

Iclusig[®] ▼ (ponatinib)

15 mg, 30 mg a 45 mg filmom obalené tablety*

Dôležité informácie o bezpečnosti pre zdravotníckych pracovníkov

Táto príručka obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré si musíte uvedomiť pri liečbe pacientov liekom Iclusig (ponatinib).

Okrem Súhrnu charakteristických vlastností lieku si, prosím, prečítajte aj informácie nachádzajúce sa vo vnútri.

Táto príručka sa zaoberá len vybranými nežiaducimi účinkami a nenahrádza úplné informácie zahrnuté v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

* Na trh nemusia byť uvedené všetky sily lieku.

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

Obsah

1. Aký je účel tejto príručky?	Strana 3
2. Čo je Iclusig®?	Strana 4
3. Čo mám vziať do úvahy predtým, ako predpíšem Iclusig®?	Strana 5
4. Aká je začiatková dávka, aké úpravy dávky môžu byť potrebné počas liečby a aké sledovanie sa vyžaduje?	Strana 6
5. Je u pacientov liečených Iclusigom riziko myelosupresie a ako ju možno zvládať?	Strana 7
6. Je u pacientov liečených Iclusigom riziko arteriálnej oklúzie a ako ju možno zvládať?	Strana 8
7. Je u pacientov liečených Iclusigom riziko venózne tromboembólie a ako ju možno zvládať?	Strana 12
8. Je u pacientov liečených Iclusigom riziko zlyhávania srdca a ako ho možno zvládať?	Strana 13
9. Je u pacientov liečených Iclusigom riziko pankreatických nežiaducich reakcií a ako ich možno zvládať?	Strana 14
10. Je u pacientov liečených Iclusigom riziko hepatotoxicity a ako ju možno zvládať?	Strana 16
11. Je u pacientov liečených Iclusigom riziko krvácania a ako ho možno zvládať?	Strana 18
12. Ako mám hlásiť nežiaduce reakcie?	Strana 19
13. Kde získam ďalšie informácie?	Strana 19

1. Aký je účel tejto príručky?

Táto informačná príručka poskytuje dôležité informácie o bezpečnosti a odporúčania pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa venujú liečbe pacientov užívajúcich Iclusig® (ponatinib).

Táto príručka vám pomôže:

- identifikovať pacientov vhodných na liečbu a pochopiť ako sa má ponatinib používať u pacientov začínajúcich liečbu alebo už podstupujúcich liečbu
- pochopiť individuálne zdravotné riziká, ktoré si vyžadujú sledovanie a úpravu dávky, zahŕňajúce:
 - pankreatitídu
 - zvýšené hladiny amylázy a lipázy
 - myelosupresiu (trombocytopenia, neutropénia, anémia)
 - hepatotoxicitu
 - krvácanie
 - zlyhávanie srdca/dysfunkciu ľavej komory
 - udalosti arteriálnej oklúzie a venózne tromboembólie, hypertenziu
- vysvetliť možné individuálne zdravotné riziká pacientom

Tieto informácie nenahrádzajú Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC), ktorý obsahuje úplné informácie pre predpisujúcich lekárov.

2. Čo je Iclusig[®]?

Je to účinný inhibítor všetkých BCR-ABL (breakpoint cluster region-Abelson) so štrukturálnymi prvkami, vrátane trojitej väzby uhlík-uhlík, ktoré umožňujú vysokú väzbovú afinitu k prirodzeným BCR-ABL a mutantným formám kinázy ABL.

Indikácie

Iclusig je indikovaný dospelým pacientom s:

- chronickou fázou, akcelerovanou fázou alebo blastovou fázou chronickej myelocytovej leukémie (CML), ktorí sú rezistentní voči dasatinibu alebo nilotinibu, neznášajú dasatinib alebo nilotinib a pre ktorých následná liečba imatinibom nie je klinicky vhodná, alebo ktorí majú mutáciu T315I.
- akútnou lymfoblastovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+ ALL), ktorí sú rezistentní voči dasatinibu, neznášajú dasatinib a pre ktorých následná liečba imatinibom nie je klinicky vhodná, alebo ktorí majú mutáciu T315I.

Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

3. Čo mám vziať do úvahy predtým, ako predpíšem Iclusig[®]?

Pred predpísaním Iclusigu sa musí vziať do úvahy predchádzajúca zdravotná anamnéza a individuálne rizikové faktory pacienta.

Musí sa vziať do úvahy nasledovné:

- Už existujúca myelosupresia (trombocytopenia, neutropénia, anémia)
- Už existujúca arteriálna oklúzia a venózna tromboembólia
- Hypertenzia, ischemia, diabetes mellitus alebo hyperlipidémia v anamnéze
- Infarkt myokardu, predchádzajúci revaskularizačný zákrok alebo cievna mozgová príhoda v anamnéze
- Už existujúce kongestívne zlyhávanie srdca/dysfunkcia ľavej komory
- Pankreatitída, zvýšené hladiny amylázy a lipázy alebo závislosť od alkoholu v anamnéze
- Hepatotoxičita
- Predchádzajúce krvácanie

V tejto príručke sú uvedené odporúčania pre každý z vyššie uvedených potenciálnych individuálnych rizikových faktorov.

Iclusig sa nemá používať u pacientov s anamnézou infarktu myokardu, predchádzajúceho revaskularizačného zákroku alebo cievnej mozgovej príhody, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko. U týchto pacientov sa majú pred začatím liečby ponatinibom zvážiť aj alternatívne možnosti liečby.

Pred začatím liečby ponatinibom sa má zhodnotiť kardiovaskulárny stav pacienta, vrátane anamnézy a klinického vyšetrenia, a kardiovaskulárne rizikové faktory majú byť aktívne kontrolované. Je potrebné pokračovať v sledovaní kardiovaskulárneho stavu a počas liečby ponatinibom sa má optimalizovať medikamentózna a podporná liečba stavov prispievajúcich ku kardiovaskulárnemu riziku.

Pre úplný zoznam rizikových faktorov pacienta, ktoré je potrebné zvážiť pred liečbou, si, prosím, pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku.

4. Aká je začiatková dávka, aké úpravy dávky môžu byť potrebné počas liečby a aké sledovanie sa vyžaduje?

Začiatková dávka

Liečbu týmto liekom má začať lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe pacientov s leukémiou.

Odporúčaná začiatková dávka je 45 mg podávaná perorálne jedenkrát denne.

Odpoveď pacientov sa má sledovať podľa štandardných klinických usmernení.

Úpravy dávky

Na zníženie rizika viacerých nežiaducich udalostí, ktorým sa venuje pozornosť v tejto príručke, sa odporúča úprava dávky.

Riziko arteriálnych okluzívnych udalostí pravdepodobne súvisí s dávkou. U pacientov s CP-CML, ktorí dosiahli veľkú cytogenetickú odpoveď (major cytogenetic response, MCyR), sa má zväziť zníženie dávky Iclusigu na 15 mg a pri individuálnom posúdení pacientov sa majú zohľadniť nasledujúce faktory: kardiovaskulárne riziko, vedľajšie účinky liečby ponatinibom, čas do cytogenetickej odpovede a hladiny transkriptov BCR-ABL. Ak sa pristúpi k zníženiu dávky, odporúča sa pozorné sledovanie odpovede.

V prípade neutropénie a trombocytopenie, ktoré nesúvisia s leukémiou (pozri časť 5), pankreatitídy a zvýšenia hladiny lipázy/amylázy v sére (pozri časť 9) a hepatotoxicity (pozri časť 10) sú k dispozícii špecifické odporúčania na úpravu dávky.

V prípade ťažkých nežiaducich reakcií sa má liečba prerušiť.

U pacientov, u ktorých nežiaduce reakcie odozneli alebo sa zmiernila ich závažnosť, môže liečba Iclusigom znova pokračovať a ak je to klinicky vhodné, môže sa zväziť postupné zvyšovanie dávky na úroveň dennej dávky používanej pred výskytom nežiaducej reakcie.

Ukončenie liečby v prípade nedostatočnej odpovede

Ak sa do 3 mesiacov (90 dní) neobjavila úplná hematologická odpoveď, má sa zväziť ukončenie liečby ponatinibom.

5. Je u pacientov liečených liekom Iclusig riziko myelosupresie a ako ju možno zvládnuť?

Základné informácie

Myelosupresia sa hlásila často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) vo všetkých populáciách pacientov.

Frekvencia výskytu trombocytopenie, neutropénie a anémie 3. alebo 4. stupňa (podľa bežných terminologických kritérií Národného inštitútu pre výskum rakoviny) bola vyššia u pacientov s akcelerovanou fázou CML (AP-CML) a blastovou fázou CML (BP-CML)/Ph+ ALL ako u pacientov s chronickou fázou CML (CP-CML).

Myelosupresia sa hlásila u pacientov s normálnymi východiskovými laboratórnymi hodnotami, rovnako ako u pacientov s už existujúcimi laboratórnymi abnormalitami.

U väčšiny pacientov so zníženým počtom krvných doštičiek, anémiou alebo neutropéniou 3. alebo 4. stupňa sa tieto stavy vyvinuli počas prvých 3 mesiacov liečby.

Myelosupresia bola vo všeobecnosti reverzibilná a zvyčajne zvládnutá dočasným prerušením podávania Iclusigu alebo znížením jeho dávky.

Odporúčania

Sledovanie

Vyšetrenie úplného krvného obrazu sa má vykonávať každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov a potom raz za mesiac alebo ako je klinicky indikované.

Úpravy dávky

Úpravy dávky pri neutropénii ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) a trombocytopenii (počet doštičiek $< 50 \times 10^9/l$), ktoré nesúvisia s leukémiou, sú zhrnuté v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Úpravy dávky pri neutropénii a trombocytopenii, ktoré nesúvisia s leukémiou

ANC* < 1,0 x 10⁹/l alebo počet doštičiek < 50 x 10⁹/l	Prvý výskyt: Prerušte liečbu ponatinibom a opätovne v nej pokračujte rovnakou dávkou po návrate hodnôt na ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počtu doštičiek $\geq 75 \times 10^9/l$
	Opätovný výskyt pri dávke 45 mg: Prerušte liečbu ponatinibom a opätovne v nej pokračujte dávkou 30 mg po návrate hodnôt na ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počtu doštičiek $\geq 75 \times 10^9/l$
	Opätovný výskyt pri dávke 30 mg: Prerušte liečbu ponatinibom a opätovne v nej pokračujte dávkou 15 mg po návrate hodnôt na ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počtu doštičiek $\geq 75 \times 10^9/l$

*ANC = absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count)

6. Je u pacientov liečených Iclusigom riziko arteriálnej oklúzie a ako ju možno zvládať?

Základné informácie

U pacientov sa vyskytla závažná arteriálna oklúzia, vrátane kardiovaskulárnych, cerebrovaskulárnych a periférnych vaskulárnych udalostí.

U pacientov liečených Iclusigom sa vyskytli aj arteriálne oklúzie, vrátane fatálneho infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, retinálnych arteriálnych oklúzií, v niektorých prípadoch spojených s trvalým poškodením alebo stratou zraku, stenózy hlavných artérií mozgu, ťažkého periférneho vaskulárneho ochorenia, stenózy renálnych artérií (spojená so zhoršujúcou sa, nestabilnou hypertenziou alebo hypertenziou rezistentnou voči liečbe) a potreba okamžitých revaskularizačných zákrokov.

Tieto udalosti sa vyskytli u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a bez nich, vrátane pacientov vo veku 50 rokov alebo mladších. Arteriálne okluzívne nežiaduce udalosti boli častejšie s rastúcim vekom a u pacientov s ischémiou, hypertenziou, diabetom alebo hyperlipidémiou v anamnéze.

Závažné arteriálne kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne okluzívne nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 10 %, 7 % a 9 % pacientov liečených ponatinibom, v uvedenom poradí.

Arteriálne kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne okluzívne nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 13 %, 9 % a 11 % pacientov liečených Iclusigom, v uvedenom poradí.

Celkovo sa arteriálne okluzívne nežiaduce reakcie vyskytli u 25 % pacientov liečených Iclusigom v skúšaní fázy 2, pričom závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 20 % pacientov.

Medián času do výskytu prvých kardiovaskulárnych, cerebrovaskulárnych a periférnych vaskulárnych arteriálnych okluzívnych udalostí bol 351, 611 a 605 dní, v uvedenom poradí.

U niektorých pacientov sa objavil viac ako jeden typ udalosti.

Odporúčania

- Ponatinib sa nemá používať u pacientov s anamnézou infarktu myokardu, predchádzajúceho revaskularizačného zákroku alebo cievnej mozgovej príhody, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko. U týchto pacientov sa majú pred začatím liečby ponatinibom zvážiť aj alternatívne možnosti liečby.
- Pred začatím liečby ponatinibom sa má zhodnotiť kardiovaskulárny stav pacienta, vrátane anamnézy a klinického vyšetrenia, a kardiovaskulárne rizikové faktory majú byť aktívne kontrolované.
- Je potrebné pokračovať v sledovaní kardiovaskulárneho stavu a počas liečby ponatinibom sa má optimalizovať medikamentózna a podporná liečba stavov prispievajúcich ku kardiovaskulárnemu riziku.
- Ak sa vyskytne znížená schopnosť videnia alebo rozmazané videnie, má sa vykonať oftalmologické vyšetrenie (vrátane fundoskopie).
- Hypertenzia môže prispievať k riziku arteriálnych trombotických udalostí, vrátane stenózy renálnych artérií.
- Počas liečby sa má pri každej návšteve odborného lekára sledovať a udržiavať pod kontrolou krvný tlak a hypertenzia sa má liečiť tak, aby krvný tlak dosiahol normálne hodnoty.
- Ak hypertenzia nie je kontrolovaná medikamentóznou liečbou, liečba sa má dočasne prerušiť.
- V prípade významne sa zhoršujúcej, nestabilnej hypertenzie alebo hypertenzie rezistentnej voči liečbe sa má liečba prerušiť a má sa zvážiť vyšetrenie stenózy renálnych artérií.
- U pacientov liečených Iclusigom sa vyskytla hypertenzia (vrátane hypertenznej krízy) súvisiaca s liečbou. U pacientov môže byť vyžadovaný bezodkladný klinický zákrok z dôvodu hypertenzie spojenej so zmätenosťou, bolesťou hlavy, bolesťou v hrudníku alebo dýchavičnosťou.
- U pacienta s podozrením na výskyt arteriálnej okluzívnej udalosti sa má liečba Iclusigom okamžite prerušiť.
- Po odoznení udalosti sa má rozhodnutie o opätovnom začatí liečby ponatinibom riadiť zvážením pomeru prínosu a rizika.

Uváženia týkajúce sa dávky:

Očakáva sa, že zníženie dávky zmierni riziko vaskulárnych okluzívnych udalostí, môže však dôjsť k „prenosnému“ účinku vyšších dávok, takže by mohlo trvať niekoľko mesiacov, kým by sa zníženie dávky odrazilo v zmiernení rizika.

Zníženie dávky u pacientov s CP-CML

Bezpečnosť

V rámci skúšania fázy 2, 86 pacientov s CP-CML dosiahlo MCyR pri dávke 45 mg, 45 pacientov s CP-CML dosiahlo MCyR po znížení dávky na 30 mg, väčšinou z dôvodu nežiaducich udalostí.

Vaskulárne okluzívne udalosti sa vyskytli u 44 z týchto 131 pacientov. Väčšina z týchto udalostí sa vyskytla pri dávke, pri ktorej pacienti dosiahli MCyR; menej udalostí sa vyskytlo po znížení dávky.

Tabuľka 2 Prvé vaskulárne okluzívne nežiaduce udalosti u pacientov s CP-CML, ktorí dosiahli MCyR pri dávke 45 mg alebo 30 mg (extrakcia údajov 7. apríla 2014)

	Aktuálna dávka pri výskyte prvej vaskulárnej okluzívnej udalosti		
	45 mg	30 mg	15 mg
Dosiahnutá MCyR pri 45 mg (N = 86)	19	6	0
Dosiahnutá MCyR pri 30 mg (N = 45)	1	13	5

Pri úprave podľa expozície bol výskyt prvých arteriálnych okluzívnych udalostí najvyšší v prvých dvoch rokoch sledovania a klesal so znižujúcou sa intenzitou dennej dávky (po odporúčaní prospektívneho zníženia dávky). K riziku výskytu arteriálnych oklúzií môžu prispievať aj iné faktory ako je dávka.

Účinnosť

Väčšina pacientov, ktorí podstúpili zníženie dávky, si udržala odpoveď (MCyR a veľkú molekulovú odpoveď (major molecular response, MMR)) počas trvania aktuálne dostupného sledovania. Časť pacientov nepodstúpila žiadne zníženie dávky na základe individuálneho posúdenia pomeru prínosu a rizika.

Tabuľka 3: Udržanie odpovede u pacientov s CP-CML, ktorí dosiahli MCyR alebo MMR pri dávke 45 mg (extrakcia údajov 6. februára 2017)

	Dosiahnutá MCyR pri 45 mg (N = 86)		Dosiahnutá MMR pri 45 mg (N = 63)	
	Počet pacientov	Udržaná MCyR	Počet pacientov	Udržaná MMR
Žiadne zníženie dávky	19	13 (68 %)	18	11 (61 %)
Zníženie dávky len na 30 mg	15	13 (87 %)	5	3 (60 %)
≥ 3-mesačné zníženie pri 30 mg	12	10 (83 %)	3	2 (67 %)
≥ 6-mesačné zníženie pri 30 mg	11	9 (82 %)	3	2 (67 %)
≥ 12-mesačné zníženie pri 30 mg	8	7 (88 %)	3	2 (67 %)
≥ 18-mesačné zníženie pri 30 mg	7	6 (86 %)	2	2 (100 %)
≥ 24-mesačné zníženie pri 30 mg	6	6 (100 %)	2	2 (100 %)
≥ 36-mesačné zníženie pri 30 mg	1	1 (100 %)	--	--
Akkoľvek zníženie dávky na 15 mg	52	51 (98 %)	40	36 (90 %)
≥ 3-mesačné zníženie pri 15 mg	49	49 (100 %)	39	36 (92 %)
≥ 6-mesačné zníženie pri 15 mg	47	47 (100 %)	37	35 (95 %)
≥ 12-mesačné zníženie pri 15 mg	44	44 (100 %)	34	33 (97 %)
≥ 18-mesačné zníženie pri 15 mg	38	38 (100 %)	29	29 (100 %)
≥ 24-mesačné zníženie pri 15 mg	32	32 (100 %)	23	23 (100 %)
≥ 36-mesačné zníženie pri 15 mg	8	8 (100 %)	4	4 (100 %)

7. Je u pacientov liečených Iclusigom riziko venózne tromboembólie a ako ju možno zvládať?

Základné informácie

Závažné venózne tromboembolické nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 5 % pacientov v pivotnom klinickom skúšaní. Venózne tromboembolické nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 6 % pacientov.

U pacientov liečených Iclusigom sa vyskytla retinálna venózna oklúzia, v niektorých prípadoch spojená s trvalým poškodením alebo stratou zraku.

Výskyt tromboembolických udalostí je vyšší u pacientov s Ph+ ALL alebo BP-CML ako u pacientov s AP-CML alebo CP-CML. Žiadna z venózných okluzívnych udalostí nebola fatálna.

Odporúčania

- Pacientov sledujte pre prejavy tromboembólie.
- Ak sa vyskytne znížená schopnosť videnia alebo rozmazané videnie, má sa vykonať oftalmologické vyšetrenie (vrátane fundoskopie).
- U pacienta s podozrením na výskyt tromboembólie sa má liečba ponatinibom okamžite prerušiť.
- Po odoznení príhody sa má rozhodnutie o opätovnom začatí liečby ponatinibom riadiť zvážením pomeru prínosu a rizika.

8. Je u pacientov liečených Iclusigom riziko zlyhávania srdca a ako ho možno zvládať?

Základné informácie

U pacientov liečených v pivotnom klinickom skúšaní sa hlásilo často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) zlyhávanie srdca a menej často ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) dysfunkcia ľavej komory.

U pacientov liečených Iclusigom sa môže vyskytnúť fatálne a závažné zlyhávanie srdca alebo dysfunkcia ľavej komory, vrátane udalostí súvisiacich s predchádzajúcimi vaskulárnymi okluzívnymi udalosťami.

Odporúčania

- Pacientov sledujte pre prejavy alebo príznaky zodpovedajúce zlyhávaniu srdca a liečte podľa klinickej indikácie, vrátane prerušenia liečby Iclusigom.
- U pacientov, u ktorých dôjde k závažnému zlyhávaniu srdca, zvažte ukončenie liečby.

9. Je u pacientov liečených Iclusigom riziko pankreatických nežiaducich reakcií a ako ich možno zvládať?

Základné informácie

U pacientov liečených ponatinibom v pivotnom klinickom skúšaní sa často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) hlásila pankreatitída.

U pacientov sa môže vyskytnúť pankreatitída a zvýšenie hladiny lipázy/amylázy v sére. Frekvencia výskytu pankreatitídy je vyššia počas prvých dvoch mesiacov užívania.

Hypertriglyceridémia je rizikovým faktorom pankreatitídy.

Odporúčania

- U pacientov s pankreatitídou alebo závislosťou od alkoholu v anamnéze sa odporúča opatrnosť.
- Pacienti s ťažkou alebo veľmi ťažkou hypertriglyceridémiou by mali dostať primeranú starostlivosť, aby sa znížilo riziko pankreatitídy.

Sledovanie

- Hladiny lipázy v sére je potrebné kontrolovať každé dva týždne počas prvých dvoch mesiacov a potom v pravidelných intervaloch – môže byť potrebné prerušenie podávania alebo zníženie dávky (pozri nižšie).
- Ak sú zvýšené hladiny lipázy sprevádzané abdominálnymi príznakmi, podávanie ponatinibu sa má prerušiť a pacient sa má vyšetriť na prejavy pankreatitídy.

Úpravy dávky

Odporúčané úpravy dávky pri pankreatitíde a zvýšenej hladine lipázy/amylázy sú podrobne uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Úpravy dávky v prípade pankreatitídy a zvýšenej hladiny lipázy/amylázy

Pankreatitída 2. stupňa a/alebo asymptomatické zvýšenie hladiny lipázy/amylázy	Pokračujte v liečbe ponatinibom s rovnakou dávkou
Len asymptomatické zvýšenie hladiny lipázy/amylázy 3. alebo 4. stupňa ($> 2,0 \times \text{IULN}^*$)	Výskyt pri dávke 45 mg: Prerušte liečbu ponatinibom a opätovne v nej pokračujte dávkou 30 mg po návrate na $\leq 1.$ stupeň ($< 1,5 \times \text{IULN}$)
	Výskyt pri dávke 30 mg: Prerušte liečbu ponatinibom a opätovne v nej pokračujte dávkou 15 mg po návrate na $\leq 1.$ stupeň ($< 1,5 \times \text{IULN}$)
	Výskyt pri dávke 15 mg: Zvážte ukončenie liečby ponatinibom
Pankreatitída 3. stupňa	Výskyt pri dávke 45 mg: Prerušte liečbu ponatinibom a opätovne v nej pokračujte dávkou 30 mg po návrate na $< 2.$ stupeň
	Výskyt pri dávke 30 mg: Prerušte liečbu ponatinibom a opätovne v nej pokračujte dávkou 15 mg po návrate na $< 2.$ stupeň
	Výskyt pri dávke 15 mg: Zvážte ukončenie liečby ponatinibom
Pankreatitída 4. stupňa	Ukončíte liečbu ponatinibom

*IULN = horná hranica normálu v príslušnom laboratóriu (institution upper limit of normal)

10. Je u pacientov liečených Iclusigom riziko hepatotoxicity a ako ju možno zvládať?

Základné informácie

Liečba ponatinibom môže viesť k zvýšeniu hladín ALT, AST, bilirubínu a alkalickej fosfatázy. Pozorovalo sa zlyhanie pečene (vrátane fatálnych prípadov).

U väčšiny pacientov, u ktorých sa vyskytol prípad hepatotoxicity, k tomu prvýkrát došlo počas prvého roku liečby.

U pacientov liečených ponatinibom v pivotnom klinickom skúšaní sa hlásila dysfunkcia pečene s nasledovnými frekvenciami výskytu:

- Zvýšenie alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy bolo veľmi časté ($\geq 1/10$).
- Zvýšenie bilirubínu v krvi, alkalickej fosfatázy v krvi a gamaglutamyltransferázy bolo časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).
- Hepatotoxicita, zlyhanie pečene a žltacka boli menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Odporúčania

Vyšetrenia funkcie pečene sa majú vykonať pred začiatkom liečby a sledovať pravidelne tak, ako je klinicky indikované.

Úpravy dávky

Môže byť potrebné prerušenie podávania alebo ukončenie liečby tak, ako je uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Odporúčané úpravy dávky pri hepatotoxicite

Zvýšenie hladiny pečeňovej transaminázy $> 3 \times \text{ULN}^*$ Pretrvávajúca toxicita 2. stupňa (dlhšie ako 7 dní) 3. alebo vyšší stupeň	Výskyt pri dávke 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Prerušite liečbu ponatinibom a sledujte funkciu pečene • Opätovne pokračujte v liečbe ponatinibom dávkou 30 mg po návrate na $\leq 1.$ stupeň ($< 3 \times \text{ULN}$) alebo po návrate na stupeň pred liečbou
	Výskyt pri dávke 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Prerušite liečbu ponatinibom a opätovne v nej pokračujte dávkou 15 mg po návrate na $\leq 1.$ stupeň alebo po návrate na stupeň pred liečbou
	Výskyt pri dávke 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Ukončite liečbu ponatinibom
Zvýšenie hladiny AST alebo ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ súbežne so zvýšením hladiny bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$ a alkalickej fosfatázy $< 2 \times \text{ULN}$	Ukončite liečbu ponatinibom

*ULN = horná hranica normálu laboratória (upper limit of normal for the lab)

Pacienti s poruchou funkcie pečene môžu dostávať odporúčanú začiatočnú dávku. Pri podávaní Iclusigu pacientom s poruchou funkcie pečene sa odporúča opatrnosť.

11. Je u pacientov liečených Iclusigom riziko krvácania a ako ho možno zvládať?

Základné informácie

U pacientov liečených ponatinibom v klinických skúšaní sa veľmi často hlásil znížený počet krvných doštičiek.

U pacientov liečených ponatinibom sa vyskytlo ťažké krvácanie, vrátane fatálnych prípadov.

Výskyt ťažkých krvácajúcich udalostí bol vyšší u pacientov s AP-CML, BP-CML a Ph+ ALL.

Najčastejšie hlásenými krvácajúcimi udalosťami 3./4. stupňa boli gastrointestinálne krvácanie a subdurálny hematóm.

Väčšina krvácajúcich udalostí sa vyskytla u pacientov s trombocytopéniou 3./4. stupňa.

Odporúčania

V prípade závažných alebo ťažkých krvácajúcich udalostí je potrebné prerušiť liečbu Iclusigom a pacienta vyšetriť.

K súbežnému užívaniu ponatinibu s antikoagulanciami sa má pristupovať opatrne u pacientov, ktorí môžu byť vystavení riziku krvácajúcich udalostí. Nevykonali sa formálne štúdie týkajúce sa užívania ponatinibu s antikoagulanciami.

12. Ako mám hlásiť nežiaduce reakcie?

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava 26, tel.: 02 507 01 206, fax: 02 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Nežiaduce udalosti sa majú okamžite hlásiť aj spoločnosti Incyte telefonicky na jednotné bezplatné telefónne číslo v rámci EÚ 0800 00027423. Kontakt na miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: Angelini Pharma Slovenská republika s. r. o., Júnová 33, 831 01 Bratislava, tel.: 02 5920 7320, 0905 739 166, e-mail: farmakovig@angelini.sk.

13. Kde získam ďalšie informácie?

Pre viac informácií o lieku Iclusig si, prosím, pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

SPC je dostupné na internetovej stránke www.ema.europa.eu.

Obrátiť sa môžete aj na miestneho zástupcu spoločnosti Incyte, alebo kontaktovať spoločnosť Incyte telefonicky na jednotné bezplatné telefónne číslo v rámci EÚ 0800 00027423.

Ďalšie kópie tejto príručky je možné vyžiadať aj telefonicky na vyššie uvedenom telefónnom čísle.

Dostupná je aj na webovej stránke www.angelini.sk.

© Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandsko



Kde nájdem ďalšie informácie

**Pre viac informácií si, prosím, pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku Iclusig®,
ktorý je dostupný na internetovej stránke www.ema.europa.eu.**