

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ 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.

1. NÁZOV LIEKU

Iclusig 15 mg filmom obalené tablety
Iclusig 30 mg filmom obalené tablety
Iclusig 45 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Iclusig 15 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg ponatinibu (vo forme ponatinibiumchloridu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg monohydrátu laktózy.

Iclusig 30 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg ponatinibu (vo forme ponatinibiumchloridu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg monohydrátu laktózy.

Iclusig 45 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 45 mg ponatinibu (vo forme ponatinibiumchloridu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 120 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Iclusig 15 mg filmom obalené tablety

Biela, bikonvexná, okrúhla filmom obalená tableta s priemerom približne 6 mm, s „A5“ vyrazeným na jednej strane.

Iclusig 30 mg filmom obalené tablety

Biela, bikonvexná, okrúhla filmom obalená tableta s priemerom približne 8 mm, s „C7“ vyrazeným na jednej strane.

Iclusig 45 mg filmom obalené tablety

Biela, bikonvexná, okrúhla filmom obalená tableta s priemerom približne 9 mm, s „AP4“ vyrazeným na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické 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.

Zhodnotenie kardiovaskulárneho stavu pred začatím liečby, pozri časť 4.2 a situácie, v ktorých možno zvážiť alternatívnu liečbu, pozri časť 4.4.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe pacientov s leukémiou. Ak je to klinicky indikované, počas liečby sa môže použiť hematologická podpora, ako je transfúzia doštičiek a hematopoetické rastové faktory.

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.

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka je 45 mg ponatinibu jedenkrát denne. Pre účely štandardnej dávky 45 mg jedenkrát denne je k dispozícii 45 mg filmom obalená tableta. V liečbe sa má pokračovať, pokiaľ pacient nevykazuje žiadne prejavy progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Odpoveď pacientov má byť sledovaná podľa štandardných klinických usmernení.

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

Riziko arteriálnych okluzívnych udalostí pravdepodobne súvisí s dávkou. U pacientov s CP-CML, ktorí dosiahli veľkú cytogenetickú odpoveď, sa má zvážiť zníženie dávky Iclusigu na 15 mg, pri individuálnom posúdení pacientov sa majú zohľadniť nasledujúce faktory: kardiovaskulárne riziko, vedľajšie účinky liečby ponatinibom, čas do cytogenetickej odpovede a hladiny transkriptov BCR-ABL (pozri časti 4.4 a 5.1). Ak sa pristúpi k zníženiu dávky, odporúča sa pozorné sledovanie odpovede.

Zvládanie toxicity

Pre účely zvládnutia hematologickej a nehematologickej toxicity sa majú zvážiť úpravy dávky alebo prerušenie dávkovania. V prípade ťažkých nežiaducich reakcií sa má liečba ukončiť.

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 zvážiť postupné zvyšovanie dávky na úroveň dennej dávky používanej pred výskytom nežiaducej reakcie.

Pre účely dávky 30 mg alebo 15 mg jedenkrát denne sú k dispozícii 15 mg a 30 mg filmom obalené tablety.

Myelosupresia

Úpravy dávky pri neutropénii (ANC* < 1,0 x 10⁹/l) a trombocytopenii (počet doštičiek < 50 x 10⁹/l), ktoré nesúvisia s leukémiou, sú zhrnuté v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Úpravy dávky pri myelosupresii

ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /l alebo počet doštičiek < 50 x 10 ⁹ /l	Prvý výskyt: <ul style="list-style-type: none">Liečba Iclusigom sa má prerušiť a opätovne sa v nej má pokračovať rovnakou dávkou po návrate hodnôt na ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a počtu doštičiek ≥ 75 x 10⁹/l
	Opätovný výskyt pri dávke 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Liečba Iclusigom sa má prerušiť a opätovne sa v nej má pokračovať dávkou 30 mg po návrate hodnôt na ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a počtu doštičiek ≥ 75 x 10⁹/l
	Opätovný výskyt pri dávke 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Liečba Iclusigom sa má prerušiť a opätovne sa v nej má pokračovať dávkou 15 mg po návrate hodnôt na ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a počtu doštičiek ≥ 75 x 10⁹/l
*ANC = absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count)	

Arteriálna oklúzia a venóznym tromboembolizmus

U pacientov s podozrením na výskyt arteriálnej oklúzívnej udalosti alebo venóznej tromboembólie sa má liečba Iclusigom okamžite prerušiť. Po odoznení udalosti sa má rozhodnutie o opätovnom začatí liečby Iclusigom riadiť zvážením pomeru prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 4.8).

Hypertenzia môže prispieť k riziku arteriálnych oklúzívnych udalostí. Ak hypertenzia nie je kontrolovaná medikamentóznou liečbou, liečba Iclusigom sa má dočasne prerušiť.

Pankreatitída

Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách súvisiacich s pankreasom sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Úpravy dávky pri pankreatitíde a zvýšenej hladine lipázy/amylázy

Pankreatitída 2. stupňa a/alebo asymptomatické zvýšenie hladiny lipázy/amylázy	V liečbe Iclusigom sa má pokračovať s rovnakou dávkou
Len asymptomatické zvýšenie hladiny lipázy/amylázy 3. alebo 4. stupňa (> 2,0 x IULN*)	Výskyt pri dávke 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Liečba Iclusigom sa má prerušiť a opätovne sa v nej má pokračovať dávkou 30 mg po návrate na ≤ 1. stupeň (< 1,5 x IULN) Výskyt pri dávke 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Liečba Iclusigom sa má prerušiť a opätovne sa v nej má pokračovať dávkou 15 mg po návrate na ≤ 1. stupeň (< 1,5 x IULN) Výskyt pri dávke 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Má sa zvážiť ukončenie liečby Iclusigom
Pankreatitída 3. stupňa	Výskyt pri dávke 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Liečba Iclusigom sa má prerušiť a opätovne sa v nej má pokračovať dávkou 30 mg po návrate na < 2. stupeň Výskyt pri dávke 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Liečba Iclusigom sa má prerušiť a opätovne sa v nej má pokračovať dávkou 15 mg po návrate na < 2. stupeň Výskyt pri dávke 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Má sa zvážiť ukončenie liečby Iclusigom
Pankreatitída 4. stupňa	Liečba Iclusigom sa má ukončiť
*IULN = horná hranica normálu v príslušnom laboratóriu (institution upper limit of normal)	

Hepatotoxicita

Môže byť potrebné prerušenie alebo ukončenie liečby tak, ako je uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Odporúčané úpravy dávky pri hepatotoxicite

Zvýšenie hladiny pečeňovej transaminázy > 3 x ULN* Pretrvávajúca toxicita 2. stupňa (dlhšie ako 7 dní) 3. alebo vyšší stupeň	Výskyt pri dávke 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Liečba Iclusigom sa má prerušiť a má sa sledovať funkcia pečeneV liečbe Iclusigom sa má opätovne pokračovať dávkou 30 mg po návrate na ≤ 1. stupeň (< 3 x ULN) alebo po návrate na stupeň pred liečbou Výskyt pri dávke 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Liečba Iclusigom sa má prerušiť a opätovne sa v nej má pokračovať dávkou 15 mg po návrate na ≤ 1. stupeň alebo po návrate na stupeň pred liečbou Výskyt pri dávke 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Liečba Iclusigom sa má ukončiť
Zvýšenie hladiny AST alebo ALT ≥ 3 x ULN súbežne so zvýšením hladiny bilirubínu > 2 x ULN a alkalickej fosfatázy < 2 x ULN	Liečba Iclusigom sa má ukončiť

*ULN = horná hranica normálu laboratória (Upper Limit of Normal for the lab)

Starší pacienti

Spomedzi 449 pacientov v klinickej štúdií s Iclusigom bolo 155 (35 %) vo veku ≥ 65 rokov. V porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov je výskyt vedľajších účinkov u starších pacientov pravdepodobnejší.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s poruchou funkcie pečene môžu dostávať odporúčanú začiatočnú dávku. Pri podávaní Iclusigu pacientom s poruchou funkcie pečene sa odporúča opatrnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami nie je hlavnou cestou eliminácie ponatinibu. Iclusig sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek. U pacientov s odhadovaným klírensom kreatinínu ≥ 50 ml/min by malo byť podávanie Iclusigu bezpečné bez úpravy dávkovania. Pri podávaní Iclusigu pacientom s odhadovaným klírensom kreatinínu < 50 ml/min alebo s terminálnym štádiom ochorenia obličiek sa odporúča opatrnosť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Iclusigu u pacientov vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Iclusig je určený na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť vcelku. Pacienti nesmú tablety drviť alebo ich rozpustiť. Iclusig možno užiť s jedlom alebo bez jedla.

Pacienti majú byť poučení, aby neprehltli nádobku s vysúšadlom, ktorá sa nachádza vo fľaši.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dôležité nežiaduce reakcie

Myelosupresia

Iclusig sa spája s ťažkou (3. alebo 4. stupeň podľa bežných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti podľa Národného inštitútu pre výskum rakoviny) trombocytopéniou, neutropéniou a anémiou. U väčšiny pacientov so zníženým počtom krvných doštičiek, anémiou alebo neutropéniou 3. alebo 4. stupňa sa tieto stavy vyvinuli počas prvých 3 mesiacov liečby. Frekvencia výskytu týchto udalostí je vyššia u pacientov s akcelerovanou fázou CML (AP-CML) alebo blastovou fázou CML (BP-CML)/Ph+ ALL ako u pacientov s chronickou fázou CML (CP-CML). Vyšetrenie úplného krvného obrazu sa má vykonávať každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov a potom raz za mesiac alebo ako je klinicky indikované. Myelosupresia bola vo všeobecnosti reverzibilná a zvyčajne zvládnutá dočasným prerušením podávania Iclusigu alebo znížením jeho dávky (pozri časť 4.2).

Arteriálna oklúzia

U pacientov liečených Iclusigom sa objavili arteriálne oklúzie, vrátane fatálneho infarktu myokardu, cievej 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 objavili u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a bez nich, vrátane pacientov vo veku 50 rokov alebo mladších. Arteriálne okluzívne nežiaduce udalosti sú častejšie s rastúcim vekom a u pacientov s ischémiou, hypertenziou, diabetom alebo hyperlipidémiou v anamnéze.

Riziko arteriálnych okluzívnych udalostí pravdepodobne súvisí s dávkou (pozri časti 4.2 a 5.1).

V skúšaní fázy 2 (s následným sledovaním minimálne 64 mesiacov) sa arteriálne okluzívne nežiaduce reakcie vyskytli u 25 % pacientov (frekvencie v dôsledku liečby). U niektorých pacientov sa objavil viac ako 1 typ udalosti. 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.

V skúšaní fázy 2 sa závažné arteriálne okluzívne nežiaduce reakcie vyskytli u 20 % pacientov (frekvencie v dôsledku liečby). Závažné arteriálne kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne okluzívne nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 10 %, 7 % a 9 % pacientov liečených Iclusigom, v uvedenom poradí (pozri časť 4.8).

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

Iclusig sa nemá používať u pacientov s anamnézou infarktu myokardu, predchádzajúcej revaskularizácie alebo cievej mozgovej príhody, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 4.8). 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.

Majú sa sledovať prejavy arteriálnej oklúzie, a ak sa vyskytne znížená schopnosť videnia alebo rozmazané videnie, má sa vykonať oftalmologické vyšetrenie (vrátane fundoskopie). V prípade arteriálnej oklúzie sa má liečba Iclusigom okamžite prerušiť. Rozhodnutie o opätovnom začatí liečby Iclusigom sa má riadiť zvážením pomeru prínosu a rizika (pozri časti 4.2 a 4.8).

Venózna tromboembólia

V skúšaní fázy 2 (s následným sledovaním minimálne 64 mesiacov) sa venózne tromboembolické nežiaduce reakcie vyskytli u 6 % pacientov (frekvencie v dôsledku liečby). Závažné venózne tromboembolické nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 5 % pacientov (pozri časť 4.8).

Majú sa sledovať prejavy tromboembólie. V prípade tromboembólie sa má liečba Iclusigom okamžite prerušiť. Rozhodnutie o opätovnom začatí liečby Iclusigom sa má riadiť zvážením pomeru prínosu a rizika (pozri časti 4.2 a 4.8).

U pacientov liečených Iclusigom sa objavila retinálna venózna oklúzia, v niektorých prípadoch spojená s trvalým poškodením alebo stratou zraku. Ak sa vyskytne znížená schopnosť videnia alebo rozmazané videnie, má sa vykonať oftalmologické vyšetrenie (vrátane fundoskopie).

Hypertenzia

Hypertenzia môže prispievať k riziku výskytu arteriálnych trombotických udalostí, vrátane stenózy renálnych artérií. Počas liečby Iclusigom sa má pri každej návšteve odborného lekára sledovať a udržiavať pod kontrolou krvný tlak. Hypertenzia sa má liečiť tak, aby krvný tlak dosiahol normálne hodnoty. Ak hypertenzia nie je kontrolovaná medikamentóznou liečbou, liečba Iclusigom sa má dočasne prerušiť (pozri časť 4.2).

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 objavila hypertenzia (vrátane hypertenznej krízy) súvisiaca s liečbou. U pacientov môže byť vyžadovaný bezodkladný klinický zákrok z dôvodu hypertenzie sporejnej so zmätenosťou, bolesťou hlavy, bolesťou v hrudníku alebo dýchavičnosťou.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby Iclusigom je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Kongestívne zlyhávanie srdca

U pacientov liečených Iclusigom sa vyskytlo fatálne a závažné zlyhávanie srdca alebo dysfunkcia ľavej komory, vrátane udalostí súvisiacich s predchádzajúcimi vaskulárnymi okluzívnymi udalosťami. Pacientov je potrebné sledovať na prejavy alebo príznaky poukazujúce na zlyhávanie srdca a liečiť ich tak, ako je klinicky indikované, vrátane prerušenia liečby Iclusigom. U pacientov so závažným zlyhávaním srdca je potrebné zvážiť ukončenie liečby ponatinibom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Pankreatitída a sérová lipáza

Iclusig sa spája s pankreatitídou. Frekvencia výskytu pankreatitídy je vyššia počas prvých 2 mesiacov liečby. Hladiny sérovej lipázy je potrebné kontrolovať každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov a potom v pravidelných intervaloch. Môže byť potrebné prerušiť podávanie alebo znížiť dávku. Ak sú zvýšené hladiny lipázy sprevádzané abdominálnymi príznakmi, podávanie Iclusigu sa má prerušiť a pacient sa má vyšetriť na prejavy pankreatitídy (pozri časť 4.2). U pacientov s anamnézou pankreatitídy alebo užívania nadmerného množstva alkoholu sa odporúča opatrnosť. Pacienti s ťažkou alebo veľmi ťažkou hypertriglyceridémiou by mali dostať primeranú starostlivosť, aby sa znížilo riziko pankreatitídy.

Hepatotoxicita

Iclusig môže viesť k zvýšeniu hladín ALT, AST, bilirubínu a alkalickej fosfatázy. U väčšiny pacientov, u ktorých sa vyskytol prípad hepatotoxicity, k tomu prvýkrát došlo počas prvého roku liečby. Pozorovalo sa zlyhanie pečene (vrátane fatálnych prípadov). Vyšetrenia funkcie pečene sa majú vykonať pred začiatkom liečby a sledovať pravidelne tak, ako je klinicky indikované.

Krvácanie

U pacientov liečených Iclusigom sa objavilo ťažké krvácanie, vrátane fatálnych prípadov. Incidencia ťažkých krvácajúcich udalostí bola vyššia 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, ale nie všetky, sa vyskytla u pacientov s trombocytopéniou 3. alebo 4. stupňa. V prípade závažného alebo ťažkého krvácania je potrebné prerušiť liečbu Iclusigom a pacienta vyšetriť.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí sú chronickými nositeľmi tohto vírusu, došlo k reaktivácii hepatitídy B v prípade, že títo pacienti užívali inhibítory tyrozínkinázy BCR-ABL. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo fulminantnej hepatitíde, ktoré mali za následok transplantáciu pečene alebo úmrtie.

Pacienti majú byť vyšetrení na infekcie HBV pred začatím liečby Iclusigom. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym sérologickým testom na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) a u pacientov s pozitívnym testom na infekciu HBV počas liečby je potrebné sa poradiť s odborníkmi na ochorenia pečene a liečbu hepatitídy B. Nositelia HBV, u ktorých je vyžadovaná liečba Iclusigom, majú byť pozorne sledovaní na prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV počas celej liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Iclusigom hlásili prípady syndrómu reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES).

PRES je neurologická porucha, ktorej možnými prejavmi a príznakmi sú záchvaty, bolesť hlavy, znížená bdelosť, zmenené mentálne funkcie, strata zraku a iné vizuálne a neurologické poruchy. Ak sa diagnostikuje PRES, liečbu Iclusigom prerušte a opätovne v nej pokračujte, až keď udalosť odznie a ak prínos pokračovania liečby preváži riziko PRES.

Liekové interakcie

Pri súbežnom užívaní Iclusigu so strednými a silnými inhibítormi CYP3A a strednými a silnými induktormi CYP3A sa musí postupovať opatrne (pozri časť 4.5).

K súbežnému užívaniu ponatinibu s antikoagulantami sa má pristupovať opatrne u pacientov, ktorí môžu byť vystavení riziku krvácajúcich udalostí (pozri „Myelosupresia“ a „Krvácanie“). Nevykonali sa formálne štúdie týkajúce sa užívania ponatinibu s antikoagulantami.

Predĺžený QT interval

Potenciál Iclusigu predĺžiť QT interval sa hodnotil u 39 pacientov s leukémiou a nepozorovalo sa žiadne klinicky významné predĺženie QT intervalu (pozri časť 5.1). Dôkladná QT štúdia sa však nevykonala, klinicky významný účinok na QT preto nemožno vylúčiť.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Pacienti s poruchou funkcie pečene môžu dostávať odporúčanú začiatočnú dávku. Pri podávaní Iclusigu pacientom s poruchou funkcie pečene sa odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Pri podávaní Iclusigu pacientom s odhadovaným klírensom kreatinínu < 50 ml/min, alebo s terminálnym štádiom ochorenia obličiek sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.2).

Laktóza

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Látky, ktoré môžu zvyšovať koncentrácie ponatinibu v sére

Inhibítory CYP3A

Ponatinib je metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4.

Súbežné podanie jednorazovej perorálnej dávky Iclusigu 15 mg počas užívania ketokonazolu (400 mg), ktorý je silný inhibítor CYP3A, viedlo k miernemu zvýšeniu systémovej expozície ponatinibu. Hodnota $AUC_{0-\infty}$ ponatinibu bola o 78 % vyššia a hodnota C_{max} ponatinibu o 47 % vyššia, ako v prípade podania samotného ponatinibu.

Pri súbežnom používaní silných inhibítorov CYP3A, ako sú klaritromycín, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín, troleandomycín, vorikonazol a grapefruitový džús, sa má postupovať opatrne a zvážiť zníženie začiatočnej dávky Iclusigu na 30 mg.

Látky, ktoré môžu znižovať koncentrácie ponatinibu v sére

Induktory CYP3A

Súbežné podanie jednorazovej dávky Iclusigu 45 mg 19 zdravým dobrovoľníkom počas liečby rifampicínom (600 mg denne), ktorý je silný induktor CYP3A, znížilo v porovnaní s podaním samotného ponatinibu hodnotu $AUC_{0-\infty}$ ponatinibu o 62 % a C_{max} o 42 %.

Súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4, ako sú karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutin, rifampicín a ľubovník bodkovaný, s ponatinibom sa má predísť a pokiaľ prínos liečby nepreváži nad možným rizikom zníženej expozície ponatinibu, namiesto induktorov CYP3A4 sa majú zvážiť alternatívne spôsoby liečby.

Látky, ktorých koncentrácie v sére môže ponatinib zmeniť

Substráty transportérov

In vitro je ponatinib inhibítorom P-gp a BCRP. Preto môže ponatinib potenciálne zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne podávaných substrátov P-gp (napr. digoxín, dabigatran, kolchicín, pravastatín) alebo BCRP (napr. metotrexát, rosuvastatín, sulfasalazín) a môže zvyšovať ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Pri podávaní ponatinibu s týmito liekmi sa odporúča dôkladné klinické sledovanie.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku liečené Iclusigom by mali byť poučené, aby neotehotneli a muži liečení Iclusigom by mali byť poučení, aby počas liečby nesplodili dieťa. Počas liečby je potrebné používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či ponatinib ovplyvňuje účinnosť systémovej hormonálnej antikoncepcie. Má sa použiť alternatívna alebo prídavná forma antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Iclusigu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Iclusig sa má používať počas gravidity, iba ak je to úplne nevyhnutné. Ak sa použije počas gravidity, pacientka musí byť informovaná o potenciálnych rizikách pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Iclusig vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje nemôžu vylúčiť potenciál vylučovania Iclusigu do ľudského mlieka. Laktácia má byť počas liečby Iclusigom ukončená.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku ponatinibu na ľudskú fertilitu. Pri podávaní ponatinibu potkanom sa preukázali účinky na fertilitu samíc a nepreukázali sa žiadne účinky na fertilitu samcov (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto zistení pre ľudskú fertilitu nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Iclusig má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. S Iclusigom sú spojené nežiaduce reakcie ako letargia, závraty a rozmazané videnie. Preto sa pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov odporúča opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti boli identifikované v otvorenom, medzinárodnom multicentrickom skúšaní s jedným ramenom so 449 pacientmi s CML a Ph+ ALL, ktorí boli rezistentní alebo neznášali predchádzajúcu liečbu TKI, vrátane tých s mutáciou BCR-ABL T315I. Všetci pacienti dostávali 45 mg Iclusigu jedenkrát denne. Úpravy dávky na 30 mg jedenkrát denne alebo 15 mg jedenkrát denne boli povolené za účelom zvládnutia toxicity spôsobenej liečbou. Okrem toho sa ako reakcia na neustály výskyt vaskulárnych okluzívnych udalostí v klinickom skúšaní približne po 2 rokoch sledovania všetkým pacientom, ktorí ešte vždy užívali dennú dávku 45 mg, odporučilo zníženie dávky, a to aj v prípade, že sa u nich nevyskytli nežiaduce udalosti. V čase hlásenia boli všetci pokračujúci pacienti sledovaní už minimálne 64 mesiacov. Medián dĺžky trvania liečby Iclusigom bol 32,2 mesiacov u pacientov s CP-CML, 19,4 mesiacov u pacientov s AP-CML a 2,9 mesiacov u pacientov s BP-CML/Ph+ ALL. Medián intenzity dávky bol 28 mg/deň u pacientov s CP-CML, alebo 63 % očakávanej dávky 45 mg; pričom medián intenzity dávky bol vyšší pri pokročilých štádiách ochorenia (32 mg/deň u pacientov s AP-CML a 44 mg/deň u pacientov s BP-CML/Ph+ ALL).

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami > 2 % (frekvencie v dôsledku liečby) boli zápal pľúc (7,3 %), pankreatitída (5,8 %), bolesť brucha (4,7 %), fibrilácia predsiení (4,5 %), pyrexia (4,5 %), infarkt myokardu (4,0 %), periférne arteriálne okluzívne ochorenie (3,8 %), anémia (3,8 %), angína pectoris (3,3 %), znížený počet krvných doštičiek (3,1 %), febrilná neutropénia (2,9 %), hypertenzia (2,9 %), ochorenie koronárnych artérií (2,7 %), kongestívne zlyhávanie srdca (2,4 %), cerebrovaskulárna príhoda (2,4 %), sepsa (2,4 %), celulitída (2,2 %), akútne poškodenie obličiek (2,0 %), infekcia močových ciest (2,0 %) a zvýšená hladina lipázy (2,0 %).

Závažné arteriálne kardiovaskulárne, cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne okluzívne nežiaduce reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 10 %, 7 % a 9 % pacientov liečených Iclusigom, v uvedenom poradí. Závažné venózne okluzívne reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 5 % pacientov.

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. U niektorých pacientov sa vyskytol viac ako jeden typ udalosti.

Venózne tromboembolické reakcie (frekvencie v dôsledku liečby) sa vyskytli u 6 % pacientov. Výskyt tromboembolických udalostí je vyšší u pacientov s Ph+ ALL alebo BP-CML v porovnaní s pacientmi s AP-CML alebo CP-CML.

Po sledovaní minimálne 64 mesiacov boli frekvencie nežiaducich reakcií vedúcich k ukončeniu liečby 20 % u pacientov s CP-CML, 11 % u pacientov s AP-CML, 15 % u pacientov s BP-CML a 9 % u pacientov s Ph+ ALL.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s CML a Ph+ ALL sú uvedené v tabuľke 4. Kategórie frekvencií sú veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie pozorované u pacientov s CML a Ph+ ALL – frekvencia hlásená podľa incidencie udalostí v dôsledku liečby

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	infekcia horných dýchacích ciest
	Časté	zápal pľúc, sepsa, folikulitída, celulitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	anémia, znížený počet krvných doštičiek, znížený počet neutrofilov
	Časté	pancytopénia, febrilná neutropénia, znížený počet bielych krviniek, znížený počet lymfocytov
Poruchy endokrinného systému	Časté	hypotyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	znížená chuť do jedla
	Časté	dehydratácia, zadržiavanie tekutín, hypokalciémia, hyperglykémia, hyperurikémia, hypofosfatémia, hypertriglyceridémia, hypokaliémia, znížená telesná hmotnosť, hyponatriémia
	Menej časté	syndróm rozpadu nádoru
Psychické poruchy	Veľmi časté	insomnia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy, závraty
	Časté	cerebrovaskulárna príhoda, mozgový infarkt, periférna neuropatia, letargia, migréna, hyperestézia, hypoestézia, parestézia, prechodný ischemický záchvat
	Menej časté	stenóza cerebrálnej artérie, krvácanie do mozgu, vnútrolebečné krvácanie, syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie *
Poruchy oka	Časté	rozmazané videnie, suché oči, periorbitálny edém, edém očného viečka, konjunktivitída, porucha zraku
	Menej časté	retinálna venózna trombóza, retinálna venózna oklúzia, retinálna arteriálna oklúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	zlyhávanie srdca, infarkt myokardu, kongestívne zlyhávanie srdca, ochorenie koronárnych artérií, angína pectoris, perikardiálna efúzia, atriálna fibrilácia, znížená ejekčná frakcia, akútny koronárny syndróm, atriálny flutter
	Menej časté	ischémia myokardu, kardiálny diskomfort, ischemická kardiomyopatia, koronárny arteriálny spazmus, dysfunkcia ľavej komory
Poruchy ciev	Veľmi časté	hypertenzia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
	Časté	periférne arteriálne okluzívne ochorenie, periférna ischémia, periférna arteriálna stenóza, intermitentná klaudikácia, hlboká žilová trombóza, návaly tepla, sčervenanie
	Menej časté	slabá periférna cirkulácia, infarkt sleziny, žilová embólia, žilová trombóza, hypertenzná kríza, stenóza obličkových artérií
	Neznáme	aneuryzmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	dyspnoe, kašeľ
	Časté	pľúcna embólia, pleurálna efúzia, epistaxa, dysfónia, pľúcna hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	abdominálna bolesť, hnačka, vracanie, zápcha, nauzea, zvýšená hladina lipázy
	Časté	pankreatitída, zvýšená hladina amylázy v krvi, gastroezofágová refluxová choroba, stomatitída, dyspepsia, abdominálna distenzia, abdominálny diskomfort, sucho v ústach, krvácanie do žalúdka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
	Časté	zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy
	Menej časté	hepatotoxicita, zlyhanie pečene, žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	vyrážka, suchá koža, pruritus
	Časté	svrbivá vyrážka, exfoliatívna vyrážka, erytém, alopecia, exfoliácia kože, nočné potenie, hyperhidróza, petéchie, ekchymóza, bolestivá koža, exfoliatívna dermatitída, hyperkeratóza, hyperpigmentácia kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	bolesť kostí, artralgia, myalgia, bolesť v končatinách, bolesť chrbta, svalové kŕče
	Časté	muskuloskeletálna bolesť, bolesť krku, muskuloskeletálna bolesť v hrudníku
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	únava, asténia, periférny edém, pyrexia, bolesť
	Časté	zimnica, ochorenie podobné chrípke, bolesť v hrudníku nesúvisiaca so srdcom, hmatateľná hrča, opuch tváre

* Spontánne hlásenia zo skúseností po uvedení lieku na trh

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vaskulárna oklúzia (pozri časť 4.2 a 4.4).

U pacientov liečených Iclusigom sa objavila závažná vaskulárna oklúzia, vrátane kardiovaskulárnych, cerebrálnych a periférnych vaskulárnych udalostí a venózných trombotických príhod. Tieto udalosti sa vyskytli u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo bez nich, vrátane pacientov vo veku 50 rokov alebo mladších. Arteriálne okluzívne nežiaduce udalosti sa vyskytli častejšie s rastúcim vekom a u pacientov s ischémiou, hypertenziou, diabetom alebo hyperlipidémiou v anamnéze.

Myelosupresia

Myelosupresia bola často hlásená u všetkých populácií pacientov. Frekvencia trombocytopenie, neutropénie a anémie 3. alebo 4. stupňa bola vyššia u pacientov s AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL ako u pacientov s CP-CML (pozri tabuľku 5). Myelosupresia bola hlásená u pacientov s normálnymi východiskovými laboratórnymi hodnotami ako aj u pacientov s už prítomnými abnormalitami laboratórných hodnôt.

Ukončenie liečby kvôli myelosupresii nebolo časté (trombocytopenia 4 %, neutropénia < 1 %, anémia < 1 %).

Reaktivácia hepatitídy B

V súvislosti s inhibítorom tyrozínkinázy BCR-ABL sa hlásila reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo fulminantnej hepatitíde, ktoré mali za následok transplantáciu pečene alebo úmrtie (pozri časť 4.4).

Ťažké kožné nežiaduce reakcie (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR)

Pri užívaní niektorých inhibítorov tyrozínkinázy BCR-ABL boli hlásené ťažké kožné reakcie (ako je Stevensov-Johnsonov syndróm). Pacienti majú byť upozornení, aby okamžite hlásili podozrenie na kožnú reakciu, hlavne ak je spojená so vznikom pľuzgierov, olupovaním kože, postihnutím slizníc alebo so systémovými príznakmi.

Tabuľka 5 Výskyt klinicky relevantných laboratórných abnormalít 3./4.* stupňa u ≥ 2 % pacientov v ktorejkoľvek skupine ochorenia v skúšaní fázy 2 (N = 449): všetci pokračujúci pacienti s minimálnym sledovaním 64 mesiacov

Laboratórne vyšetrenie	Všetci pacienti (N = 449) (%)	CP-CML (N = 270) (%)	AP-CML (N = 85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
Hematológia				
Trombocytopenia (znížený počet krvných doštičiek)	40	35	49	46
Neutropénia (znížený ANC)	34	23	52	52
Leukopénia (znížený WBC)	25	12	37	53
Anémia (znížený Hgb)	20	8	31	46
Lymfopénia	17	10	25	28
Biochémia				
Zvýšená hladina lipázy	14	14	13	14
Znížená hladina fosforu	10	10	13	9
Zvýšená hladina glukózy	7	8	13	1
Zvýšená hladina ALT	6	4	8	7
Znížená hladina sodíka	5	6	6	2
Zvýšená hladina AST	4	3	5	3
Zvýšená hladina amylázy	4	4	4	3
Znížená hladina draslíka	2	< 1	6	2
Zvýšená hladina draslíka	2	2	1	3
Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy	2	2	4	2
Bilirubín	1	< 1	2	1
Znížená hladina vápnika	1	< 1	2	1

ALT = alanínaminotransferáza, ANC = absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count), AST = aspartátaminotransferáza, Hgb = hemoglobín, WBC = počet bielych krviniek (white blood cell count).

*Hlásené s použitím bežných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti podľa Národného inštitútu pre výskum rakoviny (National Cancer Institute), verzia 4.0.

Hlásenie podozrení na 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 národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní sa hlásili jednotlivé hlásenia neúmyselného predávkovania Iclusigom. Jednorazové dávky 165 mg a odhadovaná dávka 540 mg u dvoch pacientov nevedli k žiadnym klinicky významným nežiaducim reakciám. Viacnásobné dávky 90 mg za deň počas 12 dní u pacientov viedli k pneumónii, systémovej zápalovej odpovedi, atriálnej fibrilácii a asymptomatickej, stredne závažnej perikardiálnej efúzii. Liečba bola prerušená, udalosti odozneli a podávanie Iclusigu sa obnovilo v dávke 45 mg jedenkrát denne. V prípade predávkovania Iclusigom sa má pacient sledovať a má sa mu podať vhodná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01XE24

Ponatinib je účinný inhibítor všetkých BCR-ABL so štrukturálnymi prvkami, vrátane trojitej väzby uhlík-uhlík, ktoré umožňujú vysokú väzbovú afinitu k prirodzeným BCR-ABL a mutantným formám kinázy ABL. Ponatinib inhibuje tyrozínkinázovú aktivitu ABL s hodnotou IC_{50} 0,4 nM a T315I mutantného ABL s hodnotou IC_{50} 2,0 nM. V bunkových testoch bol ponatinib schopný prekonať rezistenciu voči imatinibu, dasatinibu a nilotinibu, sprostredkovanú mutáciami kinázovej domény BCR-ABL. V predklinických štúdiách mutagenézy sa koncentrácia 40 nM stanovila ako koncentrácia ponatinibu dostatočná na > 50% inhibíciu životaschopnosti buniek exprimujúcich všetky testované mutanty BCR-ABL (vrátane T315I) a na potlačenie vzniku mutovaných klonov. V bunkových zrýchlených testoch mutagenézy sa nezistila žiadna mutácia BCR-ABL, ktorá by mohla vyvolať rezistenciu na 40 nM ponatinibu.

Ponatinib vyvolal znižovanie nádorov a predĺžil prežívanie u myší s nádormi, ktoré exprimujú prirodzený alebo T315I mutantný BCR-ABL.

Pri dávkach 30 mg alebo vyšších presiahnu minimálne plazmatické koncentrácie ponatinibu v rovnovážnom stave zvyčajne 21 ng/ml (40 nM). Pri dávkach 15 mg alebo vyšších sa u 32 z 34 pacientov (94 %) objavil \geq 50% pokles fosforylácie CRKL (CRK-like protein) v periférnych mononukleárných krvných bunkách, ktorý je biomarkerom inhibície BCR-ABL.

Ponatinib inhibuje aktivitu iných klinicky relevantných kináz s hodnotami IC_{50} menej ako 20 nM a vykazoval bunkovú aktivitu voči RET, FLT3 a KIT a členom skupín kináz FGFR, PDGFR a VEGFR.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť Iclusigu u pacientov s CML a Ph+ ALL, ktorí boli rezistentní alebo neznášanliví voči predchádzajúcej liečbe inhibítorom tyrozínkinázy (TKI), boli hodnotené v otvorenom, medzinárodnom, multicentrickom skúšaní s jedným ramenom. Všetkým pacientom bol podaný Iclusig v dávke 45 mg jedenkrát denne s možnosťou zníženia dávky a jej prerušenia, po ktorých nasledovalo opätovné nasadenie dávok a ich zvýšenie. Pacienti boli zaradení do jednej zo šiestich kohort na základe fázy ochorenia (CP-CML; AP-CML; alebo BP-CML/Ph+ ALL), rezistencie alebo neznášanlivosti (R/I) voči dasatinibu alebo nilotinibu a prítomnosti T315I mutácie. Skúšanie pokračuje.

Rezistencia v CP-CML bola definovaná ako neschopnosť dosiahnuť buď úplnú hematologickú odpoveď (do 3 mesiacov), malú cytogenetickú odpoveď (do 6 mesiacov) alebo veľkú cytogenetickú odpoveď (do 12 mesiacov) počas liečby dasatinibom alebo nilotinibom. Pacienti s CP-CML, u ktorých došlo k strate odpovede alebo sa u nich vyvinula mutácia kinázovej domény v neprítomnosti úplnej cytogenetickej odpovede alebo progresie do AP-CML alebo BP-CML kedykoľvek počas liečby

dasatinibom alebo nilotinibom, sa tiež považovali za rezistentných. Rezistencia v AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL bola definovaná ako neschopnosť dosiahnuť buď veľkú hematologickú odpoveď (AP-CML do 3 mesiacov, BP-CML/Ph+ ALL do 1 mesiaca), strata veľkej hematologickej odpovede (kedykoľvek) alebo vznik mutácie kinázovej domény v neprítomnosti veľkej hematologickej odpovede počas liečby dasatinibom alebo nilotinibom.

Neznášateľnosť bola definovaná ako ukončenie liečby dasatinibom alebo nilotinibom kvôli toxicite, napriek optimálnemu zvládnutiu v neprítomnosti úplnej cytogenetickej odpovede u pacientov s CP CML alebo veľkej hematologickej odpovede u pacientov s AP CML, BP CML alebo Ph+ ALL.

Primárnym ukazovateľom účinnosti v CP-CML bola veľká cytogenetická odpoveď (major cytogenetic response, MCyR), ktorá zahŕňala úplnú a čiastočnú cytogenetickú odpoveď (complete cytogenetic response, CCyR; partial cytogenetic response, PCyR). Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti v CP-CML boli úplná hematologická odpoveď (complete haematological response, CHR) a veľká molekulová odpoveď (major molecular response, MMR).

Primárnym ukazovateľom účinnosti v AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL bola veľká hematologická odpoveď (major haematological response, MaHR), definovaná buď ako úplná hematologická odpoveď (CHR) alebo žiadny dôkaz leukémie (no evidence of leukaemia, NEL). Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti v AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL boli MCyR a MMR.

Dodatočné sekundárne ukazovatele účinnosti u všetkých pacientov zahŕňali: potvrdená MCyR, čas do odpovede, dĺžka trvania odpovede, prežívanie bez progresie (progression free survival, PFS) a celkové prežívanie (overall survival, OS). Vykonali sa tiež post-hoc analýzy na vyhodnotenie vzťahu krátkodobjších výsledkov cytogenetickej (MCyR) a molekulovej (MMR) odpovede s dlhodobjšími výsledkami PFS a OS, udržania odpovede (MCyR a MMR) po znížení dávky a PFS a OS podľa stavu arteriálnych okluzívnych udalostí.

Do skúšania bolo zahrnutých 449 pacientov, z ktorých 444 vyhovelo analýze: 267 pacientov s CP-CML (R/I kohorta: n = 203, T315I kohorta: n = 64), 83 pacientov s AP-CML (R/I kohorta: n = 65, T315I kohorta: n = 18), 62 pacientov s BP-CML (R/I kohorta: n = 38, T315I kohorta: n = 24) a 32 pacientov s Ph+ ALL (R/I kohorta: n = 10, T315I kohorta: n = 22). Predchádzajúca MCyR alebo lepšia (MCyR, MMR alebo CMR) na dasatinib alebo nilotinib sa dosiahla len u 26 % pacientov s CP-CML a predchádzajúca MaHR alebo lepšia (MaHR, MCyR, MMR alebo CMR) sa dosiahla len u 21 % pacientov s AP-CML a 24 % pacientov s BP-CML/Ph+ ALL. Východiskové demografické charakteristiky sú opísané v tabuľke 6 nižšie.

Tabuľka 6 Demografia a charakteristiky ochorenia

Charakteristiky pacienta pri zaradení	Celková populácia hodnotenia bezpečnosti N = 449
Vek	
Medián, roky (rozsah)	59 (18 – 94)
Pohlavie, n (%)	
Muži	238 (53 %)
Rasa, n (%)	
Ázijská	59 (13 %)
Čierna/Afroamerická	25 (6 %)
Biela	352 (78 %)
Iná	13 (3 %)
Výkonnosť stav podľa ECOG, n (%)	
ECOG = 0 alebo 1	414 (92 %)
Anamnéza ochorenia	
Medián času od diagnózy do prvej dávky, roky (rozsah)	6,09 (0,33 – 28,47)
Rezistentní na predchádzajúcu liečbu TKI ^a *, n (%)	374 (88 %)
Predchádzajúca liečba TKI – počet režimov, n (%)	

1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	262 (58 %)
Mutácia BCR-ABL zistená pri zaradení, n (%) ^b	
Žiadna	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
^{a*} zo 427 pacientov hlásiacich predchádzajúcu liečbu TKI dasatinibom alebo nilotinibom	
^b U pacientov s jednou alebo viacerými mutáciami kinázovej domény BCR-ABL zistenými pri zaradení sa zistilo 37 jedinečných mutácií.	

Celkovo malo pri zaradení 55 % pacientov jednu alebo viac mutácií kinázovej domény BCR-ABL, pričom najčastejšími boli: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) a E359V (4 %). U 67 % pacientov s CP-CML v kohorte R/I sa pri zaradení do štúdie nezistili žiadne mutácie.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 7, tabuľke 8 a tabuľke 9.

Tabuľka 7 Účinnosť Iclusigu u rezistentných alebo neznášateľných pacientov s CML v chronickej fáze

	Celkovo (N = 267)	Rezistentní alebo neznášateľní	
		R/I kohorta (N = 203)	T315I kohorta (N = 64)
Cytogenetická odpoveď			
Veľká (MCyR) ^a % (95% IS)	55 % (49 – 62)	51 % (44 – 58)	70 % (58 – 81)
Úplná (CCyR) % (95% IS)	46 % (40 – 52)	40 % (33 – 47)	66 % (53 – 77)
Veľká molekulová odpoveď^b % (95% IS)	40 % (35 – 47)	35 % (28 – 42)	58 % (45 – 70)
^a Primárnym ukazovateľom pre kohortu CP-CML bola MCyR, ktorá je kombináciou úplnej (žiadne detekovateľné Ph+ bunky) a čiastočnej (1 % až 35 % Ph+ buniek) cytogenetickej odpovede.			
^b Meraná v periférnej krvi. Definovaná ako ≤ 0,1 % pomer transkriptov BCR-ABL ku ABL na medzinárodnej stupnici (MS) (t.j. ≤ 0,1 % BCR-ABL ^{MS} ; pacienti musia mať b2a2/b3a2 (p210) transkript), v periférnej krvi meraných kvantitatívnou polymerázovou reťazovou reakciou s reakciou s reverznou transkriptázou (quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction, qRT PCR). Dátum ukončenia zberu údajov databázy: 6. februára 2017.			

Pacienti s CP-CML, ktorí dostali menej predchádzajúcich TKI, dosiahli vyššie cytogenetické, hematologické a molekulové odpovede. Spomedzi pacientov s CP-CML dosiahlo MCyR počas liečby Iclusigom 75 % (12/16) pacientov v minulosti liečených jedným, 68 % (66/97) pacientov v minulosti liečených dvoma, 44 % (63/142) pacientov v minulosti liečených tromi a 58 % (7/12) pacientov v minulosti liečených štyrmi TKI.

Spomedzi pacientov s CP-CML bez žiadnych mutácií zistených pri zaradení do štúdie dosiahlo MCyR 49 % (66/136).

Pri každej mutácii BCR-ABL zistenej u viac ako jedného pacienta s CP-CML pri zaradení sa po liečbe Iclusigom dosiahla MCyR.

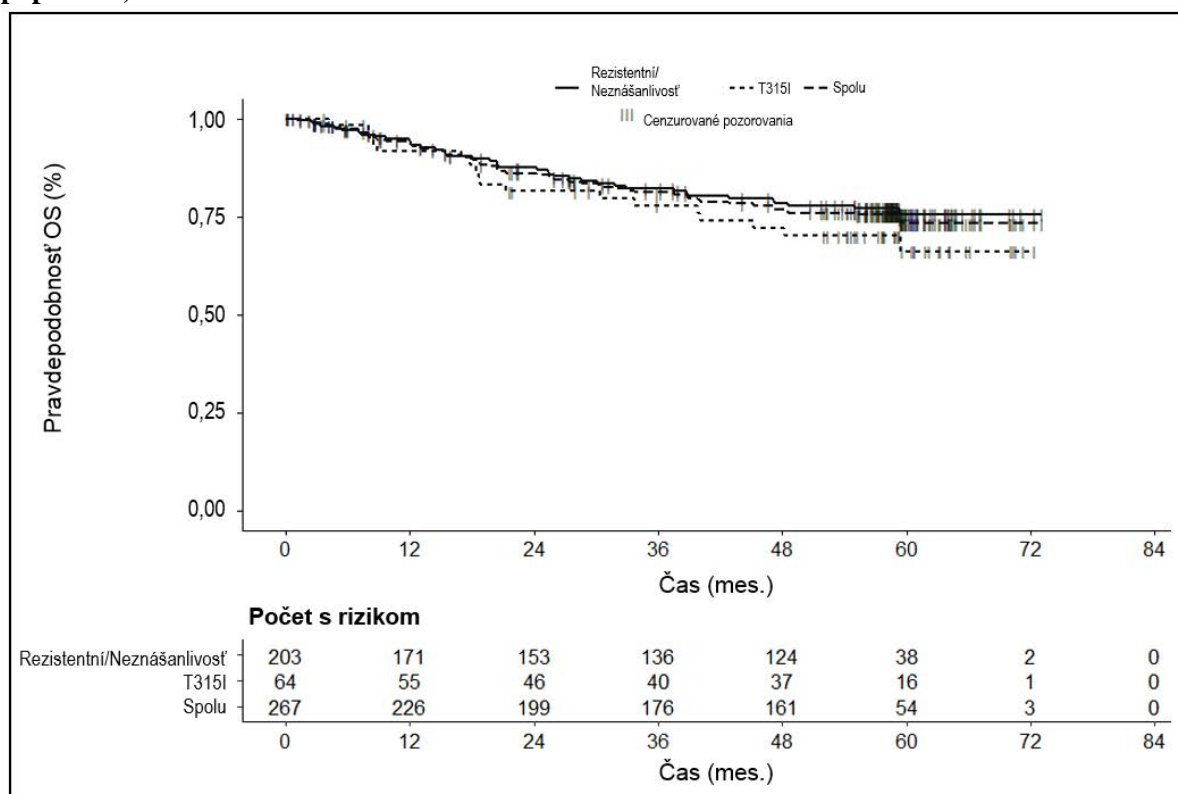
U pacientov s CP-CML, ktorí dosiahli MCyR, bol medián času do MCyR 2,8 mesiacov (rozsah: 1,6 až 11,3 mesiacov) a u pacientov, ktorí dosiahli MMR, bola medián času do MMR 5,5 mesiacov (rozsah: 1,8 až 55,5 mesiacov). V čase aktualizovaného hlásenia s minimálnym sledovaním 64 mesiacov pre

všetkých pokračujúcich pacientov sa medián dĺžky trvania MCyR a MMR ešte nedosiahol. Na základe Kaplanových-Meierových odhadov sa očakáva, že 82 % (95% IS: [74 % – 88 %]) pacientov s CP-CML (medián dĺžky trvania liečby: 32,2 mesiacov), ktorí dosiahli MCyR, si udrží túto odpoveď 48 mesiacov a 61 % (95% IS: [51 % – 70 %]) pacientov s CP-CML, ktorí dosiahli MMR, si udrží túto odpoveď 36 mesiacov. Pravdepodobnosť udržania MCyR a MMR u všetkých pacientov s CP-CML sa pri predĺžení analýzy na 5 rokov už ďalej nezmenila.

Pri minimálnom sledovaní 64 mesiacov došlo u 3,4 % (9/267) pacientov s CP-CML k premene ich ochorenia na AP-CML alebo BP-CML.

U pacientov s CP-CML celkovo (N = 267), ako aj u pacientov z CP-CML R/I kohorty A (N = 203) a pacientov z T315I kohorty B (N = 64) sa ešte nedosiahol medián OS. Pre celkovú skupinu ochorenia CP-CML sa pravdepodobnosť prežívania 2, 3, 4 a 5 rokov odhaduje na 86,0 %, 81,2 %, 76,9 % a 73,3 %, v uvedenom poradí, ako je zobrazené na obrázku 1.

Obrázok 1 - Kaplanove-Meierove odhady celkového prežívania v populácii s CP-CML (liečená populácia)



Pacienti s CP-CML, ktorí dosiahli odpoveď MCyR alebo MMR počas prvého roku liečby, mali štatisticky významne zlepšené PFS a OS v porovnaní s pacientmi, ktorí nedosiahli tieto ukazovatele liečby. MCyR v 3-mesačnom bode liečby výrazne a štatisticky významne korelovala s hodnotami PFS a OS ($p < 0,0001$ a $p = 0,0006$, v uvedenom poradí). Štatistický význam sa dosiahol v korelácii hodnôt PFS a OS s MCyR v 12-mesačnom bode liečby ($p < 0,0001$ a $p = 0,0012$, v uvedenom poradí).

Tabuľka 8 Účinnosť Iclusigu u rezistentných alebo neznášateľných pacientov s CML v pokročilej fáze

	Akcelerovaná fáza CML			Blastová fáza CML		
	Celkovo (N = 83)	Rezistentní alebo neznášateľní		Celkovo (N = 62)	Rezistentní alebo neznášateľní	
		R/I kohorta (N = 65)	T315I kohorta (N = 18)		R/I kohorta (N = 38)	T315I kohorta (N = 24)
Miera hematologickej odpovede						
Veľká ^a (MaHR) % (95% IS)	57 % (45 – 68)	57 % (44 – 69)	56 % (31 – 79)	31 % (20 – 44)	32 % (18 – 49)	29 % (13 – 51)
Úplná ^b (CHR) % (95% IS)	51 % (39 – 62)	49 % (37 – 62)	56 % (31 – 79)	21 % (12 – 33)	24 % (11 – 40)	17 % (5 – 37)
Veľká cytogenetická odpoveď^c % (95% IS)	39 % (28 – 50)	34 % (23 – 47)	56 % (31 – 79)	23 % (13 – 35)	18 % (8 – 34)	29 % (13 – 51)
^a Primárnym ukazovateľom pre kohorty AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL bola MaHR, ktorá je kombináciou úplnej hematologickej odpovede a žiadneho dôkazu leukémie. ^b CHR: WBC ≤ ULN v príslušnom laboratóriu, ANC ≥ 1 000/mm ³ , doštičky ≥ 100 000/mm ³ , žiadne blasty alebo promyelocyty v periférnej krvi, blasty v kostnej dreni ≤ 5 %, < 5 % myelocytov a metamyelocytov v periférnej krvi, bazofily < 5 % v periférnej krvi. Žiadna extramedulárna účasť (vrátane žiadnej hepatomegálie alebo splenomegálie). ^c MCyR je kombináciou úplnej (žiadne detekovateľné Ph+ bunky) a čiastočnej (1 % až 35 % Ph+ buniek) cytogenetickej odpovede. Dátum ukončenia zberu údajov databázy: 6. februára 2017						

Tabuľka 9 Účinnosť Iclusigu u rezistentných alebo neznášateľných pacientov s Ph+ ALL

	Celkovo (N = 32)	Rezistentní alebo neznášateľní	
		R/I kohorta (N = 10)	T315I kohorta (N = 22)
Miera hematologickej odpovede			
Veľká ^a (MaHR) % (95% IS)	41 % (24 – 59)	50 % (19 – 81)	36 % (17 – 59)
Úplná ^b (CHR) % (95% IS)	34 % (19 – 53)	40 % (12 – 74)	32 % (14 – 55)
Veľká cytogenetická odpoveď^c % (95% IS)	47 % (29 – 65)	60 % (26 – 88)	41 % (21 – 64)
^a Primárnym ukazovateľom pre kohorty AP-CML a BP-CML/Ph+ ALL bola MaHR, ktorá je kombináciou úplnej hematologickej odpovede a žiadneho dôkazu leukémie. ^b CHR: WBC ≤ ULN v príslušnom laboratóriu, ANC ≥ 1 000/mm ³ , doštičky ≥ 100 000/mm ³ , žiadne blasty alebo promyelocyty v periférnej krvi, blasty v kostnej dreni ≤ 5 %, < 5 % myelocytov a metamyelocytov v periférnej krvi, bazofily < 5 % v periférnej krvi. Žiadna extramedulárna účasť (vrátane žiadnej hepatomegálie alebo splenomegálie). ^c MCyR je kombináciou úplnej (žiadne detekovateľné Ph+ bunky) a čiastočnej (1 % až 35 % Ph+ buniek) cytogenetickej odpovede. Dátum ukončenia zberu údajov databázy: 6. februára 2017			

Medián času do MaHR u pacientov s AP-CML, BP-CML a Ph+ ALL bol 0,7 mesiaca (rozsah: 0,4 až 5,8 mesiacov), 1,0 mesiac (rozsah: 0,4 až 3,7 mesiacov) a 0,7 mesiaca (rozsah: 0,4 až 5,5 mesiacov), v uvedenom poradí. V čase aktualizovaného hlásenia s minimálnym sledovaním 64 mesiacov pre všetkých pokračujúcich pacientov bol medián dĺžky trvania MaHR pre pacientov s AP-CML (medián dĺžky trvania liečby: 19,4 mesiacov), BP-CML (medián dĺžky trvania liečby: 2,9 mesiacov) a Ph+ ALL (medián dĺžky trvania liečby: 2,7 mesiacov) odhadnutý na 12,9 mesiacov (rozsah: 1,2 až 68,4 mesiacov), 6,0 mesiacov (rozsah: 1,8 až 59,6 mesiacov) a 3,2 mesiacov (rozsah: 1,8 až 12,8 mesiacov), v uvedenom poradí.

U všetkých pacientov v rámci skúšania fázy 2 vzťah medzi intenzitou a bezpečnosťou dávky naznačoval, že pri rozsahu dávky vyššom ako 15 až 45 mg jedenkrát denne dochádza k významnému nárastu nežiaducich udalostí ≥ 3 . stupňa (zlyhávanie srdca, arteriálna trombóza, hypertenzia, trombocytopenia, pankreatitída, neutropénia, vyrážka, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, zvýšená hladina lipázy, myelosupresia, artralgia).

Z analýzy vzťahu medzi intenzitou a bezpečnosťou dávky v rámci skúšania fázy 2 vyplynulo, že po prispôbení v súvislosti s kovariátmi sa celková intenzita dávky významne spája so zvýšeným rizikom vaskulárnej oklúzie, s pomerom šancí (odds ratio, OR) približne 1,6 pre každé zvýšenie o 15 mg. Okrem toho, výsledky analýz logistickej regresie údajov od pacientov v rámci skúšania fázy 1 naznačujú vzťah medzi systémovou expozíciou (AUC) a výskytom arteriálnych trombotických udalostí. Očakáva sa, že zníženie dávky zmierni riziko vaskulárnych okluzívnych udalostí, analýza však naznačila, že môže existovať „prenosný“ účinok vyšších dávok, takže by mohlo trvať niekoľko mesiacov, kým by sa zníženie dávky odrazilo v zmiernení rizika. Ďalšie kovariáty, ktoré vykazujú štatisticky významné spojenie s výskytom vaskulárnych okluzívnych udalostí v tejto analýze, sú zdravotná anamnéza ischémie a vek.

Zníženie dávky u pacientov s CP-CML

V rámci skúšania fázy 2 bolo v nadväznosti na nežiaduce udalosti odporúčané zníženie dávky; okrem toho sa v októbri 2013 v tomto skúšaní zaviedli nové odporúčania na prospektívne zníženie dávky u všetkých pacientov s CP-CML pri absencii nežiaducich udalostí s cieľom zmierniť riziko vaskulárnych okluzívnych udalostí.

Pri minimálnom sledovaní 48 mesiacov a približne 2 roky po odporúčení prospektívneho zníženia dávky bolo stále 110 pokračujúcich pacientov s CP-CML. U väčšiny z týchto pokračujúcich pacientov (82/110 pacientov; 75 %) sa hlásilo užívanie 15 mg ako poslednej dávky, zatiaľ čo 24/110 pacientov (22 %) užívalo 30 mg a 4/110 (4 %) užívali 45 mg. V čase zahájenia ukončenia štúdie (minimálne sledovanie 64 mesiacov a viac ako 3 roky po odporúčení prospektívneho zníženia dávky) bolo 99 pacientov s CP-CML ešte stále liečených a 77 (78 %) z nich dostalo 15 mg ako ich poslednú dávku v štúdiu.

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 10 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

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

K dispozícii sú údaje zo skúšania fázy 2 týkajúce sa udržania odpovede (MCyR a MMR) u všetkých pacientov s CP-CML, ktorí podstúpili zníženie dávky z akéhokoľvek dôvodu. V tabuľke 11 sú uvedené tieto údaje pre pacientov, ktorí dosiahli MCyR a MMR pri 45 mg; podobné údaje sú k dispozícii pre pacientov, ktorí dosiahli MCyR a MMR pri 30 mg.

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

Tabuľka 11 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 %)	--	--
Akékoľvek 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 %)

Antileukemická aktivita Iclusigu sa hodnotila tiež v štúdií fázy 1 so stupňovaním dávky, ktorá zahŕňala 65 pacientov s CML a Ph+ ALL; štúdia je ukončená. Zo 43 pacientov s CP-CML, 31 pacientov s CP-CML dosiahlo MCyR s mediánom dĺžky trvania sledovania 55,5 mesiacov (rozsah: 1,7 až 91,4 mesiacov). V čase hlásenia bolo 25 pacientov s CP-CML v MCyR (medián dĺžky trvania MCyR nebol dosiahnutý).

Elektrofyziológia srdca

Potenciál Iclusigu predĺžiť QT interval sa hodnotil u 39 pacientov s leukémiou, ktorí dostávali 30 mg, 45 mg alebo 60 mg Iclusigu jedenkrát denne. Zaznamenali sa sériové EKG záznamy v troch opakovaníach na začiatku a v rovnovážnom stave, aby sa vyhodnotil účinok ponatinibu na QT interval. V štúdií sa nezistili žiadne klinicky významné zmeny priemernej hodnoty QTc intervalu (t.j. > 20 ms) v porovnaní s východiskovou hodnotou. Okrem toho, farmakokineticko-farmakodynamické modely nepreukazujú žiadny vzťah medzi expozíciou a účinkom. Odhadovaná priemerná zmena QTcF je -6,4 ms (horná hranica intervalu spoľahlivosti -0,9 ms) pri C_{max} v skupine s dávkou 60 mg.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Iclusigom u detí od narodenia do veku menej ako 1 rok v liečbe CML a Ph+ ALL. Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Iclusigom u pediatrických pacientov vo veku od 1 roku do veku menej ako 18 rokov v liečbe CML a Ph+ ALL (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne koncentrácie ponatinibu sa pozorujú približne 4 hodiny po perorálnom podaní. V rozmedzí klinicky relevantných dávok hodnotených u pacientov (15 mg až 60 mg) vykazoval ponatinib dávke úmerný nárast oboch hodnôt, C_{max} a AUC. Geometrický priemer (CV %) pre expozíciu C_{max} dosiahnutú v rovnovážnom stave pre ponatinib 45 mg denne bol 77 ng/ml (50 %) a pre expozíciu $AUC_{(0-\tau)}$ 1296 ng•h/ml (48 %). Po požití jedla buď s vysokým alebo nízkym obsahom tukov sa plazmatické expozície ponatinibu (C_{max} a AUC) nelíšili od tých, ktoré sa pozorovali v stave nalačno. Iclusig možno užiť s jedlom alebo bez jedla. Súbežné podávanie Iclusigu so silným inhibítorom sekrécie žalúdočnej kyseliny viedlo k miernemu zníženiu hodnoty C_{max} ponatinibu bez zníženia hodnoty $AUC_{0-\infty}$.

Distribúcia

Ponatinib sa vo vysokej miere viaže (> 99%) na plazmatické proteíny *in vitro*. Pomer krv/plazma pre ponatinib je 0,96. Ponatinib nie je vytesnený súbežným podávaním ibuprofenu, nifedipínu, propranololu, kyseliny salicylovej alebo warfarínu. Pri denných dávkach 45 mg je geometrický priemer (CV %) zdanlivého distribučného objemu v rovnovážnom stave 1 101 litrov (94 %), čo naznačuje, že ponatinib je v rozsiahlej miere distribuovaný v extravaskulárnom priestore. *In vitro* štúdie naznačili, že ponatinib buď nie je substrátom alebo je slabým substrátom P-gp a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP). Ponatinib nie je substrátom pre ľudské transportné polypeptidy organických aniónov OATP1B1, OATP1B3 a transportér organických kationov OCT-1.

Biotransformácia

Ponatinib sa metabolizuje esterázami a/alebo amidázami na neaktívnu karboxylovú kyselinu. Tiež je metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4 na N-demetylovaný metabolit, ktorý je 4-krát menej aktívny ako ponatinib. Karboxylová kyselina tvorí 58 % a N-demetylovaný metabolit 2 % cirkulujúcej hladiny ponatinibu.

Pri terapeutických koncentráciách v sére ponatinib nevyvolal inhibíciu OATP1B1 alebo OATP1B3, OCT1 alebo OCT2, transportérov organických aniónov OAT1 alebo OAT3 alebo efluxnej pumpy žľových solí (bile salt export pump, BSEP) *in vitro*. Preto nie je pravdepodobné, že v dôsledku inhibície substrátov týchto transportérov sprostredkovanej ponatinibom dôjde ku klinickým liekovým interakciám. *In vitro* štúdie ukazujú, že klinické liekové interakcie v dôsledku inhibície metabolizmu substrátov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A alebo CYP2D6 sprostredkovanej ponatinibom, nie sú pravdepodobné.

In vitro štúdia na ľudských hepatocytoch preukázala, že klinické liekové interakcie nie sú pravdepodobné ani v dôsledku indukcie metabolizmu substrátov CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A sprostredkovanej ponatinibom.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej a viacnásobných 45 mg dávok Iclusigu bol terminálny eliminačný polčas ponatinibu 22 hodín a podmienky rovnovážneho stavu sa zvyčajne dosiahnu do 1 týždňa nepretržitého dávkovania. Pri dávkovaní jedenkrát denne sa plazmatické expozície ponatinibu zvýšia približne 1,5-krát medzi prvou dávkou a podmienkami v rovnovážnom stave. Hoci sa plazmatické expozície ponatinibu pri nepretržitom dávkovaní zvýšili na hladiny rovnovážneho stavu, populačná farmakokinetická analýza predpokladá obmedzený nárast zdanlivého perorálneho klírensu ponatinibu počas prvých dvoch týždňov nepretržitého dávkovania, čo nie je považované za klinicky relevantné.

Ponatinib sa eliminuje prevažne stolicou. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky [¹⁴C]- značeného ponatinibu sa približne 87 % rádioaktívne značenej dávky vylúči stolicou a približne 5 % močom. Nezmenený ponatinib tvorí 24 % podanej dávky v stolici a < 1 % v moči, pričom zvyšok dávky predstavujú metabolity.

Porucha funkcie obličiek

Iclusig sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Hoci renálna exkrécia nie je hlavnou cestou eliminácie ponatinibu, nebol stanovený potenciál ovplyvnenia hepatálnej eliminácie v dôsledku stredne ťažkej alebo ťažkej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Pacientom s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravým dobrovoľníkom s normálnou funkciou pečene bola podaná jednorazová dávka 30 mg ponatinibu. Hodnota C_{max} ponatinibu bola porovnateľná u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a u zdravých dobrovoľníkov s normálnou funkciou pečene. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene boli hodnoty C_{max} a AUC_{0-∞} ponatinibu nižšie a plazmatický eliminačný polčas ponatinibu bol dlhší u pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene, nie však klinicky významne odlišné od hodnôt u zdravých dobrovoľníkov s normálnou funkciou pečene.

Údaje *in vitro* neukázali žiadny rozdiel vo väzbe na plazmatické proteíny vo vzorkách plazmy medzi zdravými osobami a osobami s poruchou funkcie pečene (miernou, stredne ťažkou a ťažkou). V porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi s normálnou funkciou pečene sa u pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene nepozorovali žiadne výrazné rozdiely vo farmakokinetike ponatinibu. Zníženie začiatkovej dávky Iclusigu u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebné (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri podávaní Iclusigu pacientom s poruchou funkcie pečene sa odporúča postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.4).

U pacientov s poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A, B a C) sa neskúmali dávky Iclusigu vyššie ako 30 mg.

Vnútorne faktory ovplyvňujúce farmakokinetiku ponatinibu

Nevykonal sa žiadne špecifické štúdie na posúdenie vplyvu pohlavia, veku, rasy a telesnej hmotnosti na farmakokinetiku ponatinibu. Z integrovanej populačnej farmakokinetickéj analýzy, ktorá sa vykonala vo vzťahu k ponatinibu, vyplýva, že vek môže byť prediktorom variability pre zdanlivý perorálny klírens ponatinibu (CL/F). Pohlavie, rasa a telesná hmotnosť neboli prediktormi pri objasňovaní interindividuálnej variability farmakokinetiky ponatinibu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Iclusig sa hodnotil vo farmakologických štúdiách bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity, fototoxicity a karcinogénneho potenciálu.

Ponatinib nevykazoval genotoxické vlastnosti, keď sa hodnotil v štandardných systémoch *in vitro* a *in vivo*.

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri hladinách expozície podobných klinickým hladinám expozície a s možným významom pre klinické použitie, sú opísané nižšie.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a opíc rodu *Cynomolgus* sa pozorovala deplécia lymfatických orgánov. Ukázalo sa, že účinky sú po ukončení liečby reverzibilné.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov sa zaznamenali hyper-/hypoplastické zmeny chondrocytov v rastovej platničke.

U potkanov boli po chronickom dávkovaní zistené zápalové zmeny sprevádzané zvýšenými hladinami neutrofilov, monocytov, eozinofilov a fibrinogénu v prepuciálnej a klitorisovej žľaze.

V štúdiách toxicity u opíc rodu *Cynomolgus* sa pozorovali kožné zmeny vo forme chrást, hyperkeratózy alebo erytému. V štúdiách toxicity u potkanov sa pozorovala suchá, šupinatá koža.

V štúdiu na potkanoch sa u zvierat liečených 5 a 10 mg/kg ponatinibu pozorovali difúzny edém rohovky s infiltráciou neutrofilných buniek a hyperplastické zmeny v epitele šošovky naznačujúce miernu fototoxickú reakciu.

U opíc rodu *Cynomolgus* sa zaznamenali systolické srdcové šelesty bez žiadnych makroskopických alebo mikroskopických súvisiacich javov u jednotlivých zvierat liečených 5 a 45 mg/kg ponatinibu v štúdiu toxicity po jednorazovej dávke a 1, 2,5 a 5 mg/kg v 4-týždňovej štúdiu toxicity po opakovanom podávaní. Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

U opíc rodu *Cynomolgus* sa v 4-týždňovej štúdiu toxicity po opakovanom podávaní pozorovala folikulárna atrofia štítnej žľazy, väčšinou sprevádzaná znížením hladín T3 a tendenciou k zvýšeným hladinám TSH.

V štúdiu toxicity po opakovanom podávaní u opíc rodu *Cynomolgus* sa zaznamenali mikroskopické nálezy vo vaječníkoch (zvýšená folikulárna atrezia) a semenníkoch (minimálna degenerácia zárodočných buniek) súvisiace s ponatinibom u zvierat liečených 5 mg/kg ponatinibu.

Pri dávkach 3, 10 a 30 mg/kg vyvolal ponatinib zvýšenie vylučovania moču a elektrolytov a spôsobil pokles vyprázdňovania žalúdka vo farmakologických štúdiách bezpečnosti na potkanoch.

U potkanov sa pri toxickom materinskom dávkovaní pozorovala embryonálno-fetálna toxicita vo forme postimplantačnej straty, zníženej telesnej hmotnosti plodu a viacerých zmien mäkkých tkanív a kostry. Viaceré zmeny mäkkých tkanív a kostí plodu sa tiež pozorovali pri netoxickom materinskom dávkovaní.

V štúdiu fertility u samcov a samíc potkanov boli pri hladinách dávok zodpovedajúcich ľudskej klinickej expozícii parametre fertility samíc znížené. U samíc potkanov sa hlásil dôkaz pre- a postimplantačnej straty embryí a preto môže mať ponatinib škodlivý účinok na ženskú fertilitu. Nevyskytli sa žiadne účinky na parametre fertility samcov. Klinický význam týchto zistení pre ľudskú fertilitu nie je známy.

U dospievajúcich potkanov sa pozorovala úmrtnosť súvisiaca so zápalovými účinkami u zvierat, ktoré boli liečené dávkou 3 mg/kg/deň a zníženie prírastkov telesnej hmotnosti pri dávkach 0,75, 1,5 a 3 mg/kg/deň počas fázy liečby pred odstavením a krátko po odstavení. Ponatinib nemal nepriaznivé účinky na dôležité vývinové parametre v štúdiu toxicity u dospievajúcich jedincov.

V dvojročnej štúdiu karcinogénneho potenciálu u samcov a samíc potkanov nevedlo perorálne podávanie ponatinibu v dávkach 0,05, 0,1 a 0,2 mg/kg/deň samcom a 0,2 a 0,4 mg/kg/deň samiciam k žiadnemu tumorogénnemu účinku. Dávka 0,8 mg/kg/deň podávaná samiciam viedla vo všeobecnosti k nižšej alebo rovnakej hladine plazmatickej expozície ako je expozícia u ľudí pri rozsahu dávok od 15 mg do 45 mg denne. Pri tejto dávke sa pozorovalo štatisticky významné zvýšenie výskytu karcinómu skvamóznych buniek klitorisovej žľazy. Klinický význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu
koloidný oxid kremičitý bezvodý
magnéziumstearát

Obal tablety

mastenec
makrogol 4000
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Fľaša obsahuje jednu zapečatenú nádobku s molekulárnym sitovým vysúšadlom. Nádobku uchovávajúte vo fľaši.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Iclusig 15 mg filmom obalené tablety

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s uzáverom so závitom obsahujúce 30, 60 alebo 180 filmom obalených tabliet spolu s jednou plastovou nádobkou s molekulárnym sitovým vysúšadlom.

Iclusig 30 mg filmom obalené tablety

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s uzáverom so závitom obsahujúce 30 filmom obalených tabliet spolu s jednou plastovou nádobkou s molekulárnym sitovým vysúšadlom.

Iclusig 45 mg filmom obalené tablety

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s uzáverom so závitom obsahujúce 30 alebo 90 filmom obalených tabliet spolu s jednou plastovou nádobkou s molekulárnym sitovým vysúšadlom.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Likvidácia

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Iclusig 15 mg filmom obalené tablety
EU/1/13/839/001
EU/1/13/839/002
EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg filmom obalené tablety
EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg filmom obalené tablety
EU/1/13/839/003
EU/1/13/839/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. júla 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. februára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Haupt Pharma - AMAREG GmbH
Donaustauer Strasse 378
93055 Regensburg
Nemecko

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom určiť optimálnu začiatočnú dávku Iclusigu a charakterizovať bezpečnosť a účinnosť Iclusigu v nadväznosti na zníženie dávky po dosiahnutí MCyR u pacientov s CP-CML má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať štúdiu o rozpätí dávky a predložiť jej výsledky.	August 2021

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA A ŠTÍTOK FLAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Iclusig 15 mg filmom obalené tablety
ponatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg ponatinibu (vo forme ponatinibiumchloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet
60 tabliet
180 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vonkajšia škatuľka:
Nepreháňajte nádobku s vysúšadlom, ktorá sa nachádza vo fľaši.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/839/001	60 filmom obalených tabliet
EU/1/13/839/002	180 filmom obalených tabliet
EU/1/13/839/005	30 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vonkajšia škatuľka:
Iclusig 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA A ŠTÍTOK FLAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Iclusig 30 mg filmom obalené tablety
ponatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg ponatinibu (vo forme ponatinibiumchloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vonkajšia škatuľka:

Nepreháľajte nádobku s vysúšadlom, ktorá sa nachádza vo fľaši.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/839/006 30 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vonkajšia škatuľka:
Iclusig 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA A ŠTÍTOK FLAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Iclusig 45 mg filmom obalené tablety
ponatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 45 mg ponatinibu (vo forme ponatinibiumchloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet
90 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vonkajšia škatuľka:
Neprehádzajte nádobku s vysúšadlom, ktorá sa nachádza vo fľaši.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/839/003 30 filmom obalených tabliet
EU/1/13/839/004 90 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vonkajšia škatuľka:
Iclusig 45 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Iclusig 15 mg filmom obalené tablety Iclusig 30 mg filmom obalené tablety Iclusig 45 mg filmom obalené tablety ponatinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Iclusig a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Iclusig
3. Ako užívať Iclusig
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Iclusig
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Iclusig a na čo sa používa

Iclusig sa **používa na liečbu** dospelých pacientov s nasledujúcimi typmi **leukémie**, pre ktorých už liečba inými liekmi nepredstavuje žiadny prínos, alebo majú určitý genetický rozdiel, známy ako mutácia T315I:

- chronická myelocytová leukémia (CML): rakovina krvi vyznačujúca sa príliš vysokým počtom neobvyklých bielych krviniek v krvi a kostnej dreni (kde sa tvoria krvinky);
- akútna lymfoblastová leukémia s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+ ALL): typ leukémie vyznačujúci sa príliš veľkým počtom nevyvinutých bielych krviniek v krvi a kostnej dreni zodpovednej za tvorbu krviniek. Pri tomto type leukémie sa zmení usporiadanie určitej časti DNA (genetického materiálu), v dôsledku čoho sa vytvorí neobvyklý chromozóm, tzv. chromozóm Philadelphia.

Iclusig patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory tyrozínkinázy. U pacientov s CML a Ph+ ALL zmeny v DNA spúšťajú signál, ktorý telu prikazuje tvoriť neobvyklé biele krvinky. Iclusig blokuje tento signál, čím zastavuje tvorbu týchto buniek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Iclusig

Neužívajte Iclusig

- ak ste **alergický** na ponatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Iclusig, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- máte poruchu pečene alebo podžalúdkovej žľazy alebo zníženú funkciu obličiek. Váš lekár môže podniknúť ďalšie preventívne opatrenia;
- ste požívali nadmerné množstvo alkoholu;
- ste v minulosti prekonali srdcový infarkt alebo cievnu mozgovú príhodu;
- ste mali v minulosti vo vašich cievach krvné zrazeniny;
- ste mali v minulosti stenózu obličkových tepien (zúženie krvných ciev vedúcich k jednej alebo oboj obličkám);
- máte problém so srdcom, vrátane zlyhávania srdca, nepravidelného tlkotu srdca a predĺženia QT intervalu;
- máte vysoký krvný tlak;
- máte alebo ste mali aneurizmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy;
- ste v minulosti mali problémy s krvácaním;
- ste niekedy mali alebo v súčasnosti by ste mohli mať infekciu zapríčinenú vírusom hepatitídy B. Je to z toho dôvodu, že Iclusig by mohol spôsobiť, že sa hepatitída B opäť aktivuje, čo môže byť v niektorých prípadoch smrteľné. Lekár bude pred začatím liečby pacientov pozorne sledovať na prejavy tejto infekcie.

Váš lekár vykoná:

- hodnotenie funkcie vášho srdca a stavu vašich tepien a žíl
- vyšetrenie celkového krvného obrazu
Ten sa bude opakovať každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov po začatí liečby. Potom sa toto vyšetrenie vykoná raz za mesiac alebo podľa nariadenia lekára.
- kontrolu bielkoviny v sére známej ako lipáza
Bielkovina v sére nazývaná lipáza sa bude kontrolovať každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov a potom v pravidelných intervaloch. Ak je hladina lipázy zvýšená, môže byť potrebné liečbu prerušiť alebo dávku znížiť.
- pečeňové testy
Vyšetrenie funkcie pečene sa vykoná v pravidelných intervaloch alebo podľa príkazu vášho lekára.

U pacientov liečených ponatinibom sa hlásila porucha mozgu nazývaná syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES). Príznaky môžu zahŕňať náhly výskyt ťažkej bolesti hlavy, zmätenosti, záchvatov a zmien videnia. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby ponatinibom vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, pretože to môže byť vážne.

Deti a dospievajúci

Nedávajte tento liek deťom mladším ako 18 rokov, pretože u detí nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Iné lieky a Iclusig

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce lieky môžu ovplyvniť, alebo môžu byť ovplyvnené Iclusigom:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** lieky na liečbu hubových infekcií;
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir:** lieky na liečbu infekcie HIV;
- **klaritromycín, telitromycín, troleandomycín:** lieky na liečbu bakteriálnych infekcií;
- **nefazodón:** liek na liečbu depresie;
- **ľubovník bodkovaný:** rastlinný prípravok na liečbu depresie;
- **karbamazepín:** liek na liečbu epilepsie, euforických (pocit veľkej radosti)/depresívnych stavov a určitých bolestivých stavov;
- **fenobarbital, fenytoín:** lieky na liečbu epilepsie;
- **rifabutín, rifampicín:** lieky na liečbu tuberkulózy alebo určitých iných infekcií;

- **digoxín:** liek na liečbu srdcovej slabosti;
- **dabigatran:** liek na predchádzanie tvorbe krvných zrazenín;
- **kolchicín:** liek na liečbu záchvatov dny;
- **pravastatín, rosuvastatín:** lieky na zníženie zvýšenej hladiny cholesterolu;
- **metotrexát:** liek na liečbu závažného zápalu kĺbov (reumatoidnej artritídy), rakoviny a kožnej choroby nazývanej psoriáza;
- **sulfasalazín:** liek na liečbu závažného zápalu čreva a závažného reumatického zápalu kĺbov.

Iclusig a jedlo a nápoje

Vyhňte sa výrobkom s obsahom grapefruitu, ako napríklad grapefruitovému džúsu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **Rady pre ženy a mužov týkajúce sa antikoncepcie**
Ženy v plodnom veku, ktoré sú liečené Iclusigom, musia predísť otehotneniu. **Mužom** liečeným Iclusigom sa odporúča počas liečby nesplodiť dieťa. Počas liečby sa musí používať účinná antikoncepcia.
 Iclusig počas tehotenstva užívajte **len** vtedy, **ak vám váš lekár povie, že je to úplne nevyhnutné**, keďže pre nenarodené dieťa existujú možné riziká.
- **Dojčenie**
 Počas liečby Iclusigom ukončíte dojčenie. Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri vedení vozidla a obsluhu strojov musíte byť obzvlášť opatrný, keďže sa u pacientov užívajúcich Iclusig môžu objaviť poruchy videnia, závraty, ospalosť a únava.

Iclusig obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Iclusig

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liečba Iclusigom má byť predpísaná lekárom so skúsenosťami v liečbe leukémie.

Iclusig je dostupný ako:

- 45 mg filmom obalená tableta pre účely odporúčanej dávky;
- 15 mg filmom obalená tableta a 30 mg filmom obalená tableta pre účely úpravy dávky.

Odporúčaná začiatočná dávka je jedna 45 mg filmom obalená tableta jedenkrát denne.

Váš lekár môže vašu dávku **znížiť** alebo vám odporučí užívanie Iclusigu dočasne prerušiť, ak:

- sa dosiahne primeraná odpoveď na liečbu
- je počet bielych krviniek nazývaných neutrofilý znížený;
- je počet krvných doštičiek znížený;
- sa objaví závažný vedľajší účinok neovplyvňujúci krv;

- sa objaví zápal pankreasu
- sú zvýšené hladiny proteínov ako lipáza alebo amyláza v sére
- sa u vás objavia problémy so srdcom alebo krvnými cievami;
- máte ochorenie pečene.

Užívanie Iclusigu sa môže obnoviť s rovnakou alebo zníženou dávkou, ak vedľajší účinok odznie alebo je pod kontrolou. Váš lekár môže v pravidelných intervaloch posúdiť vašu odpoveď na liečbu.

Spôsob podávania

Tablety prehĺtajte vcelku a zapite pohárom vody. Tabletu možno užiť s jedlom alebo bez jedla. Tablety nedrvtite ani nerozpúšťajte.

Neprehltnite nádobku s vysúšadlom, ktorá sa nachádza vo fľaši.

Trvanie liečby

Iclusig musíte užívať každý deň tak dlho, ako vám lekár predpíše. Toto je dlhodobá liečba.

Ak užijete viac Iclusigu ako máte

Ak sa tak stane, okamžite sa poraďte so svojím lekárom.

Ak zabudnete užiť Iclusig

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Nasledujúcu dávku užite vo zvyčajnom čase.

Ak prestanete užívať Iclusig

Neprestaňte užívať Iclusig bez povolenia vášho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

U pacientov vo veku 65 rokov a starších sú vedľajšie účinky pravdepodobnejšie.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z **nasledujúcich závažných** vedľajších účinkov, **okamžite sa obráťte na svojho lekára**.

Ak sú výsledky krvných testov neobvyklé, je potrebné okamžite kontaktovať lekára.

Závažné vedľajšie účinky (časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcia pľúc (môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním)
- zápal pankreasu. Ihneď informujte svojho lekára, ak sa objaví zápal pankreasu. Príznaky zahŕňajú silnú bolesť žalúdka a chrbta.
- horúčka, často s inými prejavmi infekcie spôsobenej zníženým počtom bielych krviniek
- srdcový infarkt (príznaky zahŕňajú: náhly pocit zrýchlenej srdcovej činnosti, bolesť v hrudníku, dýchavičnosť)
- zmeny krvných hladín:
 - znížený počet červených krviniek (príznaky zahŕňajú: slabosť, závraty, únava)

- znížený počet krvných doštičiek (príznaky zahŕňajú: zvýšená náchylnosť na krvácanie alebo tvorbu modrín)
- znížený počet bielych krviniek nazývaných neutrofilmi (príznaky zahŕňajú: zvýšená náchylnosť na infekciu)
- zvýšená hladina bielkoviny v sére nazývanej lipáza
- porucha srdcového rytmu, neobvyklý tep
- zlyhávanie srdca (príznaky zahŕňajú: slabosť, únava, opuch nôh)
- nepríjemný tlak, plnosť, zvieranie alebo bolesť v strede hrudníka (angína pectoris) a bolesť v hrudníku, ktorá nesúvisí so srdcom
- vysoký krvný tlak
- zúženie tepien v mozgu
- problémy s krvnými cievami srdcového svalu
- infekcia krvi
- opuchnutá alebo červená oblasť na koži, ktorá je na pocit horúca a citlivá (celulitída)
- dehydratácia (nedostatok tekutín v tele)
- ťažkosti s dýchaním
- tekutina v hrudníku (môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním)
- hnačka
- zrazenina krvi v hĺbkovej žile, náhla žilová obštrukcia, krvná zrazenina v krvnej cieve pľúc (príznaky zahŕňajú: návaly tepla, sčervenanie, sčervenanie tváre, ťažkosti s dýchaním)
- infarkt (príznaky zahŕňajú: ťažkosti s rozprávaním alebo pohybom, ospalosť, migréna, neobvyklé pocity)
- problémy s krvným obehom (príznaky zahŕňajú: bolesť nôh alebo ramien, pocit chladu na koncoch končatín)
- krvná zrazenina v hlavných tepnách vedúcich krv do hlavy alebo krku (krčná tepna)
- zápcha
- zníženie hladiny sodíka v krvi
- zvýšená náchylnosť na krvácanie alebo tvorbu modrín

Iné možné vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť s nasledovnou frekvenciou, sú:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcia horných dýchacích ciest (môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním)
- znížená chuť do jedla
- nespavosť
- bolesť hlavy, závraty
- kašeľ
- hnačka, vracanie, nevoľnosť
- zvýšené hladiny niektorých pečenejých enzýmov nazývaných:
 - alanínaminotransferáza
 - aspartátaminotransferáza
- vyrážka, suchá koža, svrbenie
- bolesť kostí, kĺbov, bolesť svalov, chrbta, ramien alebo nôh, svalové kŕče
- únava, hromadenie tekutiny v horných a/alebo dolných končatinách, horúčka, bolesť

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zápal vlasových folikulov, opuchnutá, červená oblasť na koži alebo pod kožou, ktorá je na pocit horúca a citlivá
- znížená činnosť štítnej žľazy
- zadržiavanie tekutín
- nízke hladiny vápnika, fosfátu alebo draslíka v krvi
- zvýšená hladina cukru alebo kyseliny močovej v krvi, vysoké hodnoty tuku v krvi (triglyceridy)
- strata telesnej hmotnosti
- malá cievna mozgová príhoda
- nervová porucha horných a/alebo dolných končatín (často spôsobuje znecitlivenie a bolesť rúk a chodidiel)
- otupenosť, migréna

- zvýšený alebo znížený zmysel hmatu alebo vnímania, nezvyčajný vnem ako pichanie, trpnutie a svrbenie
- rozmazané videnie, suché oči, infekcia oka, poruchy videnia
- opuch tkaniva na očnom viečku alebo okolo očí vyvolaný nadbytočnou tekutinou
- búšenie srdca
- bolesť v jednej alebo oboch nohách počas chôdze alebo cvičenia, ktorá ustúpi po niekoľkých minútach oddychu
- návaly tepla, sčervenanie
- krvácanie z nosa, ťažkosti vydávať hlasové zvuky, vysoký krvný tlak v cievach pľúc
- zvýšené hladiny pečeňových a pankreatických enzýmov v krvi:
 - amyláza
 - alkalická fosfatáza
 - gamaglutamyltransferáza
- pálenie záhy vyvolané refluxom (spätným vtekaním) žalúdočných štiav, zápal v ústach, opuch brucha alebo nepríjemný pocit alebo porucha trávenia, sucho v ústach
- krvácanie do žalúdka (príznaky zahŕňajú: bolesť brucha, vracanie krvi)
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi – žltej látky, ktorá vzniká rozkladom krvného farbiva (príznaky zahŕňajú: moč tmavej jantárovej farby)
- bolesť kostrovej sústavy alebo krku
- kožná vyrážka, olupovanie kože, neobvyklé zhrubnutie kože, sčervenanie, tvorba modrín, bolesť kože, zmeny sfarbenia kože, vypadávanie vlasov
- opuchy tkaniva tváre spôsobené nadbytočnou tekutinou
- nočné potenie, zvýšené potenie
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu
- zimnica, ochorenie podobné chrípke

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- metabolické poruchy spôsobené rozpadovými látkami odumierajúcich rakovinových buniek
- krvácanie do mozgu
- obštrukcia (upchatie) krvných ciev oka
- problémy so srdcom, bolesť na ľavej strane hrudníka, zlyhanie funkcie ľavej srdcovej komory
- zúženie krvných ciev, slabý obeh krvi, náhle zvýšenie krvného tlaku
- stenóza obličkových tepien (zúženie krvných ciev vedúcich k jednej alebo oboj obličkám)
- problémy s krvným obehom v slezine
- poškodenie pečene, žltacka (príznaky zahŕňajú: zožltnutie kože a očí)
- bolesť hlavy, zmätenosť, záchvaty a strata zraku, čo môžu byť príznaky poruchy mozgu známej ako syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES).

Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- opätovný výskyt (opätovná aktivácia) infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B, keď ste mali hepatitídu B v minulosti (infekcia pečene)
- problematické kožné vyrážky, vrátane pľuzgierov alebo olupovania kože a rozširovania sa po celom tele, spojené s únavou. Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky.
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhliny v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárniku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Iclusig

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku fľaše a škatulke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Fľaša obsahuje jednu zapečatenú plastovú nádobku obsahujúcu molekulárne sitové vysúšadlo. Nádobku uchovávajte vo fľaši. Nádobku s vysúšadlom neprehltnite.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Iclusig obsahuje

- Liečivo je ponatinib.
Každá 15 mg filmom obalená tableta obsahuje 15 mg ponatinibu (vo forme ponatinibiumchloridu).
Každá 30 mg filmom obalená tableta obsahuje 30 mg ponatinibu (vo forme ponatinibiumchloridu).
Každá 45 mg filmom obalená tableta obsahuje 45 mg ponatinibu (vo forme ponatinibiumchloridu).
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, oxid kremičitý (koloidný bezvodý), magnéziumstearát, mastenec, makrogol 4000, polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171). Pozri časť 2 „Iclusig obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Iclusig a obsah balenia

Iclusig filmom obalené tablety sú biele, okrúhle a zaoblené na hornej a spodnej strane.
Iclusig 15 mg filmom obalené tablety majú priemer približne 6 mm s „A5“ na jednej strane.
Iclusig 30 mg filmom obalené tablety majú priemer približne 8 mm s „C7“ na jednej strane.
Iclusig 45 mg filmom obalené tablety majú priemer približne 9 mm s „AP4“ na jednej strane.

Iclusig je dostupný v plastových fľašiach, pričom každá obsahuje jednu nádobku s molekulárnym sitovým vysúšadlom. Fľaše sú balené v kartónovej škatulke.

Fľaše Iclusigu 15 mg obsahujú buď 30, 60 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Fľaše Iclusigu 30 mg obsahujú 30 filmom obalených tabliet.

Fľaše Iclusigu 45 mg obsahujú buď 30 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuwelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

Výrobca

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Str. 378
93055 Regensburg
Nemecko

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.