolesti i fizikalni pregled, a kardiovaskularni čimbenici rizika moraju se aktivno zbrinuti. Tijekom liječenja ponatinibom mora se nastaviti pratiti kardiovaskularno stanje i optimizirati medicinsko i suportivno liječenje za stanja koja doprinose kardiovaskularnom riziku.

#### Doziranje

Preporučena početna doza iznosi 45 mg ponatiniba, jednom dnevno. Za standardnu dozu od 45 mg jednom dnevno, dostupne su 45 mg filmom obložene tablete. Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik ne pokazuje znakove napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Mora se pratiti odgovor bolesnika u skladu sa standardnim kliničkim smjernicama.

Potrebno je razmotriti prekid davanja ponatiniba ako se potpuni hematološki odgovor ne javi za 3 mjeseca (90 dana).

Rizik od događaja arterijske okluzije je vjerojatno povezan s dozom. Potrebno je razmotriti smanjenje doze Iclusiga na 15 mg u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a koji su postigli veći citogenetički odgovor, uzimajući u obzir sljedeće čimbenike prilikom individualne procjene bolesnika: kardiovaskularni rizik, nuspojave liječenja ponatinibom, vrijeme do citogenetičkog odgovora i razine BCR-ABL transkripta (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Ako se poduzme smanjenje doze, preporučuje se pomno praćenje odgovora.

#### Zbrinjavanje toksičnosti

Za zbrinjavanje hematoloških i nehematoloških toksičnosti potrebno je razmotriti promjenu doze ili prekid doziranja. U slučaju teških nuspojava liječenje treba prekinuti.

Za bolesnike čije su se nuspojave povukle ili je njihova težina oslabila, Iclusig se može ponovno početi davati i može se razmotriti povećanje doze natrag na dnevnu dozu od prije nuspojave ako je to klinički opravdano.

Za dozu od 30 mg ili 15 mg jednom dnevno dostupne su filmom obložene tablete od 15 mg i 30 mg.

### Mijelosupresija

Prilagođavanje doze zbog neutropenije (ABN\* < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l) i trombocitopenije (trombociti < 50 x 10<sup>9</sup>/l) koje nisu povezane s leukemijom prikazane su u Tablici 1.

**Tablica 1 Prilagodbe doze za mijelosupresiju**

ABN* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ili trombociti < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Prva pojava: <ul style="list-style-type: none"><li>Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s istom dozom nakon oporavka ABN na <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> te trombocita na <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Ponovna pojava uz 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s dozom od 30 mg nakon oporavka ABN na <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> te trombocita na <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Ponovna pojava uz 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s dozom od 15 mg nakon oporavka ABN na <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> te trombocita na <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
*ABN = apsolutni broj neutrofila	

### Arterijska okluzija i venska tromboembolija

U bolesnika kod kojih se sumnja na razvoj arterijskog okluzivnog događaja ili venske tromboembolije, primjena Iclusiga se mora odmah prekinuti. Odluka za ponovno uvođenje terapije Iclusigom mora biti vođena razmatranjem omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.4 i 4.8) nakon povlačenja štetnog događaja.

Hipertenzija može doprinijeti riziku za arterijski okluzivni događaj. Liječenje Iclusigom se mora privremeno prekinuti ako se hipertenzija ne kontrolira lijekovima.

### Pankreatitis

Preporučene izmjene doze u slučaju nuspojava na gušterači sažete su Tablici 2.

**Tablica 2 Prilagodba doze u slučaju pankreatitisa i povišenja serumske lipaze/amilaze**

Pankreatitis 2. stupnja i/ili asimptomatsko povišenje lipaze/amilaze	Potrebno je nastaviti s lijekom Iclusig pri istoj dozi
Samo asimptomatsko povišenje lipaze/amilaze 3. ili 4. stupnja (> 2,0 x IGGN*)	Pojava uz 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s dozom od 30 mg nakon oporavka na <math>\leq</math> stupanj 1 (&lt; 1,5 x IGGN)</li></ul> Pojava uz 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s dozom od 15 mg nakon oporavka na <math>\leq</math> stupanj 1 (&lt; 1,5 x IGGN).</li></ul> Pojava uz 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Iclusig</li></ul>
Pankreatitis 3. stupnja	Pojava uz 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s dozom od 30 mg nakon oporavka na &lt; stupanj 2</li></ul> Pojava uz 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Potrebno je obustaviti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s dozom od 15 mg nakon oporavka na &lt; stupanj 2</li></ul> Pojava uz 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Iclusig</li></ul>
Pankreatitis 4. stupnja	Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Iclusig

\*IGGN (engl. *institution upper limit of normal*) = gornja granica normalnih vrijednosti ustanove

### Hepatotoksičnost

Može biti potreban prekid ili obustava liječenja kako je objašnjeno u Tablici 3.

**Tablica 3 Preporučene prilagodbe doze u slučaju hepatotoksičnosti**

Porast vrijednosti jetrene transaminaze > 3 x GGN*	Pojava uz 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Iclusig i pratiti funkciju jetre</li><li>• Potrebno je nastaviti primjenu lijeka Iclusig s dozom od 30 mg nakon oporavka na ≤ stupanj 1 (&lt; 3 x GGN) ili oporavka na stupanj prije liječenja</li></ul>
Perzistirajući 2. stupanj (dulje od sedam dana)	Pojava uz 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Iclusig i nastaviti s dozom od 15 mg nakon oporavka na ≤ stupanj 1 ili oporavka na stupanj prije liječenja</li></ul>
3. ili viši stupanj	Pojava uz 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>• Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Iclusig</li></ul>
Porast vrijednosti AST-a ili ALT-a ≥ 3 x GGN istodobno uz povišenje bilirubina > 2 x GGN i alkalne fosfataze < 2 x GGN	Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Iclusig

\*GGN = gornja granica normalnih vrijednosti laboratorija

### Stariji bolesnici

Od 449 bolesnika u kliničkom ispitivanju lijeka Iclusig, 155 (35%) bili su u dobi od 65 godina i stariji. U usporedbi s bolesnicima mlađim od 65 godina, veća je vjerojatnost da će stariji bolesnici imati nuspojave.

### Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje putem bubrega nije glavni put eliminacije ponatiniba. Iclusig nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici s klirensom kreatinina ≥ 50 ml/min mogu primiti Iclusig bez prilagodbe doze. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig bolesnicima s klirensom kreatinina < 50 ml/min ili s terminalnom fazom bubrežnog zatajenja.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u bolesnika mlađih od 18 godina još nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Lijek Iclusig uzima se peroralno. Tablete treba progutati cijele. Bolesnici ne smiju drobiti ili otapati tablete. Iclusig se može uzeti s hranom ili bez nje.

Bolesnike treba savjetovati da ne progutaju spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u boci.

### Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

### Važne nuspojave

#### *Mijelosupresija*

Liječenje lijekom Iclusig je povezano je s teškom (Opći kriteriji toksičnosti 3. ili 4. stupnja Nacionalnog instituta za karcinome - *National Cancer Institute*) trombocitopenijom, neutropenijom i anemijom. U većine bolesnika sa smanjenjem trombocita stupnja 3 ili 4, anemijom ili neutropenijom stanje je nastalo unutar prva tri mjeseca liječenja. Učestalost tih događaja veća je u bolesnika s ubrzanom fazom KML (AP-KML) ili blastičnom fazom KML (BP-KML)/Ph+ ALL nego u kroničnoj fazi KML-a (CP-KML). Kompletnu krvnu sliku treba kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja te zatim jednom mjesečno ili kada je klinički indicirano. Mijelosupresija je obično reverzibilna i najčešće prolazi nakon privremenog prestanka primjene lijeka Iclusig ili nakon smanjenja doze (vidjeti dio 4.2).

#### *Arterijska okluzija*

U bolesnika liječenih Iclusigom javile su se arterijske okluzije, uključujući i infarkt miokarda sa smrtnim ishodom, moždani udar, arterijske okluzije mrežnice u nekim slučajevima povezane s trajnim pogoršanjem vida ili gubitkom vida, stenozu velikih arterija u mozgu, tešku perifernu vaskularnu bolest, stenozu bubrežne arterije (povezanu s pogoršanjem hipertenzije, graničnom ili refraktornom hipertenzijom), te potrebu za hitnim postupkom revaskularizacije. Ti su se štetni događaji javili u bolesnika sa i bez kardiovaskularnih čimbenika rizika, uključujući bolesnike u dobi od 50 godina ili mlađe. Štetni događaji arterijske okluzije bivali su češći s porastom godina i u bolesnika s anamnezom ishemijske hipertenzije, dijabetesa ili hiperlipidemije.

Rizik od događaja arterijske okluzije je vjerojatno povezan s dozom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

U ispitivanju faze 2 (s najmanje 64 mjeseca praćenja), nuspojave arterijske okluzije javile su se u 25% bolesnika (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem). Neki su bolesnici imali više od jedne vrste događaja. Nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 13%, 9%, odnosno 11% bolesnika liječenih Iclusigom.

U ispitivanju faze 2, ozbiljne nuspojave arterijske okluzije javile su se u 20% bolesnika (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem). Ozbiljne nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 10%, 7%, odnosno 9% bolesnika liječenih Iclusigom (vidjeti dio 4.8).

Medijan vremena za pojavu prvih događaja kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne arterijske vaskularne okluzije iznosio je 351, 611, odnosno 605 dana.

Iclusig se ne smije koristiti u bolesnika s anamnezom infarkta miokarda, prethodne revaskularizacije ili moždanog udara, osim ako potencijalna korist ne nadjačava potencijalni rizik (vidjeti dio 4.2 i 4.8). Za takve bolesnike treba također razmotriti alternativne načine liječenja prije početka liječenja ponatinibom.

Prije početka liječenja ponatinibom, mora se ocijeniti kardiovaskularno stanje bolesnika, uključujući povijest bolesti i fizikalni pregled, a kardiovaskularni čimbenici rizika moraju se aktivno zbrinuti. Tijekom liječenja ponatinibom kardiovaskularno stanje se mora nastaviti pratiti i optimizirati medicinsko i suportivno liječenje za stanja koja doprinose kardiovaskularnom riziku.

Potrebno je praćenje na pokazatelje pojave arterijske okluzije, a ako dođe do pojave slabljenja vida ili zamagljenja vida potrebno je obaviti oftalmološki pregled (uključujući fundoskopiju). U slučaju arterijske okluzije liječenje Iclusigom mora se odmah prekinuti. Odluka za ponovno uvođenje terapije Iclusigom mora biti vođena razmatranjem omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

### *Venska tromboembolija*

U ispitivanju faze 2 (s minimalnim razdobljem praćenja od 64 mjeseca), nuspojave venske tromboembolije zabilježene su u 6% bolesnika (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem). Nuspojave ozbiljne venske tromboembolije javile su se u 5% bolesnika (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je praćenje na pokazatelje pojave tromboembolije. U slučaju tromboembolije primjenu Iclusiga treba odmah prekinuti. Odluka o ponovnom uvođenju liječenja lijekom Iclusig treba se temeljiti na analizi rizika i koristi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

U bolesnika liječenih Iclusigom bilo je pojava venske okluzije mrežnice, u nekim slučajevima povezane s trajnim oštećenjem ili gubitkom vida. Dođe li do slabljenja ili zamagljenja vida, potrebno je obaviti oftalmološki pregled (uključujući oftalmoskopiju).

### *Hipertenzija*

Hipertenzija može doprinijeti riziku za arterijski trombotski događaj, uključujući stenozu bubrežne arterije. Tijekom liječenja Iclusigom krvni tlak se mora pratiti i liječiti pri svakoj posjeti klinici, a hipertenzija se mora liječenjem dovesti do normale. Liječenje Iclusigom se mora privremeno prekinuti ako se hipertenzija ne kontrolira lijekovima (vidjeti dio 4.2).

U slučaju značajnog pogoršanja hipertenzije ili granične ili refraktorne hipertenzije potrebno je prekinuti liječenje i razmotriti dijagnostičku obradu zbog suspektne stenozе bubrežne arterije.

U bolesnika liječenih Iclusigom javila se hipertenzija izazvana liječenjem (uključujući hipertenzivnu krizu). Za hipertenziju povezanu sa zbuñenošću, glavoboljom, boli u prsištu ili nedostatkom zraka bolesnicima može biti potrebna hitna klinička intervencija.

### *Kongestivno zatajenje srca*

Zatajenje srca sa smrtnim ishodom i ozbiljno zatajenje srca ili disfunkcija lijeve klijetke javili su se u bolesnika liječenih Iclusigom, uključujući i događaje povezane s ranijim događajima vaskularne okluzije. Potrebno je pratiti bolesnike zbog otkrivanja znakova i simptoma koji ukazuju na zatajenje srca i liječiti ih sukladno kliničkoj indikaciji, uključujući i prekid davanja Iclusiga. Potrebno je razmotriti prekid davanja ponatiniba u bolesnika kod kojih se razvije ozbiljno zatajenje srca (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

### *Pankreatitis i serumska lipaza*

Liječenje lijekom Iclusig je povezano s pankreatitisom. Učestalost pankreatitisa je veća u prva 2 mjeseca liječenja. Serumsku lipazu treba kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca, a zatim periodično. Možda će biti potrebno prekinuti liječenje ili smanjiti dozu. Ako je povišenje lipaza praćeno s abdominalnim simptomima, liječenje lijekom Iclusig se mora obustaviti, a bolesnika dodatno dijagnostički obraditi zbog suspektnog pankreatitisa (vidjeti dio 4.2). Potrebna je oprez kod bolesnika s anamnezom pankreatitisa ili zlouporabe alkohola. Bolesnike s teškom hipertrigliceridemijom treba odgovarajuće liječiti kako bi se smanjio rizik od pankreatitisa.

### *Hepatotoksičnost*

Iclusig može uzrokovati porast vrijednosti ALT-a, AST-a, bilirubina i alkalne fosfataze. U većine bolesnika koji su imali događaj hepatotoksičnosti prvi je događaj zabilježen tijekom prve godine liječenja. Uočeno je zatajenje jetre (uključujući i ono sa smrtnim ishodom). Potrebne su kontrole jetrene funkcije prije uvođenja liječenja i povremeno praćenje, kako je klinički indicirano.

### *Hemoragija*

U bolesnika liječenih Iclusigom zabilježena je teška hemoragija, uključujući i smrtne slučajeve. Incidencija događaja teškog krvarenja bila je viša u bolesnika s AP-KML, BP-KML, i Ph+ ALL. Gastrointestinalna hemoragija i subduralni hematomi bili su najčešće prijavljeni događaji krvarenja

stupnja 3/4. Većina događaja hemoragije, ali ne svi, javila se u bolesnika s trombocitopenijom stupnja 3/4. Potrebno je prekinuti davanje Iclusiga i izvršiti dijagnostičku obradu pacijenta zbog suspektne ozbiljne ili teške hemoragije.

#### *Ponovna aktivacija hepatitisa B*

U bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda. Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja Iclusig. Prije početka liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) te za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tijekom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje hepatitisa B. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje Iclusig potrebno je pozorno nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

#### Interakcije lijekova

Potreban je oprez s istovremenom primjenom lijeka Iclusig i umjerenih i jakih inhibitora CYP3A te umjerenih i jakih induktora CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Istovremenoj primjeni ponatiniba sa lijekovima protiv zgrušavanja treba pristupiti oprezno u bolesnika kod kojih je moguć rizik od događaja krvarenja (vidjeti “Mijelosupresija” i “Hemoragija”). Službena ispitivanja ponatiniba s lijekovima protiv zgrušavanja nisu provedena.

#### Produljenje QT intervala

Utjecaj lijeka Iclusig na produljenje QT intervala ispitano je u 39 bolesnika s leukemijom te nije uočeno značajno produljenje QT intervala (vidjeti dio 5.1). Nisu provedena dodatna ispitivanja utjecaja Iclusiga na QT interval; stoga se klinički značajan učinak na QT interval ne može isključiti.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Bolesnici s oštećenjem jetre mogu primiti preporučenu početnu dozu. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig bolesnicima s klirensom kreatinina < 50 ml/min ili bolesnicima u terminalnoj fazi bubrežnog zatajenja (vidjeti dio 4.2).

#### Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

#### Tvari koje mogu povećati serumske koncentracije ponatiniba

##### *Inhibitori CYP3A*

Ponatinib se metabolizira putem CYP3A4.

Istovremena peroralna primjena 15 mg lijeka Iclusig s ketokonazolom (400 mg dnevno), snažnim CYP3A inhibitorom uzrokovala je skromni porast u sistemskoj izloženosti ponatinibu s vrijednostima  $AUC_{0-\infty}$  i  $C_{max}$  ponatiniba koje su bile za 78% odnosno 47% više od onih uočenih kad se ponatinib primjenjivao sam.

Treba biti oprezan i razmotriti smanjenje početne doze lijeka Iclusig na 30 mg kod istovremene primjene s jakim inhibitorima CYP3A kao što su klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol i sok grejpfruta.

#### Tvari koje mogu smanjiti serumske koncentracije ponatiniba

##### *Induktori CYP3A*

Istovremena primjena jednokratne doze lijeka Iclusig od 45 mg s rifampicinom (600 mg dnevno), snažnim CYP3A induktorom, u 19 zdravih dobrovoljaca, uzrokovala je sniženje  $AUC_{0-\infty}$  i  $C_{max}$  ponatiniba za 62% odnosno 42% u usporedbi s onima kad se ponatinib primjenjivao sam.

Istovremenu primjenu snažnih CYP3A4 induktora kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin, i gospina trava s ponatinibom treba izbjegavati, te potražiti alternative CYP3A4 induktoru, osim ako su koristi veće od mogućeg rizika smanjene izloženosti ponatinibu.

#### Tvari čija se koncentracija u serumu mijenja pod utjecajem ponatiniba

##### *Supstrati transportera*

U *in vitro* uvjetima ponatinib djeluje kao inhibitor P-gp i BCRP. Stoga ponatinib može smanjiti plazmatske koncentracije istovremeno primijenjenih supstrata P-gp (poput digoksina, dabigatrana, kolhicina, pravastatina) ili BCRP (poput metotreksata, rosuvastatina, sulfasalazina) i može povećati njihov terapijski učinak i nuspojave. Preporučuje se pomno praćenje bolesnika koji uz ponatinib primaju i navedene lijekove.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

#### **Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi koje se liječe lijekom Iclusig treba savjetovati da ne zatrudne, a muškarcima koji se liječe lijekom Iclusiga također treba savjetovati da ne začnu dijete tijekom liječenja. Za vrijeme liječenja potrebno je koristiti učinkovite metode kontracepcije. Nije poznato utječe li ponatinib na učinkovitost sistemskih hormonalnih kontraceptiva. Potrebno je koristiti alternativne ili dodatne metode kontracepcije.

##### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni Iclusiga u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Iclusig se ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće osim ako to nije neophodno. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnica mora biti obaviještena o potencijalnoj opasnosti za fetus.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Iclusig u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamski i toksikološki podatci ne mogu isključiti mogućnost izlučivanja u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Iclusig.

##### Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku ponatiniba na plodnost u ljudi. U štakora je liječenje ponatinibom pokazalo učinak na plodnost u ženki, no nije bilo učinka na plodnost u mužjaka (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj ovih nalaza za ljudsku plodnost nije poznat.

## Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iclusig ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave poput letargije, omaglice i zamagljenog vida povezane su s lijekom Iclusig. Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima i strojevima.

## Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave navedene u ovom poglavlju opisane su u otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju na jednoj skupini u kojem je sudjelovalo 449 bolesnika s KML i Ph+ ALL rezistentnih ili intolerantnih na prethodno liječenje TKI uključujući i bolesnike s mutacijom BCR-ABL T3151. Svi bolesnici primali su 45 mg lijeka Iclusig jednom dnevno. Prilagodbe doze na 30 mg jednom dnevno ili 15 mg jednom dnevno bile su dozvoljene u slučaju toksičnosti. Uz to, nakon približno 2 godine praćenja svim bolesnicima koji su još uvijek uzimali dnevne doze od 45 mg preporučeno je smanjenje doze, čak i pri nepostojanju nuspojava, kao reakcija na nastavak pojave vaskularnih okluzivnih događaja u kliničkom ispitivanju. U vrijeme podnošenja izvješća svi uključeni bolesnici bili su praćeni tijekom najmanje 64 mjeseca. Medijan trajanja liječenja Iclusigom bio je 32,2 mjeseca za bolesnike u kroničnoj fazi (CP-KML), 19,4 mjeseca za bolesnike u ubrzanom fazi (AP-KML) i 2,9 mjeseci za bolesnike u blastičnoj fazi (BP-KML) /Ph+ ALL. Medijan intenziteta doze iznosio je 28 mg/dan za bolesnike u CP-KML fazi ili 63% od očekivane doze od 45 mg; medijan intenziteta doze bio je veći u stanjima uznapredovale bolesti (32 mg/dan za bolesnike u AP-KML fazi i 44 mg/dan za bolesnike u fazi BP-KML/Ph+ ALL).

Najčešće ozbiljne nuspojave (>2%) (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) bile su pneumonija (7,3%), pankreatitis (5,8%), bol u abdomenu (4,7%), fibrilacija atrijska (4,5%), pireksija (4,5%), infarkt miokarda (4,0%), periferna arterijska okluzivna bolest (3,8%), anemija (3,8%), angina pectoris (3,3%), smanjenje broja trombocita (3,1%), febrilna neutropenija (2,9%), hipertenzija (2,9%), bolest koronarnih arterija (2,7%), kongestivno zatajenje srca (2,4%), cerebrovaskularni incident (2,4%), sepsa (2,4%), celulitis (2,2%), akutno oštećenje bubrega (2,0%), infekcija mokraćnog sustava (2,0%) i porast lipaze (2,0%).

Ozbiljne nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 10%, 7%, odnosno 9% bolesnika liječenih Iclusigom. Ozbiljne nuspojave venske okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 5% bolesnika.

Nuspojave arterijske kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne okluzije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 13%, 9%, odnosno 11% bolesnika liječenih Iclusigom. U ispitivanju faze 2, nuspojave arterijske okluzije javile su se u ukupno 25% bolesnika liječenih Iclusigom, s ozbiljnim nuspojavama koje su se javile u 20% bolesnika. Neki su bolesnici imali više od jedne vrste događaja.

Reakcije venske tromboembolije (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) javile su se u 6,0% bolesnika. Incidencija tromboembolijskih događaja viša je u bolesnika s Ph+ALL ili BP-KML u odnosu na one s AP-KML-om ili CP-KML-om. Niti jedan događaj venske okluzije nije imao smrtni ishod.

Nakon minimalnog praćenja od 64 mjeseca, stope nuspojava koje su rezultirale prekidom liječenja iznosile su 20% u CP-KML, 11% u AP-KML, 15% u BP-KML i 9% u Ph+ALL.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene kod svih KML i Ph+ ALL bolesnika prikazane su u Tablici 4. Kategorije učestalosti su vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) i manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih



podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 4 Nuspojave uočene u KML i Ph+ ALL bolesnika – učestalost prijavljena prema incidenciji događaja izazvanih liječenjem**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo često	infekcije gornjeg dišnog sustava
	Često	pneumonija, sepsa, folikulitis, celulitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	anemija, smanjenje broja trombocita, smanjenje broja neutrofila
	Često	pancitopenija, febrilna neutropenija, smanjen broj leukocita, smanjen broj limfocita
Endokrini poremećaji	Često	hipotiroidizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	smanjen apetit
	Često	dehidracija, retencija tekućine, hipokalcijemija, hiperglikemija, hiperuricemija, hipofosfatemija, hipertrigliceridemija, hipokalijemija, smanjenje tjelesne težine, hiponatremija
	Manje često	sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja, omaglica
	Često	cerebrovaskularni incident, moždani infarkt, periferna neuropatija, letargija, migrena, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, tranzitorna ishemijska ataka
	Manje često	stenozna cerebralne arterije, cerebralna hemoragija, intrakranijska hemoragija
Poremećaji oka	Često	zamagljen vid, suhe oči, periorbitalni edem, edem očnog kapka, konjuktivitis, poremećaj vida
	Manje često	tromboza vene mrežnice, okluzija vene mrežnice, okluzija arterije mrežnice
Srčani poremećaji	Često	zatajenje srca, infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, bolest koronarnih arterija, angina pectoris, efuzija perikarda, fibrilacija atriya, smanjena ejekcijska frakcija, akutni koronarni sindrom, undulacija atriya
	Manje često	ishemija miokarda, srčana nelagoda, ishemijska kardiomiopatija, spazam koronarne arterije, disfunkcija lijeve klijetke,
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	hipertenzija
	Često	periferna okluzivna arterijska bolest, periferna ishemija, stenozna perifernih arterija, intermitentna klaudikacija, duboka venska tromboza, navale vrućine, naleti crvenila
	Manje često	slaba periferna cirkulacija, infarkt slezene, venska embolija, venska tromboza, hipertenzivna kriza, stenozna bubrežne arterije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	dispneja, kašalj
	Često	plućna embolija, pleuralni izljev, epistaksa, disfonija, plućna hipertenzija

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	bol u abdomenu, proljev, povraćanje, konstipacija, mučnina, povišena lipaza
	Često	pankreatitis, povišena amilaza u krvi, gastroezofagealna refluksna bolest, stomatitis, dispepsija, distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, suha usta, krvarenje iz želuca
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza
	Često	povišen bilirubin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamil transferaza
	Manje često	hepatoksičnost, zatajenje jetre, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	osip, suha koža, pruritus
	Često	pruritički osip, ekfolijativni osip, eritem, alopecija, ekfolijacija kože, noćno znojenje, hiperhidroza, petehije, ekhimoze, bolna koža, ekfolijativni dermatitis, hiperkeratoza, hiperpigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Vrlo često	bol u kostima, artralgijske, mijalgije, bol u udovima, bol u leđima, spazmi mišića
	Često	muskuloskeletalna bol, bol u vratu, muskuloskeletalna bol u prsištu
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	umor, astenija, periferni edem, pireksija, bol
	Često	zimica, bolest nalik influenci, nekardijalna bol u prsištu, masa, edem lica

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Vaskularna okluzija (vidjeti dio 4.2 i 4.4)*

U bolesnika liječenih Iclusigom javila se ozbiljna vaskularna okluzija, uključujući kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne događaje, te venske trombotske događaje. Ti su se štetni događaji javili u bolesnika s i bez kardiovaskularnih čimbenika rizika, uključujući bolesnike u dobi od 50 godina ili mlađe. Štetni događaji arterijske okluzije bivalni su češći s porastom godina i u bolesnika s anamnezom ishemijske, hipertenzije, dijabetesa, ili hiperlipidemije.

##### *Mijelosupresija*

Mijelosupresija je često prijavljena u svim populacijama bolesnika. Učestalost stupnja 3 ili 4 trombocitopenije, neutropenije i anemije bila je viša u bolesnika s AP-KML i BP-KML/Ph+ ALL nego u bolesnika s CP-KML (vidjeti Tablicu 5). Mijelosupresija je opisana i kod bolesnika koji su na početku liječenja imali uredne laboratorijske nalaze kao i kod bolesnika s već postojećim patološkim laboratorijskim nalazima.

Prekidi terapije zbog mijelosupresije nisu bili česti (trombocitopenija 4%, neutropenija i anemija <1% svaka).

##### *Ponovna aktivacija hepatitisa B*

Ponovna aktivacija hepatitisa B zabilježena je u vezi s inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.4).

*Teške kožne nuspojave (SCAR)*

U vezi s nekim inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze prijavljene su teške kožne nuspojave (poput Stevens-Johnsonova sindroma). Bolesnike je potrebno upozoriti da odmah prijave sve suspektne kožne reakcije, posebno ako su povezane s nastankom mjehurića, ljuštenjem kože, zahvaćanjem sluznice ili sistemskim simptomima.

**Tablica 5 Incidencija klinički značajnih laboratorijskih abnormalnosti stupnja 3/4\* u  $\geq 2\%$  bolesnika u bilo kojoj skupini bolesti iz ispitivanja faze 2 (N=449): minimalno praćenje 64 mjeseca za sve uključene bolesnike**

Laboratorijski test	Svi bolesnici (N=449) (%)	CP-KML (N=270) (%)	AP-KML (N=85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N=94) (%)
<b>Hematologija</b>				
Trombocitopenija (snižen broj trombocita)	40	35	49	46
Neutropenija (smanjeni ABN)	34	23	52	52
Leukopenija (snižen broj Lkc)	25	12	37	53
Anemija (snižen Hgb)	20	8	31	46
Limfopenija	17	10	25	28
<b>Biokemija</b>				
Povišena lipaza	14	14	13	14
Snižen fosfor	10	10	13	9
Povišena glukoza	7	8	13	1
Povišena ALT	6	4	8	7
Snižen natrij	5	6	6	2
Povišena AST	4	3	5	3
Povišena amilaza	4	4	4	3
Snižen kalij	2	<1	6	2
Povišen kalij	2	2	1	3
Povišena alkalna fosfataza	2	2	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Snižen kalcij	1	<1	2	1
ALT=alanin aminotransferaza, ABN=apsolutni broj neutrofila, AST=aspartat aminotransferaza, Hgb=hemoglobin, Lkc= leukociti. *prema Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave Nacionalnog instituta za karcinome, verzija 4.0.				

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **Predožiranje**

Prijavljeni su izolirani slučajevi nenamjernog predožiranja lijekom Iclusig u kliničkim ispitivanjima. Pojedinačne doze od 165 mg i procijenjena doza od 540 mg u dva bolesnika nisu uzrokovale bilo kakve klinički značajne nuspojave. Višestruke doze od 90 mg dnevno tijekom 12 dana rezultirale su pneumonijom, sistemnim upalnim odgovorom organizma, fibrilacijom atrijske i asimptomatskom, umjerenom efuzijom perikarda. Nakon prekida liječenja došlo je do povlačenja opisanih štetnih događaja te je nastavljeno liječenje lijekom Iclusig 45 mg, jednom dnevno. U slučaju predožiranja lijekom Iclusig bolesnike treba nadzirati i primijeniti odgovarajuće potporne mjere liječenja.

#### **FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

##### **Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01XE24

Ponatinib je snažni opći BCR-ABL inhibitor. Zahvaljujući strukturi koja uključuje i trostruku vezu između atoma ugljika ponatinib ima visoki afinitet vezivanja za divlji tip BCR-ABL i mutirane ABL kinaze. Ponatinib inhibira aktivnost tirozin kinaze ABL I T315I mutanta ABL s vrijednostima  $IC_{50}$  od 0,4 odnosno 2,0 nM. U kulturama stanica ponatinib je nadvladao rezistenciju na imatinib, dasatinib i nilotinib posredovanu mutacijama u domeni BCR-ABL kinaze. U pretkliničkim ispitivanjima mutagenosti, 40 nM je određeno kao koncentracija ponatiniba koja je dovoljna za inhibiciju više od 50% vijabilnosti stanica koje eksprimiraju sve testirane mutacije BCR-ABL (uključujući T315I) i potiskivanje nadiranja mutantskih klonova. U ubrzanom testu mutagenosti provedenom na stanicama nisu uočene BCR-ABL mutacije koje bi prouzrokovale rezistenciju na 40 nM ponatiniba. Ponatinib je izazvao smanjenje tumora i produljeno preživljavanje miševa s T315I BCR-ABL mutacijom ili bez nje.

Pri dozama od 30 mg ili većim u stanju dinamičke ravnoteže koncentracija ponatiniba obično prelazi 21 ng/ml (40 nM). Pri dozama od 15 mg ili većim, 32 od 34 bolesnika (94%) pokazala su redukciju od  $\geq 50\%$  fosforilacije CRK-like (CRKL), biomarkera za inhibiciju BCR-ABL u mononuklearnim stanicama periferne krvi.

Ponatinib inhibira aktivnost drugih klinički značajnih kinaza s vrijednostima  $IC_{50}$  ispod 20 nM i dokazano smanjuje aktivnost RET, FLT3 i KIT te članova obitelji kinaza FGFR, PDGFR i VEGFR.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Sigurnost i djelotvornost primjene ponatiniba u bolesnika s KML i Ph+ALL koji su bili rezistentni ili intolerantni na prethodna liječenja inhibitorima tirozin kinaze (TKI) procijenjeni su u otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom bolesnika. Svi bolesnici primili su 45 mg lijeka Iclusig jednom dnevno s mogućnosti smanjenja doze i prekida doze, a potom ponovni nastavak doziranja i povišenje doze. Bolesnici su dodijeljeni u jednu od 6 kohorti na temelju faze bolesti (KML-kronična faza; KML-ubrzan faza; ili KML-blastična kriza/Ph+ ALL), rezistencija ili intolerancija (R/I) na dasatinib ili nilotinib i na prisutnost mutacije T315I. Ispitivanje je u tijeku.

Rezistencija bolesnika u kroničnoj fazi KML-a definirana je izostankom postizanja potpunog hematološkog odgovora (do 3 mjeseca), manjeg citogenetičkog odgovora (do 6 mjeseci) ili većeg citogenetičkog odgovora (do 12 mjeseci) za vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom. Bolesnici u kroničnoj fazi KML-a koji nisu odgovorili na liječenje ili su razvili mutacije u domeni BCR-ABL kinaze u odsutnosti potpunog citogenetičkog odgovora ili progresije bolesti u ubranu ili blastičnu fazu u bilo koje vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom također se smatraju rezistentnim. Rezistencija bolesnika u ubrzanj fazi KML i blastičnoj fazi KML/Ph+ALL definirana je kao neuspjeh u postizanju bilo glavnog hematološkog odgovora (bolesnici u ubrzanj fazi KML do 3 mjeseca, u blastičnoj fazi KML/Ph+ALL do 1 mjesec), ili kao gubitak glavnog hematološkog odgovora (bilo kada) ili razvoj mutacija u domeni BCR-ABL kinaze u odsutnosti glavnog hematološkog odgovora za vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom.

Intolerancija se definira kao prekid liječenja dasatinibom ili nilotinibom zbog toksičnosti unatoč optimalnom liječenju u odsutnosti potpunog citogenetičkog odgovora za bolesnike u kroničnoj fazi ili glavnog hematološkog odgovora za bolesnike u ubrzanj fazi, blastičnoj fazi ili s ALL.

Primarni ishod za bolesnike u kroničnoj fazi KML-a bio je značajni citogenetički odgovor (MCyR, engl. major cytogenetic response) koji je uključivao kompletni i parcijalni citogenetički odgovor (CCyR i PCyR, engl. complete and partial cytogenetic responses). Sekundarni ishodi za bolesnike u kroničnoj fazi KML-a bili su kompletni hematološki odgovor i veliki molekularni odgovor (MMR, engl. major molecular response).

Primarni ishod za bolesnike u ubrzanj fazi KML i blastičnoj fazi KML/Ph+ALL bio je značajan hematološki odgovor (MaHR) definiran bilo kao kompletni hematološki odgovor (CHR, engl. complete haematological response) ili nema dokaza leukemije. Sekundarni ishodi za bolesnike u ubrzanj fazi KML i blastičnoj fazi KML/Ph+ ALL bili su MCyR i MMR.

Za sve bolesnike dodatni sekundarni ishod djelotvornosti uključivao je: potvrđeni MCyR, vrijeme do odgovora, trajanje odgovora, preživljenje bez napredovanja i ukupno preživljavanje. Također, provedene su post hoc analize radi procjene odnosa ishoda kratkoročnih citogenetičkih (MCyR) i molekularnih (MMR) odgovora prema dugoročnim ishodima preživljenja bez napredovanja bolesti (PFS) i ukupnog preživljavanja (OS), održavanja odgovora (MCyR i MMR) nakon smanjenja doze te PFS-a i OS-a po događaju arterijske okluzije.

Ispitivanje je uključivalo 449 bolesnika od kojih su 444 bili podobni za analizu: 267 bolesnika u kroničnoj fazi KML-a (R/I kohorta: n=203, T315I kohorta: N=64) 83 bolesnika u ubrzanj fazi KML (R/I kohorta: n=65, T315I kohorta: n=18), 62 u blastičnoj fazi KML (R/I kohorta: n=38, T315I kohorta: n=24), i 32 bolesnika s Ph+ ALL (R/I kohorta: n=10, T315I kohorta: n=22). Prethodni MCyR ili bolji (MCyR, MMR ili CMR) odgovor na dasatinib ili nilotinib postignut je samo u 26% bolesnika u kroničnoj fazi KML-a, a prethodni MaHR ili bolji (MaHR, MCyR, MMR ili CMR) postignut je samo u 21% odnosno u 24% bolesnika u ubrzanj fazi KML odnosno blastičnoj fazi KML/Ph+ ALL. Početne demografske karakteristike opisane su u Tablici 6 u nastavku.

**Tablica 6 Demografske karakteristike te karakteristike bolesti**

Karakteristike bolesnika kod ulaska u ispitivanje	Ukupna populacija u ispitivanju sigurnosti N=449
<b>Dob</b>	
Medijan, godine (raspon)	59 (18 - 94)
<b>Spol, n(%)</b>	
Muškarci	238 (53%)
<b>Rasa, n(%)</b>	
Azijati	59 (13%)
Crnci/Afroamerikanci	25 (6%)
Bijelci	352 (78%)
Drugi	13 (3%)
<b>ECOG funkcionalni status, n (%)</b>	
ECOG=0 ili 1	414 (92%)
<b>Povijest bolesti</b>	
Medijan vremena od postavljanja dijagnoze do prve doze, godine (raspon)	6,09 (0,33 - 28,47)
Rezistentni na prethodnu TKI terapiju <sup>a*</sup> , n(%)	374 (88%)
Prethodna TKI terapija– broj režima, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
<b>BCR-ABL mutacija otkrivena pri ulasku u ispitivanje, n (%)<sup>b</sup></b>	
Nema	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
<sup>a*</sup> od 427 bolesnika koji su prijavili prethodnu TKI terapiju dasatinibom ili nilotinibom	
<sup>b</sup> Među bolesnicima u kojih je pri uključivanju u ispitivanje uočena jedna ili više mutacija u domeni BCR-ABL kinaze, uočeno je 37 jedinstvenih mutacija.	

Ukupno je 55% bolesnika imalo jednu ili više mutacija u domeni BCR-ABL kinaze pri uključivanju u ispitivanje. Najčešće mutacije su: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) i E359V (4%). U 67% bolesnika u kroničnoj fazi KML-a u kohorti R/I nisu uočene mutacije prilikom uključivanja.

Rezultati djelotvornosti sažeti su u Tablici 7, Tablici 8 i Tablici 9.

**Tablica 7 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a koji su rezistentni ili intolerantni**

	Ukupno (N=267)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=203)	T315I kohorta (N=64)
<b>Citogenetički odgovor</b>			
Značajni (MCyR) <sup>a</sup> % (95% CI)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Kompletni (CCyR) % (95% CI)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
<b>Značajni molekularni odgovor<sup>b</sup></b> % (95% CI)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)

<sup>a</sup> Primarni ishod za kohorte u kroničnoj fazi KML-a bio je MCyR, koji kombinira i kompletne (stanice Ph+ ne mogu se uočiti) i parcijalne (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetičke odgovore.  
<sup>b</sup> Mjereno u perifernoj krvi. Definiran kao omjer ≤0,1% BCR-ABL na ABL prijepise na međunarodnoj ljestvici (IS) (primjerice, ≤0,1% BCR-ABL<sup>IS</sup>; bolesnici moraju imati prijepis b2a2/b3a2 (p210)), u perifernoj krvi mjereno kvantitativno pomoću reakcije lančane polimeraze (qRT PCR).  
 Zaključni datum baze podataka 06. veljače 2017.

Bolesnici u kroničnoj fazi KML-a koji su prethodno primali manje TKI terapija postigli su bolji citogenetičke, hematološke i molekularne odgovore. Od bolesnika u kroničnoj fazi KML-a koji su prethodno liječeni s jednim, dva, tri ili četiri TKI, 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) odnosno 58% (7/12) postigli su MCyR dok su se liječili lijekom Iclusig.

Od ukupnog broja bolesnika u kroničnoj fazi KML-a bez mutacija prilikom uključivanja, 49% (66/136) postiglo je MCyR.

Za svaku mutaciju BCR-ABL mutaciju uočenu na početku istraživanja u više od jednog bolesnika u kroničnoj fazi KML-a, MCyR je postignut nakon liječenja lijekom Iclusig.

Za bolesnike u kroničnoj fazi KML-a koji su postigli MCyR medijan vremena do postizanja MCyR iznosio je 2,8 mjeseci (raspon: 1,6 do 11,3 mjeseci), a u bolesnika koji su postigli MMR medijan vremena do postizanja MMR iznosio je 5,5 mjeseci (raspon: 1,8 do 55,5 mjeseci). U vrijeme podnošenja ažuriranog izvješća s praćenjem svih uključenih bolesnika tijekom najmanje 64 mjeseca, medijan trajanja MCyR i MMR još nije bio dosegnut. Temeljem Kaplan-Meierovih analiza predviđa se da će 82% (95% CI: [74% – 88%]) bolesnika u kroničnoj fazi KML-a (medijan trajanja liječenja: 32,2 mjeseci) koji su postigli MCyR održati postignuti odgovor nakon 48 mjeseci i 61% (95% CI: [51% – 70%]) bolesnika u kroničnoj fazi KML-a koji su postigli MMR održati postignuti odgovor nakon 36 mjeseci. Vjerojatnost održavanja MCyR-a i MMR-a u svih bolesnika u kroničnoj fazi KML-a nije se dodatno promijenila kad je analiza produljena na 5 godina.

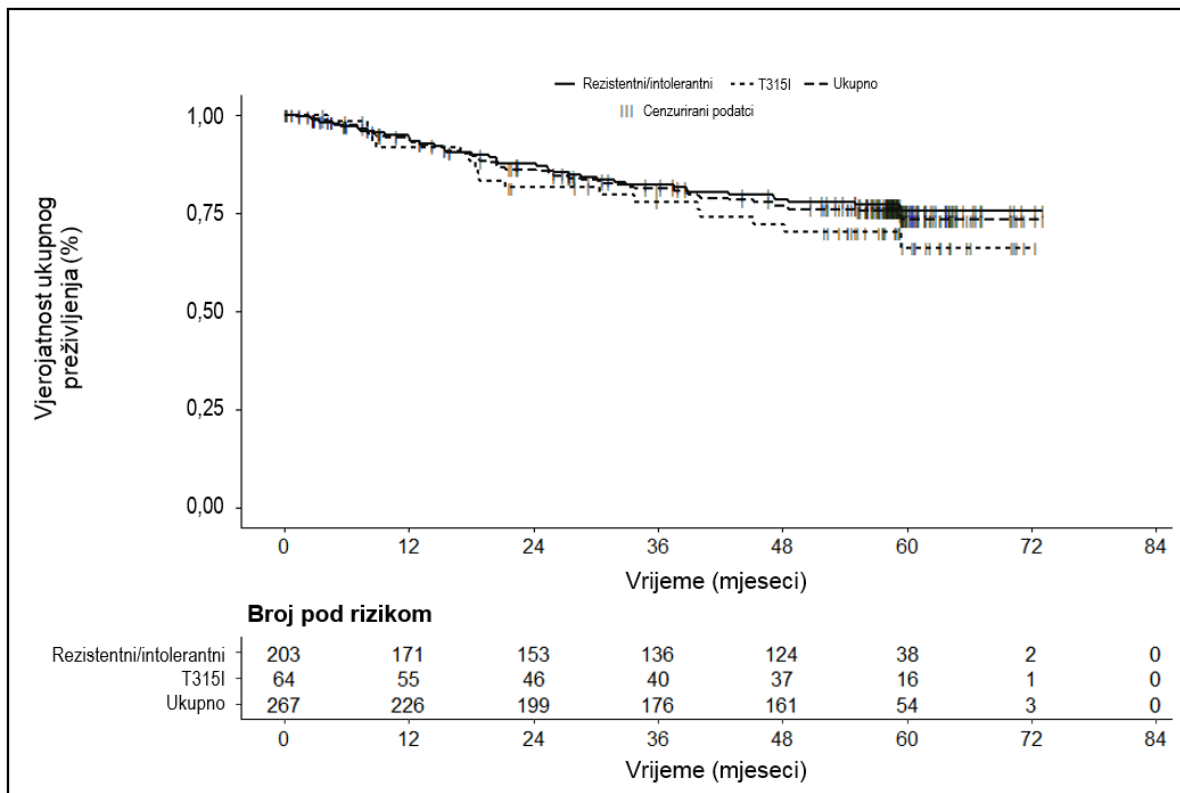
Uz minimalno praćenje u razdoblju od 64 mjeseca, u 3,4% (9/267) bolesnika sa CP-KML bolest se transformirala na AP-KML ili BP-KML.

Za bolesnike u kroničnoj fazi KML-a ukupno (N=267), kao i za bolesnike u kroničnoj fazi KML-a R/I kohorte A (N=203) te bolesnike T315I kohorte B (N=64), medijan ukupnog preživljenja još nije



postignut. Za sve bolesnike u skupini bolesti kronične faze KML-a, vjerojatnost preživljenja u 2., 3., 4. i 5. godini procijenjena je na 86,0%, 81,2%, 76,9% odnosno 73,3%, kao što je prikazano na Slici 1.

Slika 1 – Procjene ukupnog preživljenja po Kaplan-Meieru u populaciji s kroničnom fazom KML-a (liječena populacija)



Bolesnici u kroničnoj fazi KML-a koji su postigli MCyR ili MMR odgovor tijekom prve godine liječenja imali su statistički značajno poboljšano preživljenje bez napredovanja bolesti (PFS) i ukupno preživljenje (OS) u usporedbi s bolesnicima koji nisu postigli ciljeve liječenja. MCyR na kontrolnoj točki od 3 mjeseca bio je u snažnoj i statistički značajnoj korelaciji s PFS-om i OS-om ( $p < 0,0001$  odnosno  $p = 0,0006$ ). Statistički značajna korelacija PFS-a i OS-a s MCyR postignuta je na kontrolnoj točki od 12 mjeseci ( $p = < 0,0001$  odnosno  $p = 0,0012$ ).

**Tablica 8 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML koji su rezistentni ili ne podnose lijek**

	Ubrzana faza KML			Blastična faza KML		
	Ukupno (N=83)	Rezistentan ili intolerantan		Ukupno (N=62)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=65)	T315I kohorta (N=18)		R/I kohorta (N=38)	T315I kohorta (N=24)
<b>Stopa hematološkog odgovora</b>						
Značajan <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20 – 44)	32% (18 – 49)	29% (13 – 51)
Kompletni <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>Značajan citogenetički odgovor<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> Primarni ishod za kohorte u KML-akutna faza i KML-blastična faza/Ph+ ALL bio je MaHR što kombinira kompletni hematološki odgovori i bez dokaza leukemije.  
<sup>b</sup> CHR: Leukociti  $\leq$  GGN ustanove, ABN  $\geq$ 1000/mm<sup>3</sup>, trombociti  $\geq$ 100 000/mm<sup>3</sup>, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasta u koštanoj srži  $\leq$ 5%, <5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofila <5% u perifernoj krvi bez zahvaćenosti organa i tkiva van koštane srži (bez hepatomegalije ili splenomegalije).  
<sup>c</sup> MCoR kombinira i kompletne (bez uočenih Ph+ stanica) i parcijalne (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetičke odgovore.  
 Zaključni datum baze podataka 06. veljače 2017.

**Tablica 9 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika s Ph+ ALL koji su rezistentni ili ne podnose lijek**

	Ukupno (N=32)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=10)	T315I kohorta (N=22)
<b>Stopa hematološkog odgovora</b>			
Značajan <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Kompletni <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
<b>Značajan citogenetski odgovor<sup>c</sup></b> % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

<sup>a</sup> Primarni ishod za kohorte s AP-KML i BP-KML/Ph+ ALL bio je MaHR što kombinira kompletni hematološki odgovori i bez dokaza leukemije.  
<sup>b</sup> CHR: Leukociti  $\leq$  GGN ustanove, ABN  $\geq$ 1000/mm<sup>3</sup>, trombociti  $\geq$ 100 000/mm<sup>3</sup>, bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasta u koštanoj srži  $\leq$ 5%, <5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofila <5% u perifernoj krvi bez uključenosti organa i tkiva van koštane srži (bez hepatomegalije ili splenomegalije).

	<b>Ukupno</b>	<b>Rezistentan ili intolerantan</b>
<sup>c</sup> MCyR kombinira i potpune (bez uočenih Ph+ stanica) i djelomične (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetske odgovore. Zaključni datum baze podataka 06. veljače 2017.		

Medijan vremena do MaHR za bolesnike u ubrzanoj fazi, blastičnoj fazi i Ph+ ALL bio je 0,7 mjeseci (raspon: 0,4 do 5,8 mjeseci), 1,0 mjeseci (raspon: 0,4 do 3,7 mjeseci) i 0,7 mjeseci (raspon: 0,4 do 5,5 mjeseci). U vrijeme podnošenja ažuriranog izvješća s praćenjem svih uključenih bolesnika tijekom najmanje 64 mjeseca, medijan trajanja MaHR za bolesnike s AP-KML (medijan trajanja liječenja: 19,4 mjeseci), BP-KML (medijan trajanja liječenja: 2,9 mjeseci), i Ph+ ALL (medijan trajanja liječenja: 2,7 mjeseci) procijenjen je na 12,9 mjeseci (raspon: 1,2 do 68,4 mjeseca), 6,0 mjeseci (raspon: 1,8 do 59,6 mjeseci) i 3,2 mjeseca (raspon: 1,8 do 12,8 mjeseci).

Za sve bolesnike u ispitivanju faze 2, odnos jačina doze-sigurnost ukazao je na značajna povećanja štetnih događaja stupnja  $\geq 3$  (zatajenje srca, arterijska tromboza, hipertenzija, trombocitopenija, pankreatitis, neutropenija, osip, povećanje ALT, povećanje AST, povećanje lipaze, mijelosupresija, artralgijska) u rasponu doze od 15 do 45 mg jednom dnevno.

Analizom odnosa jačina doze-sigurnost u ispitivanju faze 2 zaključeno je da je nakon prilagodbe za kovarijable, ukupna jačina doze značajno povezana s povećanim rizikom za vaskularnu okluziju, s omjerom šansi od približno 1,6 za svako povećanje od 15 mg. Dodatno, rezultati analize podataka logističkom regresijom u bolesnika u ispitivanju faze 1, ukazuju na povezanost sistemske izloženosti (AUC) i pojave arterijskih trombotičkih događaja. Očekuje se stoga da smanjenje doze smanji rizik za događaje vaskularne okluzije, međutim, analiza ukazuje da je moguć prijenos učinka većih doza takav da bi trebalo nekoliko mjeseci da se smanjenje doze manifestira smanjenjem rizika. Druge kovarijable koje pokazuju statistički značajnu povezanost s pojavom događaja vaskularne okluzije u ovoj analizi su ishemijska u povijesti bolesti i dob.

#### Smanjivanje doze u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a

U ispitivanju faze 2, smanjenja doze preporučena su nakon pojave štetnih događaja; osim toga u listopadu 2013. u ovom ispitivanju uvedene su nove preporuke za prospektivno smanjenje doze za sve bolesnike u kroničnoj fazi KML-a bez štetnih događaja s ciljem smanjenja rizika za događaje vaskularne okluzije.

S minimalnim razdobljem praćenja od 48 mjeseci i približno 2 godine nakon preporuke za prospektivno smanjenje doze, bilo je uključeno 110 bolesnika s kroničnom fazom KML-a. Za većinu tih bolesnika (82/110 bolesnika; 75%) prijavljeno je da su kao zadnju dozu primali 15 mg, dok su 24/110 bolesnika (22%) primali 30 mg, a 4/110 (4%) 45 mg. U vrijeme početka završavanja ispitivanja (minimalno razdoblje praćenja od 64 mjeseca i više od 3 godine nakon preporuke za prospektivno smanjenje doze), bilo je uključeno 99 bolesnika u kroničnoj fazi KML-a, a 77 (78%) od tih bolesnika primilo je 15 mg kao zadnju dozu u ispitivanju.

#### *Sigurnost*

U ispitivanju faze 2, 86 bolesnika u kroničnoj fazi KML-a postiglo je MCyR pri dozi od 45 mg, 45 bolesnika s kroničnom fazom KML postiglo je MCyR nakon smanjenja doze na 30 mg, uglavnom zbog štetnih događaja.

Događaji vaskularne okluzije javili su se u 44 od tih 131 bolesnika. Većina tih događaja javila se pri dozi s kojom su bolesnici postigli MCyR; manje događaja se javilo nakon smanjenja doze.

**Tablica 10 Prvi štetni događaji vaskularne okluzije u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a koji su postigli MCyR pri dozi od 45 mg ili 30 mg (podatci od 7. travnja 2014.)**

	<b>Zadnja doza pri pojavi prvog štetnog događaja vaskularne okluzije</b>		
	<b>45 mg</b>	<b>30 mg</b>	<b>15 mg</b>

<b>Postignut MCyR pri 45 mg (N=86)</b>	19	6	0
<b>Postignut MCyR pri 30 mg (N=45)</b>	1	13	5

Medijan vremena za pojavu prvih događaja kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne arterijske vaskularne okluzije iznosio je 351, 611, odnosno 605 dana. Nakon korekcije za izloženost, incidencija prvih događaja arterijske okluzije bila je najveća u prve dvije godine praćenja i opadala je sa smanjenjem intenziteta dnevne doze (nakon preporuke za prospektivno smanjenjem doze). Riziku arterijske okluzije mogu pridonijeti i drugi čimbenici osim doze.

#### *Djelotvornost*

Dostupni su podatci iz ispitivanja faze 2 o održavanju odgovora (MCyR i MMR) u svih bolesnika u kroničnoj fazi KML-a kojima je iz bilo kojeg razloga smanjena doza. Tablica 11 pokazuje te podatke za bolesnike koji su postigli MCyR i MMR pri 45 mg; slični su podatci dostupni za bolesnike koji su postigli MCyR i MMR pri 30 mg.

Većina bolesnika kojima je smanjena doza, zadržala je odgovor (MCyR i MMR) u trajanju trenutno dostupnog praćenja. Jedan udio bolesnika nije podvrgnut nikakvom smanjenju doze, na osnovu individualne procjene koristi i rizika.

**Tablica 11 Održavanje odgovora u bolesnika u kroničnoj fazi KML-a koji su postigli MCyR ili MMR pri dozi od 45 mg (podatci od 06. veljače 2017.)**

	Postignut MCyR pri 45 mg (N=86)		Postignut MMR pri 45 mg (N=63)	
	Broj bolesnika	Održani MCyR	Broj bolesnika	Održani MMR
<b>Bez smanjenja doze</b>	19	13 (68%)	18	11 (61%)
<b>Smanjenje doze samo na 30 mg</b>	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 mjeseca smanjenje na 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 mjeseci smanjenje na 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 mjeseci smanjenje na 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18 mjeseci smanjenje na 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 mjeseca smanjenje na 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 mjeseci smanjenje na 30 mg	1	1 (100%)	--	--
<b>Bilo koje smanjenje doze na 15 mg</b>	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 mjeseca smanjenje na 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 mjeseci smanjenje na 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12 mjeseci smanjenje na 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18 mjeseci smanjenje na 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ 24 mjeseci smanjenje na 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 mjeseci smanjenje na 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

Antileukemična aktivnost lijeka Iclusig također je procijenjena u ispitivanju faze 1 povišenja doze koja je uključivala 65 bolesnika s KML i Ph+ALL. Ispitivanje je završeno. Od 43 bolesnika u kroničnoj fazi KML-a, 31 je postigao MCyR s medijanom praćenja od 55,5 mjeseci (raspon: 1,7 do 91,4 mjeseci). U vrijeme izvještavanja 25 bolesnika u kroničnoj fazi KML-a bili su u MCyR (medijan trajanja MCyR nije dosegnut).

#### Elektrofiziologija srca

Učinak lijeka Iclusig na produljenje QT intervala procijenjen je u 39 bolesnika s leukemijom koji su primali 30 mg, 45 mg ili 60 mg lijeka Iclusig jednom dnevno. Tri uzastopna EKG snimanja su učinjena na početku liječenja i u stanju dinamičke ravnoteže. Nisu uočene kliničke promjene u prosječnom intervalu QTc (primjerice > 20 ms) od početne vrijednosti. Pored toga,

farmakokinetički-farmakodinamički modeli nisu pokazali odnos izloženosti-učinka s procijenjenom prosječnom promjenom QTcF od -6,4 ms (gornji interval pouzdanosti -0,9 ms) pri  $C_{max}$  za skupinu od 60 mg.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Iclusig u djece od rođenja do manje od godine dana s KML i Ph+ALL. Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Iclusig u pedijatrijskih bolesnika od godine dana do 18 godina s KML i Ph+ALL (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### **Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Ponatinib doseže vršnu koncentraciju u plazmi približno četiri sata nakon peroralne primjene. Unutar raspona klinički relevantnih doza koje su ocijenjene u bolesnika (15 mg do 60 mg) ponatinib je iskazao proporcionalne poraste doze kod  $C_{max}$  i AUC. Geometrijska sredina (CV%)  $C_{max}$  i  $AUC_{(0-\tau)}$  izloženosti postignute za ponatinib 45 mg dnevno u stanju dinamičke ravnoteže je 77 ng/ml (50%) odnosno 1296 ng•hr/ml (48%). Izloženosti ponatinibu u plazmi ( $C_{max}$  i AUC) nakon punomasnog i niskomasnog obroka nisu bile različite u odnosu na uvjete natašte. Iclusig se može uzeti s hranom ili bez nje. Istovremena primjena lijeka Iclusig s jakim inhibitorima izlučivanja želučane kiseline rezultirala je manjim smanjenjem  $C_{max}$  ponatiniba bez smanjenja  $AUC_{0-\infty}$ .

#### Distribucija

Ponatinib se izrazito veže na proteine plazme (> 99%) u *in vitro* uvjetima. Omjer ponatiniba u krvi i plazmi iznosio je 0,96. Istovremena primjena ibuprofena, nifedipina, propranolola, salicilatne kiseline, ili varfarina ne istiskuje ponatinib iz veze s proteinima plazme. Pri dnevnim dozama od 45 mg geometrijska sredina (CV%) prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 1101 l (94%) što govori da se ponatinib široko raspodjeljuje u ekstravaskularni prostor. *In vitro* ispitivanja ukazala su da ponatinib nije supstrat ili da je slabi supstrat i za P-gp i za protein rezistencije karcinoma dojke BCRP. Ponatinib nije supstrat za polipeptide koji transportiraju humane organske anione OATP1B1, OATP1B3 i OCT-1 i transporter organskih kationa OCT-1.

#### Biotransformacija

Ponatinib se metabolizira u inaktivnu karboksilnu kiselinu putem esteraza i/ili amidaza i metabolizirati putem CYP3A4 u N-desmetil metabolit koji je 4 puta manje aktivan od ponatiniba. Karboksilna kiselina i N-desmetil metabolit čine 58% odnosno 2% cirkulirajuće razine ponatiniba.

Pri terapijskim koncentracijama u serumu ponatinib nije inhibirao OATP1B1 ili OATP1B3, OCT1 ili OCT2 transportere organskih aniona OATP1B1 ili OATP1B3, transportere organskih kationa OCT1 ili OCT2, organskih aniona OAT1 ili OAT3 ili crpku za izbacivanje žučne soli (BSEP) u *in vitro* uvjetima. Stoga nisu vjerojatne kliničke interakcije lijekova koje će se javljati kao rezultat inhibicije supstrata ovih transportera ponatinibom. *In vitro* ispitivanja ukazuju da kliničke interakcije lijekova nisu vjerojatne kao rezultat inhibicije metabolizma supstrata enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ili CYP2D6 koji je posredovan ponatinibom.

*In vitro* ispitivanja na humanim hepatocitima ukazuju da kliničke interakcije lijekova također nisu vjerojatne kao rezultat indukcije metabolizma supstrata za CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A posredovane ponatinibom.

#### Eliminacija

Nakon pojedinačne i višestruke doze Iclusiga od 45 mg, terminalni poluvijek eliminacije ponatiniba iznosio je 22 sata, a stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar tjedan dana neprekidnog doziranja. Pri doziranju jednom dnevno izloženost ponatinibu u plazmi povećava se za približno 1,5 puta između prve doze i stanja dinamičke ravnoteže. Iako se izloženost ponatinibu u plazmi s kontinuiranim doziranjem povećala do razina u stanju dinamičke ravnoteže, populacijska farmakokinetička analiza

predviđa ograničeni porast za prividni peroralni klirens unutar prva dva tjedna kontinuiranog doziranja, što se ne smatra klinički relevantnim. Ponatinib se uglavnom uklanja fecesom. Nakon pojedinačne doze [<sup>14</sup>C]-označenog ponatiniba, približno 87% radioaktivne doze odstranjuje se fecesom, a približno 5% mokraćom. Nepromijenjeni ponatinib predstavlja 24% i manje od 1% primijenjene doze u fecesu odnosno u mokraći s preostalom doza koju sačinjavaju metaboliti.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Iclusig nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Iako izlučivanje putem bubrega nije glavni put eliminacije ponatiniba, moguć utjecaj umjerenog ili teškog oštećenja bubrega na eliminaciju putem jetre nije utvrđen (vidjeti dio 4.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Jednokratna doza ponatiniba od 30 mg primijenjena je u bolesnika s blagim, umjerenim, ili teškim oštećenjem jetre i u zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre.  $C_{max}$  ponatiniba bio je sličan u bolesnika s blagim oštećenjem jetre i zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre. U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre,  $C_{max}$  i  $AUC_{0-\infty}$  ponatiniba bili su sniženi, a poluvijek eliminacije ponatiniba iz plazme u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetre bio je dulji, ali ne klinički značajno različit od onog u zdravih dobrovoljaca s normalnom funkcijom jetre.

Podaci *in vitro* nisu pokazali razliku u vezivanju proteina plazme između uzoraka plazme zdravih ispitanika i onih s oštećenjem jetre (blagim, umjerenim ili teškim). U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima s normalnom funkcijom jetre, nisu uočene veće razlike u farmakokinetičkim parametrima ponatiniba u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja jetre. Smanjenje početne doze lijeka Iclusig u bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebno (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Iclusig nije ispitivan u dozama iznad 30 mg u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadiji A, B i C).

#### Intrinzični faktori koji djeluju na farmakokinetiku ponatiniba

Nisu provedena ispitivanja za ocjenu utjecaja spola, dobi, rase i tjelesne težine na farmakokinetiku ponatiniba. Integrirana populacijska farmakokinetička analiza provedena za ponatinib upućuje na to da dob može predskazivati varijabilnost za prividni peroralni klirens ponatiniba (CL/F). Spol, rasa i tjelesna masa nisu bile predskazujuće u farmakokinetičkoj varijabilnosti ponatiniba između ispitanika.

### **Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Iclusig je ocijenjen u studijama sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti, fototoksičnosti i kancerogenosti.

Ponatinib nije iskazao genotoksična svojstva prilikom procjenjivanja u standardnim *in vitro* i *in vivo* sustavima.

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama ekspozicije sličnim razinama ekspozicije u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su kako je niže opisano:

Razaranje limfoidnih organa uočeno je u studijama ponovljene toksičnosti u štakora i makaki majmuna. Učinci su se pokazali reverzibilnim nakon prestanka liječenja.

Hiper/hipoplastične promjene hondrocita u hrskavičnim pločama rasta kosti uočene su u studijama ponovljene toksičnosti u štakora.

U štakora su uočene upalne promjene popraćene porastom broja neutrofila, monocita, eozinofila i fibrinogena u žlijezdama prepucija i klitorisna nakon kroničnog doziranja.

Kožne promjene u obliku krasta, hiperkeratoze ili eritema uočene su u studijama toksičnosti u makaki majmuna. Suha, ljuskava koža uočena je u studijama toksičnosti u štakora.

U studijama na štakorima kod doza od 5 i 10 mg/kg ponatiniba uočeni su difuzni edem rožnice s infiltracijom neutrofilnih stanica i hiperplastične promjene u epitelu leće što ukazuje na blage fototoksične reakcije.

U makaki majmuna uočeni su sistolički šumovi srca bez makroskopskih ili mikroskopskih povezanosti s pojedinim životinjama liječenih s 5 i 45 mg/kg u studiji toksičnosti pojedinačne doze i u studiji toksičnosti ponovljene doze koja je trajala 4 tjedna i uključivala doze od 1, 2,5 i 5 mg/kg. Važnost ovog nalaza za kliničku praksu nije poznat.

U četverotjednoj studiji toksičnosti ponovljene doze u makaki majmuna, uočena je folikularna atrofija štitne žlijezde praćena sniženom razinom hormona T3 i povećanom sklonosti porasta TSH.

S ponatinibom povezani mikroskopski nalazi jajnika (povećana atrezija folikula) i testisa (minimalna degeneracija spolnih stanica) u životinja liječenih s 5 mg/kg ponatiniba uočeni su u studijama toksičnosti ponovljene doze u makaki majmuna.

Ponatinib u dozama 3, 10 i 30 mg/kg proizveo je porast u stvaranju mokraće i izlučivanju elektrolita te je uzrokovao smanjenje u pražnjenju želuca u studijama sigurnosne farmakologije u štakora.

U štakora je embriofetalna toksičnost u obliku propadanja zametka nakon implantacije, smanjenje tjelesne težine fetusa i višestruke izmjene na mekom tkivu i kosturu uočene su pri dozama koje su bile toksične za majku. Višestruke izmjene mekog tkiva i kostura fetusa također su uočene pri dozama koje nisu bile toksične za majku.

U studiji plodnosti u mužjaka i ženki štakora, parametri plodnosti u ženki smanjeni su pri razinama doza koje odgovaraju kliničkim izloženostima u ljudi. U ženki štakora prijavljeni su dokazi gubitka zametaka prije i poslije implantacije, te stoga ponatinib može smanjiti plodnost ženki. Nije bilo nikakvih učinaka na parametre plodnosti u mužjaka štakora. Klinički značaj ovih nalaza na ljudsku plodnost nije poznat.

U mladih štakora, smrtnost povezana s upalnim učincima zabilježena je u životinja liječenih s 3 mg/kg/dan, a smanjenje u dobivanju na tjelesnoj težini zabilježeno je pri dozama 0,75; 1,5 i 3 mg/kg/dan tijekom faza liječenja u razdoblju prije prestanka sisanja i ranom razdoblju poslije prestanka sisanja. U ispitivanjima toksičnosti u mladih štakora ponatinib nije štetno djelovao na važne parametre razvoja.

U dvogodišnjoj studiji kancerogenosti u mužjaka i ženki štakora, peroralna primjena ponatiniba u dozama od 0,05, 0,1 i 0,2 mg/kg/dan u mužjaka i dozama od 0,2 i 0,4 mg/kg/dan u ženki nije izazvala tumorogene učinke. Doza od 0,8 mg/kg/dan u ženki rezultirala je razinom plazmatske izloženosti općenito nižom ili jednakom izloženosti u ljudi pri rasponu dnevne doze od 15 mg do 45 mg. Pri toj dozi opažena je statistički značajno povećana incidencija karcinoma skvamoznih stanica klitoralne žlijezde. Klinički značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

## **FARMACEUTSKI PODACI**

### **Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
natrijev škroboglikolat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

talk  
makrogol 4000  
poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)

### **Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **Rok valjanosti**

3 godine.

### **Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom spremniku, radi zaštite od svjetlosti.

Boca sadrži jedan zatvoreni spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje. Spremnik držite u boci.

### **Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Iclusig 15 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim zatvaračima, sadrže 30, 60 ili 180 filmom obloženih tableta i jedan plastični spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje.

#### Iclusig 30 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim zatvaračima, sadrže 30 filmom obloženih tableta i jedan plastični spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje.

#### Iclusig 45 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim zatvaračima, sadrže 30 ili 90 filmom obloženih tableta i jedan plastični spremnik s molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.



## **NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### Iclusig 15 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

### Iclusig 30 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/839/006

### Iclusig 45 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

## **DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 1. srpnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. veljače 2018.

## **DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

### **Gdje pronaći dodatne informacije**

Za više informacija molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka dostupan na [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)

