

**DODATAK I**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

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

## 1. NAZIV LIJEKA

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 40 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

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

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Iclusig je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s:

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

### 4.2 Doziranje i način primjene

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

Prije početka liječenja ponatinibom, mora se ocijeniti kardiovaskularno stanje bolesnika, a kardiovaskularni čimbenici rizika moraju se aktivno zbrinuti. Tijekom liječenja ponatinibom mora se nastaviti pratiti kardiovaskularno stanje i optimizirati liječenje.

### Doziranje

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

### Prilagodbe ili izmjene doze

Pri pojavi toksičnosti uzrokovane lijekom potrebno je razmotriti promjenu doze. Za dozu od 30 mg ili 15 mg jednom dnevno dostupne su filmom obložene tablete od 15 mg.

### *Mijelosupresija*

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

**Tablica 1 Prilagodbe doze za mijelosupresiju**

$ABN^* < 1,0 \times 10^9/l$ ili $trombociti < 50 \times 10^9/l$	Prva pojava: <ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite primjenu lijeka Iclusig i nastavite s početnom dozom od 45 mg nakon oporavka <math>ABN \geq 1,5 \times 10^9/l</math> te trombocita <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li> </ul>
	Druga pojava: <ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite primjenu lijeka Iclusig i nastavite s dozom od 30 mg nakon oporavka <math>ABN \geq 1,5 \times 10^9/l</math> te trombocita <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li> </ul>
	Treća pojava: <ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite primjenu lijeka Iclusig i nastavite s dozom od 15 mg nakon oporavka <math>ABN \geq 1,5 \times 10^9/l</math> te trombocita <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li> </ul>
*ABN = apsolutni broj neutrofila	

### *Nehematološke nuspojave*

Ako dođe do razvoja teških nehematoloških nuspojava, liječenje treba prekinuti. Nakon povlačenja ili smanjenja težine štetnog događaja, liječenje lijekom Iclusig treba nastaviti pri istoj ili smanjenoj dozi u skladu s početnim stupnjem nuspojave.

### *Vaskularna okluzija*

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

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

### *Pankreatitis*

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

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

Asimptomatski pankreatitis stupnja 2 i/ili povišenje lipaza/amilaza	Nastavite s lijekom Iclusig pri istoj dozi
Samo asimptomatsko povišenje lipaza/amilaza stupnja 3 ili 4 ( $> 2,0 \times IGGN^*$ )	Pojava uz 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Obustaviti terapiju lijekom Iclusig i nastaviti s dozom od 30 mg nakon oporavka na <math>\leq</math> stupanj 1 (<math>&lt; 1,5 \times IGGN</math>)</li> </ul>
	Ponovna pojava uz 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Obustaviti terapiju lijekom Iclusig i nastaviti s dozom od 15 mg nakon oporavka na <math>\leq</math> stupanj 1 (<math>&lt; 1,5 \times IGGN</math>).</li> </ul>
	Ponovna pojava uz 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Razmotrite prekid liječenja Iclusigom</li> </ul>
Pankreatitis 3. stupnja	Pojava uz 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>Obustavite terapiju lijekom Iclusig i nastavite s 30 mg nakon oporavka na <math>&lt;</math> stupanj 2</li> </ul>

	Ponovna pojava uz 30 mg: • Obustavite terapiju lijekom Iclusig i nastavite s 15 mg nakon oporavka na < stupanj 2 Ponovna pojava uz 15 mg: • Razmotrite prekid liječenja Iclusigom
Pankreatitis 4. stupnja	Prekid liječenja lijekom Iclusig
*IGGN = gornja granica normalnih vrijednosti ustanove	

Kod bolesnika kod kojih dođe do povlačenja nuspojava može se razmotriti povećanje doze na početnu dozu 45 mg jednom dnevno ako je to klinički opravdano.

#### *Stariji bolesnici*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Iclusig nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. S obzirom da je eliminacija putem jetre glavni put izlučivanja lijeka Iclusig, umjereno ili teško oštećenje jetre može uzrokovati povećane koncentracije lijeka u plazmi. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig bolesnicima s različitim stupnjevima oštećenja jetre (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Način primjene

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Važne nuspojave

##### *Mijelosupresija*

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

##### *Vaskularna okluzija*

U bolesnika liječenih Iclusigom javile su se arterijske i venske tromboze i okluzije, uključujući i infarkt miokarda sa smrtnom posljedicom, moždani udar, stenozu velikih arterija u mozgu, teško periferno vaskularno oboljenje, te potrebu za hitnim postupkom revaskularizacije. Ti su se štetni

dogadjaji javili u bolesnika sa i bez kardiovaskularnih čimbenika rizika, uključujući bolesnike u dobi od 50 godina ili mlađe. Štetni događaji vaskularne okluzije bivali su češći s porastom godina i u bolesnika s prethodnom anamnezom ishemijske, hipertenzije, dijabetesa, ili hiperlipidemije.

Iclusig se ne smije koristiti u bolesnika s anamnezom infarkta miokarda ili moždanog udara, osim ako potencijalna korist ne nadjačava potencijalni rizik (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Prije početka liječenja ponatibom, mora se ocijeniti kardiovaskularno stanje bolesnika, a kardiovaskularni čimbenici rizika moraju se aktivno zbrinuti. Tijekom liječenja ponatinibom kardiovaskularno stanje se mora nastaviti pratiti i optimizirati liječenje.

Mora se provoditi praćenje na prisutnost tromboembolije i vaskularne okluzije, a u slučaju vaskularne okluzije liječenje Iclusigom se mora odmah prekinuti. Odluka za ponovno uvođenje terapije Iclusigom mora biti vođena razmatranjem omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Hipertenzija može doprinijeti riziku za arterijski trombotski događaj. Tijekom liječenja Iclusigom mora se pratiti i liječiti porast krvnog tlaka, a hipertenzija se mora liječenjem dovesti do normalnog. Liječenje Iclusigom se mora privremeno prekinuti ako se hipertenzija ne kontrolira lijekovima (vidjeti dio 4.2).

#### *Pankreatitis i serumska lipaza*

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

#### *Abnormalna jetrena funkcija*

Iclusig može uzrokovati porast u vrijednosti ALT-a, AST-a, bilirubina i alkalne fosfataze. Potrebne su kontrole jetrene funkcije povremeno ili kada je klinički indicirano.

#### Interakcije lijekova

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

#### Povišeni želučani pH

Potreban je oprez s istodobnom primjenom Iclusiga i lijekova koji povisuju želučani pH (poput inhibitora protonske pumpe, blokatora H<sub>2</sub> ili antacida) jer mogu smanjiti topljivost, a potom i bioraspoloživost ponatiniba.

#### Produljenje QT intervala

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

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig bolesnicima s različitim stupnjevima oštećenja jetre (vidjeti dio 4.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### Laktoza

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

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

##### Tvari koje mogu povećati serumske koncentracije ponatiniba

###### *Inhibitori CYP3A*

Ponatinib se metabolizira putem CYP3A4.

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

Treba biti oprezan s istovremenom uporabom lijeka Iclusig i umjerenih ili jakih inhibitora CYP3A kao što su atazanavir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol i sok grejpfruta.

##### Tvari koje mogu smanjiti serumske koncentracije ponatiniba

###### *Induktori CYP3A*

Učinak induktora CYP3A na farmakokinetiku ponatiniba nije proučavan. Na temelju uloge CYP3A u metabolizmu ponatiniba očekuje se da će jaki induktori smanjiti sistemske izloženosti ponatiniba; točan razmjer smanjenja izloženosti nije poznat. Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni Iclusiga i jakih induktora CYP3A poput karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, rifabutina, rifampicina i gospine trave.

###### *Povišeni želučani pH*

Topljivost ponatiniba u vodi ovisi o pH uz slabiju topljivost pri većem pH. Lijekovi koji povisuju želučani pH (poput inhibitora protonske pumpe, blokatora H<sub>2</sub> ili antacida) mogu smanjiti topljivost ponatiniba i naknadno reducirati njegovu bioraspoloživost. Međutim, nisu provedena nikakva klinička ispitivanja.

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

###### *Supstrati transportera*

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

###### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

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

Ženama reproduktivne dobi koje se liječe lijekom Iclusig treba savjetovati da ne zatrudne, a muškarcima koji se liječe lijekom Iclusiga također treba savjetovati da ne začnu dijete tijekom liječenja. Za vrijeme liječenja potrebno je koristiti učinkovite metode kontracepcije.

##### Trudnoća

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

### Dojenje

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

### Plodnost

Učinak lijeka Iclusig na plodnost muškaraca i žena nije poznat.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

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

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave navedene u ovom poglavlju opisane su u otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 449 bolesnika s KML i Ph+ ALL rezistentnih ili intolerantnih na prethodno liječenje TKI uključujući i bolesnike s mutacijom BCR-ABL T3151. Svi bolesnici primali su 45 mg lijeka Iclusig jednom dnevno. Prilagodbe doze na 30 mg jednom dnevno ili 15 mg jednom dnevno bile su dozvoljene u slučaju toksičnosti. U vrijeme analize podataka medijan trajanja liječenja, bio je 281 dan za bolesnike u kroničnoj fazi (CP-KML), 286 dana za bolesnike u ubrzanom fazi (AP-KML) i 86 dana za bolesnike u blastičnoj fazi (BP-KML) /Ph+ ALL. Medijan intenziteta doze iznosio je 37 mg ili 83% od očekivane doze od 45 mg.

Najčešće ozbiljne nuspojave (>1%) (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) bile su pankreatitis (5,1%), bol u trbuhu (3,6%), pireksija (3,3%), anemija (2,9%), febrilna neutropenija (2,9%), smanjenje broja trombocita (2,9%), infarkt miokarda (2,9%), proljev (1,6%), porast lipaze (1,3%), smanjenje broja neutrofila (1,3%) i pancitopenija (1,3%). Ukupno gledano najčešće nuspojave (≥20%) bile su pad broja trombocita, osip, suha koža i bol u trbuhu. Udjeli nuspojava povezanih s liječenjem koje su rezultirale u prekidu liječenja iznosili su 10% u CP-KML, a 7% u AP-KML te 3% u BP-KML/Ph+ALL.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene kod svih KML i Ph+ ALL bolesnika prikazane su u tablici 3. Kategorije učestalosti su vrlo često (≥ 1/10), često (≥1/100 i < 1/10) i manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznati (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 3 Nuspojave uočene u KML i Ph+ ALL bolesnika – učestalost prijavljena prema incidenciji događaja izazvanih liječenjem**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojave</b>
Infekcije i infestacije	Često	pneumonija, sepsa, infekcije gornjeg dišnog sustava, folikulitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	anemija, smanjenje broja trombocita, smanjenje broja neutrofila
	Često	pancitopenija, febrilna neutropenija, smanjen broj leukocita
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	smanjen apetit
	Često	dehidracija, retencija tekućine, hipokalcijemija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipofosfatemija, hipertrigliceridemija, hipokalijemija, pad tjelesne težine
	Manje često	sindrom lize tumora

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Psihijatrijski poremećaji	Često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja
	Često	cerebrovaskularni incident, periferna neuropatija, letargija, vrtoglavica migrena, hiperesteziya, hipoesteziya, paresteziya
	Manje često	moždani infarkt, stenoza cerebralne arterije
Poremećaji oka	Često	zamućeni vid, suhe oči
Srčani poremećaji	Manje često	tromboza vena mrežnice, okluzija vena mrežnice, smetnje vida, edem očnog kapka
	Često	zatajenje srca, infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, koronarna bolest, angina pectoris, efuzija perikarda, fibrilacija atriya, smanjena ejakcijska frakcija
	Manje često	ishemija miokarda, akutni koronarni sindrom, srčana nelagoda, ishemična kardiomiopatija, Prinzmetal Angina, disfunkcija lijeve klijetke, undulacija atriya
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	hipertenzija
	Često	periferna okluzivna arterijska bolest, periferna ishemija, intermitentna klaudikacija, duboka venska tromboza, navale vrućine, crvenilo uz osjećaj vrućine
	Manje često	periferna arterijska stenoza, slaba periferna cirkulacija, infarkt slezene, venska embolija, venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Vrlo često	dispneja, kašalj
	Često	plućna embolija, pleuralni izljev, epistaksa, disfonija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	bolovi u trbuhu, proljev, povraćanje, konstipacija, mučnina, povišena lipaza
	Često	pankreatitis, povišena amilaza u krvi, gastroezofagealna refluksna bolest, stomatitis, dispepsija, distenzija abdomena, nelagoda u trbuhu, suha usta
	Manje često	krvarenje u želucu
Poremećaji jetre i žući	Vrlo često	povećana alanin aminotransferaza
	Često	povišen bilirubin u krvi, povišena aspartat aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamyl transferaza
	Manje često	hepatoksičnost, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	osip, suha koža
	Često	pruritički osip, ekfolijativni osip, eritem, alopecija, pruritus, ekfolijacija kože, noćno znojenje, hiperhidroza, petehije, ekhimoze, bolna koža, periorbitalni edemi
	Manje često	ekfolijativni dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Vrlo često	bol u kostima, artralgiya, mijalgija, bol u udovima, bol u leđima
	Često	muskuloskeletalna bol, bol u vratu, muskuloskeletalna bol u prsima, spazmi mišića
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	erektilna disfunkcija

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	umor, astenija, periferni edemi, vrućica
	Često	zimica, bolest nalik influenci, nekardijalna bol u prsima, bol, masa, edem lica

#### Opis odabranih nuspojava

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

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

##### *Mijelosupresija*

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

Prekid terapije zbog mijelosupresije nisu bili česti (trombocitopenija 3,6%, neutropenija i anemija <1% svaka).

**Tablica 4 Incidencija klinički značajnih laboratorijskih abnormalnosti stupnja  $\frac{3}{4}$ \* u  $\geq 2\%$  bolesnika u bilo kojoj skupini bolesti**

Laboratorijski test	Svi bolesnici (N=449) (%)	CP-KML (N=270) (%)	AP-KML (N=85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N=94) (%)
<b><i>Hematologija</i></b>				
Trombocitopenija (snižen broj trombocita)	39	34	47	45
Neutropenija (smanjeni ABN)	33	23	47	52
Leukopenija (snižen broj Lkc)	25	12	33	53
Anemija (snižen hemoglobin)	20	9	26	48
Limfopenija	15	9	24	28
<b><i>Biokemija</i></b>				
Povišena lipaza	10	11	9	5
Smanjen fosfor	7	6	8	9
Povećana glukoza	5	6	7	0
Povećana ALT	8	6	8	12
Snižen natrij	4	4	6	2
Povećana AST	3	3	2	3
Povećan kalij	2	2	1	3
Povećana alkalna fosfataza	2	1	1	4
Bilirubin	1	<1	4	1
Snižen kalij	2	<1	4	2
Snižena amilaza	<1	0	0	2
ALT=alanin aminotransferaza, ABN=apsolutni broj neutrofila, AST=aspartat aminotransferaza, Hgb=hemoglobin, Lkc= leukociti. *prema Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave Nacionalnog instituta za karcinome, verzija 4.0.				

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## 4.9 Predoziranje

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastična tvar, inhibitor protein kinaze, ATK oznaka: L01XE24

Ponatinib je snažni opći BCR-ABL inhibitor. Zahvaljujući strukturi koja uključuje i trostruku vezu između atoma ugljika ponatinib ima visoki afinitet vezivanja za divlji tip BCR-ABL i mutirane ABL kinaze. Ponatinib inhibira aktivnost tirozin kinaze ABL I T315I mutanta ABL s vrijednostima  $IC_{50}$  od 0,4 odnosno 2,0 nM. U kulturama stanica ponatinib je nadvladao rezistenciju na imatinib, dasatinib i nilotinib posredovanu mutacijama u domeni BCR-ABL kinaze. U pretkliničkim ispitivanjima mutagenosti, 40 nM je određeno kao koncentracija ponatiniba koja je dovoljna za inhibiciju više od 50% vijabilnosti stanica koje eksprimiraju sve testirane mutacije BCR-ABL (uključujući T315I) i potiskivanje nadiranja mutantskih klonova. U ubrzanom testu mutagenosti provedenom na stanicama nisu uočene BCR-ABL mutacije koje bi prouzročile rezistenciju na 40 nM ponatiniba. Ponatinib je izazvao smanjenje tumora i produljeno preživljavanje miševa s T315I BCR-ABL mutacijom ili bez nje. Pri dozama od 30 mg ili većim u stanju dinamičke ravnoteže koncentracija ponatiniba obično prelazi 21 ng/ml (40 nM). Pri dozama od 15 mg ili većim, 32 od 34 bolesnika (94%) pokazala su redukciju od  $\geq 50\%$  fosforilacije CRKL, biomarkera za inhibiciju BCR-ABL u mononuklearnim stanicama periferne krvi. Ponatinib inhibira aktivnost drugih klinički značajnih kinaza s vrijednostima  $IC_{50}$  ispod 20 nM i dokazano smanjuje aktivnost RET, FLT3 i KIT te članova obitelji kinaza FGFR, PDGFR i VEGFR.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

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

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

KML/Ph+ALL do 1 mjesec), ili kao gubitak glavnog hematološkog odgovora (bilo kada) ili razvoj mutacija u domeni BCR-ABL kinaze u odsutnosti glavnog hematološkog odgovora za vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom.

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

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

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

Za sve bolesnike dodatni sekundarni ishod djelotvornosti uključivao je: potvrđeni MCyR, vrijeme do odgovora, trajanje odgovora, preživljenje bez napredovanja i ukupno preživljavanje.

Ispitivanje je uključivalo 449 bolesnika od kojih su 444 bili podobni za analizu: 267 bolesnika u kroničnoj fazi KML (R/I kohorta: n=203, T315I kohorta: N=64) 83 bolesnika u ubrzanj fazi KML (R/I kohorta: n=65, T315I kohorta: n=18), 62 u blastičnoj fazi KML (R/I kohorta: n=38, T315I kohorta: n=24), i 32 bolesnika s Ph+ ALL (R/I kohorta: n=10, T315I kohorta: n=22). Prethodni MCyR ili bolji (MCyR, MMR ili CMR) odgovor na dasatinib ili nilotinib postignut je samo u 26% bolesnika u kroničnoj fazi KML, a prethodni MaHR ili bolji (MaHR, MCyR, MMR ili CMR) postignut je samo u 21% odnosno u 24% bolesnika u ubrzanj fazi KML odnosno blastičnoj fazi KML/Ph+ ALL. U vrijeme analize, pacijenti su bili praćeni tijekom najmanje šest mjeseci (medijan praćenja: 10 mjeseci). Početne demografske karakteristike opisane su u Tablici 5 u nastavku.

**Tablica 5 Demografske karakteristike te karakteristike bolesti**

Karakteristike bolesnika kod ulaska u ispitivanje	Ukupna populacija u ispitivanju sigurnosti N=449
<b>Dob</b>	
Medijan, godine (raspon)	59 (18 - 94)
<b>Spol, n(%)</b>	
Muškarci	238 (53%)
<b>Rasa, n(%)</b>	
Azijati	59 (13%)
Crci/Afroamerikanci	25 (6%)
Bijelci	352 (78%)
Drugi	13 (3%)
<b>ECOG status , n (%)</b>	
ECOG=0 ili 1	414 (92%)
<b>Povijest bolesti</b>	
Medijan od postavljanja dijagnoze do prve doze, godine (raspon)	6,09 (0,33 - 28,47)
Rezistentni na prethodnu TKI terapiju*, n(%)	374 (88%)
Prethodna TKI terapija– broj režima, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
<b>BCR-ABL mutacija otkrivena pri ulasku u ispitivanje, n (%)</b>	
Nema	198 (44%)
1	192 (43%)

$\geq 2$	54 (12%)
* od 427 bolesnika koji su prijavili prethodnu TKI terapiju dasatinibom ili nilotinibom	

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

U vrijeme analize medijan liječenja lijekom Iclusig iznosio je 281 dan u bolesnika s kroničnom fazom KML, 286 dana u bolesnika u ubrzanoj fazi KML, 89 dana u bolesnika s blastičnom krizom KML i 81 dan u bolesnika s Ph+ ALL. Rezultati djelotvornosti sažeti su u tablici 6, tablici 7 i tablici 8.

**Tablica 6 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su rezistentni ili intolerantni**

	Ukupno (N=267)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=203)	T315I kohorta (N=64)
<b>Citogenetički odgovor</b>			
Značajni (MCyR) <sup>a</sup> % (95% CI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Kompletni (CCyR) % (95% CI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
<b>Značajni molekularni odgovor<sup>b</sup> %</b> (95% CI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
<sup>a</sup> Primarni ishod za kohorte u kroničnoj fazi KML bio je MCyR, koji kombinira i kompletne (stanice Ph+ ne mogu se uočiti) i parcijalne (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetičke odgovore.			
<sup>b</sup> Mjereno u perifernoj krvi. Definiran kao omjer $\leq 0,1\%$ BCR-ABL na ABL prijepise na međunarodnoj ljestvici (IS) (primjerice, $\leq 0,1\%$ BCR-ABL <sup>IS</sup> ; bolesnici moraju imati prijepis b2a2/b3a2 (p210)), u perifernoj krvi mjereno kvantitativno pomoću reakcije lančane polimeraze (qRT PCR).			

Bolesnici u kroničnoj fazi KML koji su prethodno primali manje TKI terapija postigli su bolji citogenetičke, hematološke i molekularne odgovore. Od bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su prethodno liječeni s jednim, dva ili tri TKI, 81% (13/16), 61% (65/105) odnosno s 46% (66/143) postigli su MCyR dok su se liječili lijekom Iclusig.

Od ukupnog broja bolesnika u kroničnoj fazi KML bez mutacija prilikom uključivanja, 46% (63/136) postiglo je MCyR.

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

Za bolesnike u kroničnoj fazi KML koji su postigli MCyR medijan vremena do postizanja MCyR iznosio je 84 dana (raspon: 49 do 334 dana), a u bolesnika koji su postigli MMR medijan vremena do postizanja MMR iznosio je 167 dana (raspon: 55 do 421 dana). U vrijeme izvještavanja medijan trajanja MCyR i MMR još nije dosegnut. Temeljem Kaplan-Meierovih analiza predviđa se da će 91% (95% CI: [85%–95%]) bolesnika u kroničnoj fazi KML (medijan trajanja liječenja: 421 dana) koji su postigli MCyR i 81% (95% CI: [70%- 88%]) bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su postigli MMR održati postignuti odgovor nakon 12 mjeseci.

**Tablica 7 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika u uznapređevaloj fazi KML koji su rezistentni ili ne podnose lijek**

	Ubrzana faza KML			Blastična faza KML		
	Ukupno (N=83)	Rezistentan ili intolerantan		Ukupno (N=62)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=65)	T315I kohorta (N=18)		R/I kohorta (N=38)	T315I kohorta (N=24)
<b>Stopa hematološkog odgovora</b>						
Značajan <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26 - 74)	31% (20 – 44)	32% (18 – 49)	29% (13 – 51)
Kompletni <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
<b>Značajan citogenetički odgovor<sup>c</sup></b> % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<sup>a</sup> Primarni ishod za kohorte u KML-akutna faza i KML-blastična faza/Ph+ ALL bio je MaHR što kombinira kompletni hematološki odgovori i bez dokaza leukemije. <sup>b</sup> CHR: Leukociti ≤ GGN ustanove, ABN ≥1000/mm <sup>3</sup> , trombociti ≥100,000/mm <sup>3</sup> , bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasta u koštanoj srži ≤5%, <5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofila <5% u perifernoj krvi bez zahvaćenosti organa i tkiva van koštane srži (bez hepatomegalije ili splenomegalije). <sup>c</sup> MCyR kombinira i kompletne (bez uočenih Ph+ stanica) i parcijalne (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetičke odgovore.						

**Tablica 8 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika s bolesnika s Ph+ ALL koji su rezistentni ili ne podnose lijek**

	Ukupno (N=32)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=10)	T315I kohorta (N=22)
<b>Stopa hematološkog odgovora</b>			
Značajan <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Kompletni <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
<b>Značajan citogenetski odgovor<sup>c</sup></b> % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
<sup>a</sup> Primarni ishod za kohorte s AP-KML i BP-KML/Ph+ ALL bio je MaHR što kombinira kompletni hematološki odgovori i bez dokaza leukemije. <sup>b</sup> CHR: Leukociti ≤ GGN ustanove, ABN ≥1000/mm <sup>3</sup> , trombociti ≥100 000/mm <sup>3</sup> , bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasta u koštanoj srži ≤5%, <5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofila <5% u perifernoj krvi bez uključenosti organa i tkiva van koštane srži (bez hepatomegalije ili splenomegalije). <sup>c</sup> MCyR kombinira i potpune (bez uočenih Ph+ stanica) i djelomične (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetske odgovore.			

Medijan vremena do MaHR za bolesnike u ubrzanjoj fazi, blastičnoj fazi i Ph+ ALL bio je 21 dana

(raspon: 12 do 176 dana), 29 dana (raspon: 12 do 113 dana) i 20 dana (raspon: 11 do 168 dana). Medijan trajanja MaHR za bolesnike s AP-KML (medijan trajanja liječenja: 446 dana), BP-KML (medijan trajanja liječenja: 89 dana), i Ph+ ALL (medijan trajanja liječenja: 81 dan) procijenjen je na 911,8 mjeseci (raspon: 1,2 do 21,5+ mjeseci), 4,7 mjeseci (raspon: 1 do 19,6+ mjeseci) i 3,2 mjeseca (raspon: 1,8 do 13,8+ mjeseci).

Antileukemična aktivnost lijeka Iclusig također je procijenjena u fazi 1 ispitivanja povišenja doze koja je uključivala 65 bolesnika s KML i Ph+ALL; ispitivanje je u tijeku. Od 43 bolesnika u kroničnoj fazi KML, 31 je postigao MCyR s medijanom praćenja od 25,3 mjeseca (raspon: 1,7 do 38,4 mjeseca). U vrijeme izvještavanja 25 bolesnika u kroničnoj fazi KML bili su u MCyR (medijan trajanja MCyR nije dosegnut).

#### Elektrofiziologija srca

Učinak lijeka Iclusig na produljenje QT intervala procijenjen je u 39 bolesnika s leukemijom koji su primali 30 mg, 45 mg ili 60 mg lijeka Iclusig jednom dnevno. Tri uzastopna EKG snimanja su učinjena na početku liječenja i u stanju dinamičke ravnoteže. Nisu uočene kliničke promjene u prosječnom intervalu QTc (primjerice > 20 ms) od početne vrijednosti. Pored toga, farmakokinetički-farmakodinamički modeli nisu pokazali odnos izloženosti-učinka s procijenjenom prosječnom promjenom QTcF od -6,4 ms (gornji interval pouzdanosti -0,9 ms) pri  $C_{max}$  za skupinu od 60 mg.

#### Pedijatrijska populacija

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

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

#### Distribucija

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

#### Biotransformacija

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

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

nisu vjerojatne kao rezultat inhibicije metabolizma supstrata enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ili CYP2D6 koji je posredovan ponatinibom.

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

#### Eliminacija

Nakon pojedinačne i višestruke doze Iclusiga od 45 mg, terminalni poluvijek eliminacije ponatiniba iznosio je 22 sata, a stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar tjedan dana neprekidnog doziranja. Pri doziranju jednom dnevno izloženost ponatinibu u plazmi povećava se za približno 1,5 puta između prve doze i stanja dinamičke ravnoteže. Ponatinib se uglavnom uklanja fecesom. Nakon pojedinačne doze [<sup>14</sup>C]-označenog ponatiniba, približno 87% radioaktivne doze odstranjuje se fecesom, a približno 5% mokraćom. Nepromijenjeni ponatinib predstavlja 24% i manje od 1% primijenjene doze u fecesu odnosno u mokraći s preostalom doza koju sačinjavaju metaboliti.

#### Oštećenje funkcije bubrega

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

#### Oštećenje funkcije jetre

Iclusig nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. S obzirom da je eliminacija putem jetre glavni put izlučivanja ponatiniba, oštećenje jetre može uzrokovati povećane koncentracije ponatiniba u plazmi (vidjeti dio 4.2).

#### Intrinzični faktori koji djeluju na farmakokinetiku ponatiniba

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

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

Iclusig je ocijenjen u studijama sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i fototoksičnosti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

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

#### Ovojnica tablete

talk  
makrogol 3000  
poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

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

Čuvati u originalnom spremniku, radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim zatvaračima, sadrže 60 ili 180 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

ARIAD Pharma Ltd.  
Brooklands Business Park  
Wellington Way  
Weybridge, KT13 0TT  
Velika Britanija

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

EU/1/13/839/001-002

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 1. srpnja 2013.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

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

## 1. NAZIV LIJEKA

Iclusig 45 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 120 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

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

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Iclusig je indiciran liječenje odraslih bolesnika s:

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

### 4.2 Doziranje i način primjene

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

Prije početka liječenja ponatinibom, mora se ocijeniti kardiovaskularno stanje bolesnika, a kardiovaskularni čimbenici rizika moraju se aktivno zbrinuti. Tijekom liječenja ponatinibom kardiovaskularno stanje se mora nastaviti pratiti i optimizirati liječenjem.

### Doziranje

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

### Prilagodbe ili izmjene doze

Pri pojavi toksičnosti uzrokovane lijekom potrebno je razmotriti promjenu doze. Za dozu od 30 mg ili 15 mg jednom dnevno dostupne su filmom obložene tablete od 15 mg.

#### *Mijelosupresija*

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

**Tablica 1 Prilagodbe doze za mijelosupresiju**

ABN* $< 1,0 \times 10^9/l$ ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	Prva pojava: <ul style="list-style-type: none"><li>Prekinite primjenu lijeka Iclusig i nastavite s početnom dozom od 45 mg nakon oporavka ABN na <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> te trombocita na <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Druga pojava: <ul style="list-style-type: none"><li>Prekinite primjenu lijeka Iclusig i nastavite s dozom od 30 mg nakon oporavka ABN na <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> te trombocita na <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Treća pojava: <ul style="list-style-type: none"><li>Prekinite primjenu lijeka Iclusig i nastavite s dozom od 15 mg nakon oporavka ABN na <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> te trombocita na <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
*ABN = apsolutni broj neutrofila	

#### *Nehematološke nuspojave*

Ako dođe do razvoja teških nehematoloških nuspojava, liječenje treba prekinuti. Nakon povlačenja ili smanjenja težine štetnog događaja, liječenje lijekom Iclusig treba nastaviti pri istoj ili smanjenoj dozi u skladu s početnim stupnjem nuspojave.

#### *Vaskularna okluzija*

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

Hipertenzija može doprinijeti riziku za arterijski trombotski štetne događaje. Liječenje Iclusigom se mora privremeno prekinuti ako se hipertenzija ne kontrolira lijekovima.

#### *Pankreatitis*

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

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

Asimptomatski pankreatitis stupnja 2 i/ili povišenje lipaza/amilaza	Nastavite s lijekom Iclusig pri istoj dozi
Samo asimptomatsko povišenje lipaza/amilaza stupnja 3 ili 4 ( $> 2,0 \times IGGN^*$ )	Pojava uz 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Obustaviti terapiju lijekom Iclusig i nastaviti pri dozi od 30 mg nakon oporavka na <math>\leq</math> stupanj 1 (<math>&lt; 1,5 \times IGGN</math>)</li></ul> Ponovna pojava uz 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Obustaviti terapiju lijekom Iclusig i nastaviti pri dozi od 15 mg nakon oporavka na <math>\leq</math> stupanj 1 (<math>&lt; 1,5 \times IGGN</math>).</li></ul> Ponovna pojava uz 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Razmotrite prekid liječenja Iclusigom</li></ul>
Pankreatitis 3. stupnja	Pojava pri 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Obustavite terapiju lijekom Iclusig i nastavite uz 30 mg nakon oporavka na <math>&lt;</math> stupanj 2</li></ul> Ponovna pojava uz 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Obustavite terapiju lijekom Iclusig i nastavite uz 15 mg nakon oporavka na <math>&lt;</math> stupanj 2</li></ul> Ponovna pojava uz 15 mg:

	• Razmotrite prekid liječenja Iclusigom
Pankreatitis 4. stupnja	Prekid liječenja lijekom Iclusig
*IGGN = gornja granica normalnih vrijednosti ustanove	

Kod bolesnika kod kojih dođe do povlačenja nuspojava može se razmotriti povećanje doze na početnu dozu 45 mg jednom dnevno ako je to klinički opravdano.

#### *Stariji bolesnici*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Iclusig nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. S obzirom da je eliminacija putem jetre glavni put izlučivanja lijeka Iclusig, umjereno ili teško oštećenje jetre može uzrokovati povećane koncentracije lijeka u plazmi. Preporučuje se oprez prilikom primjene lijeka Iclusig bolesnicima s različitim stupnjevima oštećenja jetre (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost u bolesnika mladih od 18 godina još nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Važne nuspojave

##### *Mijelosupresija*

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

##### *Vaskularna okluzija*

U bolesnika liječenih Iclusigom javile su se arterijske i venske tromboze i okluzije, uključujući i infarkt miokarda sa smrtnom posljedicom, moždani udar, stenoza velikih arterija u mozgu, teško periferno vaskularno oboljenje, te potrebu za hitnim postupkom revaskularizacije. Ti su se štetni događaji javili u bolesnika bez kardiovaskularnih čimbenika rizika, uključujući i bolesnike u dobi od 50 godina i mlađe. Štetni događaji vaskularne okluzije bivali su češći s porastom godina i u bolesnika s prethodnom anamnezom ishemije, hipertenzije, dijabetesa, ili hiperlipidemije.

Iclusig se ne smije koristiti u bolesnika s anamnezom infarkta miokarda ili moždanog udara, osim ako potencijalna korist ne nadjačava potencijalni rizik (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Prije početka liječenja ponatibom, mora se ocijeniti kardiovaskularno stanje bolesnika, a kardiovaskularni čimbenici rizika moraju se aktivno zbrinuti. Tijekom liječenja ponatinibom kardiovaskularno stanje se mora nastaviti pratiti i optimizirati liječenjem.

Mora se provoditi praćenje na prisutnost tromboembolije i vaskularne okluzije, a u slučaju vaskularne okluzije liječenje Iclusigom se mora odmah prekinuti. Odluka za ponovno uvođenje terapije Iclusigom mora biti vođena razmatranjem omjera koristi i rizika (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Hipertenzija može doprinijeti riziku za arterijski trombotski štetne događaje. Tijekom liječenja Iclusigom mora se pratiti porast krvnog tlaka i liječiti, a hipertenzija se mora liječenjem dovesti do normalnog. Liječenje Iclusigom se mora privremeno prekinuti ako se hipertenzija ne kontrolira lijekovima (vidjeti dio 4.2).

#### *Pankreatitis i serumska lipaza*

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

#### *Abnormalna jetrena funkcija*

Iclusig može uzrokovati porast u vrijednosti ALT-a, AST-a, bilirubina i alkalne fosfataze. Potrebne su kontrole jetrene funkcije povremeno ili kada je klinički indicirano.

#### Interakcije lijekova

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

#### Povišeni želučani pH

Potreban je oprez s istodobnom primjenom Iclusiga i lijekova koji povisuju želučani pH (poput inhibitora protonske pumpe, blokatora H<sub>2</sub> ili antacida) jer mogu smanjiti topljivost, a potom i bioraspoloživost ponatiniba.

#### Produljenje QT intervala

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

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije jetre*

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

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### Laktoza

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

## 4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

### Tvari koje mogu povećati serumske koncentracije ponatiniba

#### *Inhibitori CYP3A*

Ponatinib se metabolizira putem CYP3A4.

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

Treba biti oprezan s istovremenom uporabom lijeka Iclusig i umjerenih ili jakih inhibitora CYP3A poput atazanavira, klaritromicina, indinavira, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol i sok grejpfruta.

### Tvari koje mogu smanjiti serumske koncentracije ponatiniba

#### *Induktori CYP3A*

Učinak induktora CYP3A na farmakokinetiku ponatiniba nije proučavan. Na temelju uloge CYP3A u metabolizmu ponatiniba očekuje se da će jaki induktori smanjiti sistemsku izloženost ponatiniba; točan razmjer smanjenja izloženosti nije poznat. Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni Iclusiga i jakih induktora CYP3A poput karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, rifabutina, rifampicina i gospine trave.

#### *Povišeni želučani pH*

Topljivost ponatiniba u vodi ovisi o pH uz slabiju topljivost pri višem pH. Lijekovi koji povisuju želučani pH (poput inhibitora protonske pumpe, blokatora H<sub>2</sub> ili antacida) mogu smanjiti topljivost ponatiniba i naknadno reducirati njegovu bioraspoloživost. Međutim, nisu provedena nikakva klinička ispitivanja.

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

#### *Supstrati transportera*

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

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

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

Ženama reproduktivne dobi koje se liječe lijekom Iclusig treba savjetovati da ne zatrudne, a muškarcima koji se liječe lijekom Iclusiga također treba savjetovati da ne začnu dijete tijekom liječenja. Za vrijeme liječenja potrebno je koristiti učinkovite metode kontracepcije.

### Trudnoća

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

### Dojenje

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

#### Plodnost

Učinak lijeka Iclusig na plodnost muškaraca i žena nije poznat.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

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

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave navedene u ovom poglavlju opisane su u otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 449 bolesnika s KML i Ph+ ALL rezistentnih ili intolerantnih na prethodno liječenje TKI uključujući i bolesnike s mutacijom BCR-ABL T3151. Svi bolesnici primali su 45 mg lijeka Iclusig jednom dnevno. Prilagodbe doze na 30 mg jednom dnevno ili 15 mg jednom dnevno bile su dozvoljene u slučaju toksičnosti. U vrijeme analize podataka medijan trajanja liječenja bio je 281 dan za bolesnike u kroničnoj fazi (CP-KML), 286 dana za bolesnike u ubrzanoj fazi (AP-KML) i 86 dana za bolesnike u blastičnoj fazi (BP-KML) /Ph+ ALL. Medijan intenziteta doze iznosio je 37 mg ili 83% od očekivane doze od 45 mg.

Najčešće ozbiljne nuspojave (>1%) (učestalost nuspojava izazvanih liječenjem) bile su pankreatitis (5,1%), bol u trbuhu (3,6%), pireksija (3,3%), anemija (2,9%), febrilna neutropenija (2,9%), smanjenje broja trombocita (2,9%), infarkt miokarda (2,9%), proljev (1,6%), porast lipaze (1,3%), smanjenje broja neutrofila (1,3%) i pancitopenija (1,3%). Ukupno gledano najčešće nuspojave (≥20%) bile su pad broja trombocita, osip, suha koža i bol u trbuhu. Udjeli nuspojava povezanih s liječenjem koje su rezultirale u prekidu liječenja iznosili su 10% u CP-KML, a 7% u AP-KML te 3% u BP-KML/Ph+ALL.

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene kod svih KML i Ph+ ALL bolesnika prikazane su u tablici 3. Kategorije učestalosti su vrlo često (≥ 1/10), često (≥1/100 i < 1/10) i manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznati (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 3 Nuspojave uočene u ≥1% KML i Ph+ ALL bolesnika – učestalost prijavljena prema incidenciji događaja izazvanih liječenjem**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojave</b>
Infekcije i infestacije	Često	pneumonija, sepsa, infekcije gornjeg dišnog sustava, folikulitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	anemija, smanjenje broja trombocita, smanjenje broja neutrofila
	Često	pancitopenija, febrilna neutropenija, smanjen broj leukocita
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	smanjen apetit
	Često	dehidracija, retencija tekućine, hipokalcijemija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipofosfatemija, hipertrigliceridemija, hipokalijemija, pad tjelesne težine
	Manje često	sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Često	nesanica

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja
	Često	cerebrovaskularni incident, periferna neuropatija, letargija, vrtoglavica migrena, hiperestezija, hipoestezija, parestezija
	Manje često	moždani infarkt, stenoza cerebralne arterije
Poremećaji oka	Često	zamućeni vid, suhe oči
	Manje često	tromboza vena mrežnice, okluzija vena mrežnice, smetnje vida, edem ocnog kapka
Srčani poremećaji	Često	zatajenje srca, infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, koronarna bolest, angina pectoris, efuzija perikarda, fibrilacija atriya, smanjena ejekcijska frakcija
	Manje često	ishemija miokarda, akutni koronarni sindrom, srčana nelagoda, ishemična kardiomiopatija, Prinzmetal Angina, disfunkcija lijeve klijetke, undulacija atriya
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	hipertenzija
	Često	periferna okluzivna arterijska bolest, periferna ishemija, isprekidana klaudikacija, duboka venska tromboza, navale vrućine, crvenilo uz osjećaj vrućine
	Manje često	periferna arterijska stenoza, slaba periferna cirkulacija, slezenski infarkt, venska embolija, venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Vrlo često	dispneja, kašalj
	Često	plućna embolija, pleuralni izljev, epistaksa, disfonija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	bolovi u trbuhu, proljev, povraćanje, konstipacija, mučnina, povišena lipaza
	Često	pankreatitis, povišena amilaza u krvi, gastroezofagealna refluksna bolest, stomatitis, dispepsija, distenzija abdomena, nelagoda u trbuhu, suha usta
	Manje često	krvarenje u želucu
Poremećaji jetre i žući	Vrlo često	povećana alanin aminotransferaza
	Često	povišen bilirubin u krvi, povišena aspartat aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamil transferaza
	Manje često	hepatoksičnost, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	osip, suha koža
	Često	pruritički osip, ekfolijativni osip, eritem, alopecija, pruritus, ekfolijacija kože, noćno znojenje, hiperhidroza, petehije, ekhimoze, bolna koža, periorbitalni edemi
	Manje često	ekfolijativni dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Vrlo često	bol u kostima, artralgijske, mijalgije, bol u udovima, bol u leđima
	Često	muskuloskeletalna bol, bol u vratu, muskuloskeletalna bol u prsima, spazmi mišića
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na	Vrlo često	umor, astenija, periferni edemi, vrućica

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
mjestu primjene	Često	zimica, bolest nalik influenci, nekardijalna bol u prsima, bol, masa, edem lica

#### Opis odabranih nuspojava

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

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

##### *Mijelosupresija*

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

Prekid terapije zbog mijelosupresije nisu bili česti (trombocitopenija 3,6%, neutropenija i anemija <1% svaka).

**Tablica 4 Incidencija klinički značajnih laboratorijskih abnormalnosti stupnja  $\frac{3}{4}$ \* u  $\geq 2\%$  bolesnika u bilo kojoj skupini bolesti**

Laboratorijski test	Svi bolesnici (N=449) (%)	CP-KML (N=270) (%)	AP-KML (N=85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N=94) (%)
<b><i>Hematologija</i></b>				
Trombocitopenija (snižen broj trombocita)	39	34	47	45
Neutropenija (smanjeni ABN)	33	23	47	52
Leukopenija (snižen broj Lkc)	25	12	33	53
Anemija (snižen hemoglobin)	20	9	26	48
Limfopenija	15	9	24	28
<b><i>Biokemija</i></b>				
Povišena lipaza	10	11	9	5
Smanjen fosfor	7	6	8	9
Povećana glukoza	5	6	7	0
Povećana ALT	8	6	8	12
Snižen natrij	4	4	6	2
Povećana AST	3	3	2	3
Povećan kalij	2	2	1	3
Povećana alkalna fosfataza	2	1	1	4
Bilirubin	1	<1	4	1
Snižen kalij	2	<1	4	2
Snižena amilaza	<1	0	0	2
ALT=alanin aminotransferaza, ABN=apsolutni broj neutrofila, AST=aspartat aminotransferaza, Hgb=hemoglobin, Lkc= leukociti. *prema Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave Nacionalnog instituta za karcinome, verzija 4.0.				

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

## 4.9 Predoziranje

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastična tvar, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01XE24

Ponatinib je snažni opći BCR-ABL inhibitor. Zahvaljujući strukturi koja uključuje i trostruku vezu između atoma ugljika ponatinib ima visoki afinitet vezivanja za divlji tip BCR-ABL i mutirane ABL kinaze. Ponatinib inhibira aktivnost tirozin kinaze ABL I T315I mutanta ABL s vrijednostima  $IC_{50}$  od 0,4 odnosno 2,0 nM. U kulturama stanica ponatinib je nadvladao rezistenciju na imatinib, dasatinib i nilotinib posredovanu mutacijama u domeni BCR-ABL kinaze. U pretkliničkim ispitivanjima mutagenosti, 40 nM je određeno kao koncentracija ponatiniba koja je dovoljna za inhibiciju više od 50% vijabilnosti stanica koje eksprimiraju sve testirane mutacije BCR-ABL (uključujući T315I) i potiskivanje nadiranja mutantskih klonova. U ubrzanom testu mutagenosti provedenom na stanicama nisu uočene BCR-ABL mutacije koje bi prouzročile rezistenciju na 40 nM ponatiniba. Ponatinib je izazvao smanjenje tumora i produljeno preživljavanje miševa s T315I BCR-ABL mutacijom ili bez nje. Pri dozama od 30 mg ili većim u stanju dinamičke ravnoteže koncentracija ponatiniba obično prelazi 21 ng/ml (40 nM). Pri dozama od 15 mg ili većim, 32 od 34 bolesnika (94%) pokazala su redukciju od  $\geq 50\%$  fosforilacije CRKL, biomarkera za inhibiciju BCR-ABL u mononuklearnim stanicama periferne krvi. Ponatinib inhibira aktivnost drugih klinički značajnih kinaza s vrijednostima  $IC_{50}$  ispod 20 nM i dokazano smanjuje aktivnost RET, FLT3 i KIT te članova obitelji kinaza FGFR, PDGFR i VEGFR.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

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

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

mutacija u u domeni BCR-ABL kinaze u odsutnosti glavnog hematološkog odgovora za vrijeme liječenja dasatinibom ili nilotinibom.

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

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

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

Za sve bolesnike dodatni sekundarni ishod djelotvornosti uključivao je: potvrđeni MCyR, vrijeme do odgovora, trajanje odgovora, preživljenje bez napredovanja i ukupno preživljavanje.

Ispitivanje je uključivalo 449 bolesnika od kojih su 444 bili podobni za analizu: 267 bolesnika u kroničnoj fazi KML (R/I kohorta: n=203, T315I kohorta: N=64) 83 bolesnika u ubrzanj fazi KML (R/I kohorta: n=65, T315I kohorta: n=18), 62 u blastičnoj fazi KML (R/I kohorta: n=38, T315I kohorta: n=24), i 32 bolesnika s Ph+ ALL (R/I kohorta: n=10, T315I kohorta: n=22). Prethodni MCyR ili bolji (MCyR, MMR ili CMR) odgovor na dasatinib ili nilotinib postignut je samo u 26% bolesnika u kroničnoj fazi KML, a prethodni MaHR ili bolji (MaHR, MCyR, MMR ili CMR) postignut je samo u 21% odnosno u 24% bolesnika u ubrzanj fazi KML odnosno blastičnoj fazi KML/Ph+ ALL. U vrijeme analize, pacijenti su bili praćeni tijekom najmanje šest mjeseci (medijan praćenja: 10 mjeseci). Početne demografske karakteristike opisane su u Tablici 5 u nastavku.

**Tablica 5 Demografske karakteristike te karakteristike bolesti**

Karakteristike bolesnika kod ulaska u ispitivanje	Ukupna populacija u ispitivanju sigurnosti N=449
<b>Dob</b>	
Medijan, godine (raspon)	59 (18 - 94)
<b>Spol, n(%)</b>	
Muškarci	238 (53%)
<b>Rasa, n(%)</b>	
Azijati	59 (13%)
Crci/Afroamerikanci	25 (6%)
Bijelci	352 (78%)
Drugi	13 (3%)
<b>ECOG status , n (%)</b>	
ECOG=0 ili 1	414 (92%)
<b>Povijest bolesti</b>	
Medijan od postavljanja dijagnoze do prve doze, godine (raspon)	6,09 (0,33 – 28,47)
Rezistentni na prethodnu TKI terapiju*, n(%)	374 (88%)
Prethodna TKI terapija– broj režima, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
<b>BCR-ABL mutacija otkrivena pri ulasku u ispitivanje, n (%)</b>	
Nema	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)

\* od 427 bolesnika koji su prijavili prethodnu TKI terapiju dasatinibom ili nilotinibom

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

U vrijeme analize medijan liječenja lijekom Iclusig iznosio je 281 dan u bolesnika s kroničnom fazom KML, 286 dana u bolesnika u ubrzanoj fazi KML, 89 dana u bolesnika s blastičnom krizom KML i 81 dan u bolesnika s Ph+ ALL. Rezultati djelotvornosti sažeti su u tablici 6, tablici 7 i tablici 8.

**Tablica 6 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su rezistentni ili intolerantni**

	Ukupno (N=267)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=203)	T315I kohorta (N=64)
<b>Citogenetički odgovor</b>			
Značajni(MCyR) <sup>a</sup> % (95% CI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Kompletni (CCyR) % (95% CI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
<b>Značajni molekularni odgovor<sup>b</sup> %</b> (95% CI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
<sup>a</sup> Primarni ishod za kohorte u kroničnoj fazi KML bio je MCyR, koji kombinira i kompletne (stanice Ph+ ne mogu se uočiti) i parcijalne (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetičke odgovore.			
<sup>b</sup> Mjereno u perifernoj krvi. Definiran kao omjer $\leq 0,1\%$ BCR-ABL na ABL prijepise na međunarodnoj ljestvici (IS) (primjerice, $\leq 0,1\%$ BCR-ABL <sup>IS</sup> ; bolesnici moraju imati prijepis b2a2/b3a2 (p210)), u perifernoj krvi mjereno kvantitativno pomoću reakcije lančane polimeraze (qRT PCR).			

Bolesnici u kroničnoj fazi KML koji su prethodno primali manje TKI terapija postigli su bolji citogenetičke, hematološke i molekularne odgovore. Od bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su prethodno liječeni s jednim, dva ili tri TKI, 81% (13/16), 61% (65/105) odnosno s 46% (66/143) postigli su MCyR dok su se liječili lijekom Iclusig.

Od ukupnog broja bolesnika u kroničnoj fazi KML bez mutacija prilikom uključivanja, 46% (63/136) postiglo je MCyR.

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

Za bolesnike u kroničnoj fazi KML koji su postigli MCyR medijan vremena do postizanja MCyR iznosio je 84 dana (raspon: 49 do 334 dana), a u bolesnika koji su postigli MMR medijan vremena do postizanja MMR iznosio je 167 dana (raspon: 55 do 421 dana). U vrijeme izvještavanja medijan trajanja MCyR i MMR još nije dosegnut. Temeljem Kaplan-Meierovih analiza predviđa se da će 91% (95% CI: [85%–95%]) bolesnika u kroničnoj fazi KML (medijan trajanja liječenja: 421 dana) koji su postigli MCyR i 81% (95% CI: [70%- 88%]) bolesnika u kroničnoj fazi KML koji su postigli MMR održati postignuti odgovor nakon 12 mjeseci.

**Tablica 7 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika u uznapredovaloj fazi KML koji su rezistentni ili ne podnose lijek**

	Ubrzana faza KML			Blastična faza KML		
	Ukupno (N=83)	Rezistentan ili intolerantan		Ukupno (N=62)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=65)	T315I kohorta (N=18)		R/I kohorta (N=38)	T315I kohorta (N=24)
<b>Stopa hematološkog odgovora</b>						
Značajan <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26 - 74)	31% (20 – 44)	32% (18 – 49)	29% (13 – 51)
Kompletni <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
<b>Značajan citogenetički odgovor<sup>c</sup></b> % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<sup>a</sup> Primarni ishod za kohorte s u KML-akutna faza i KML-blastična faza/Ph+ ALL bio je MaHR što kombinira kompletni hematološki odgovori i bez dokaza leukemije. <sup>b</sup> CHR: Leukociti ≤ GGN ustanove, ABN ≥1000/mm <sup>3</sup> , trombociti ≥100,000/mm <sup>3</sup> , bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasta u koštanoj srži ≤5%, <5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofila <5% u perifernoj krvi bez zahvaćenosti organa i tkiva van koštane srži (bez hepatomegalije ili splenomegalije). <sup>c</sup> MCyR kombinira i kompletne (bez uočenih Ph+ stanica) i parcijalne (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetičke odgovore.						

**Tablica 8 Djelotvornost lijeka Iclusig u bolesnika s bolesnika s Ph+ ALL koji su rezistentni ili ne podnose lijek**

	Ukupno (N=32)	Rezistentan ili intolerantan	
		R/I kohorta (N=10)	T315I kohorta (N=22)
<b>Stopa hematološkog odgovora</b>			
Značajan <sup>a</sup> (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Kompletni <sup>b</sup> (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
<b>Značajan citogenetski odgovor<sup>c</sup></b> % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
<sup>a</sup> Primarni ishod za kohorte s AP-KML i BP-KML/Ph+ ALL bio je MaHR što kombinira kompletni hematološki odgovori i bez dokaza leukemije. <sup>b</sup> CHR: Leukociti ≤ GGN ustanove, ABN ≥1000/mm <sup>3</sup> , trombociti ≥100,000/mm <sup>3</sup> , bez blasta ili promijelocita u perifernoj krvi, blasta u koštanoj srži ≤5%, <5% mijelocita plus metamijelocita u perifernoj krvi, bazofila <5% u perifernoj krvi bez uključenosti organa i tkiva van koštane srži (bez hepatomegalije ili splenomegalije). <sup>c</sup> MCyR kombinira i potpune (bez uočenih Ph+ stanica) i djelomične (1% do 35% Ph+ stanica) citogenetske odgovore.			

Medijan vremena do MaHR za bolesnike u ubrzanom fazi, blastičnoj fazi, i Ph+ ALL bio je 21 dana (raspon: 12 do 176 dana), 29 dana (raspon: 12 do 113 dana) i 20 dana (raspon: 11 do 168 dana). Medijan trajanja MaHR za bolesnike s AP-KML (medijan trajanja liječenja: 446 dana), BP-KML

(medijan trajanja liječenja: 89 dana), i Ph+ ALL (medijan trajanja liječenja: 81 dan) procijenjen je na 911,8 mjeseci (raspon: 1,2 do 21,5+ mjeseci), 4,7 mjeseci (raspon: 1 do 19,6+ mjeseci) i 3,2 mjeseca (raspon: 1,8 do 13,8+ mjeseci).

Antileukemična aktivnost lijeka Iclusig također je procijenjena u fazi 1 ispitivanja povišenja doze koja je uključivala 65 bolesnika s KML i Ph+ALL; ispitivanje je u tijeku. Od 43 bolesnika u kroničnoj fazi KML, 31 je postigao MCyR s medijanom praćenja od 25,3 mjeseca (raspon: 1,7 da 38,4 mjeseca). U vrijeme izvještavanja 25 bolesnika u kroničnoj fazi KML bili su u MCyR (medijan trajanja MCyR nije dosegnut).

#### Elektrofiziologija srca

Učinak lijeka Iclusig na produljenje QT intervala procijenjen je u 39 bolesnika s leukemijom koji su primali 30 mg, 45 mg ili 60 mg lijeka Iclusig jednom dnevno. Tri uzastopna EKG snimanja su učinjena na početku liječenja i u stanju dinamičke ravnoteže. Nisu uočene kliničke promjene u prosječnom intervalu QTc (primjerice > 20 ms) od početne vrijednosti. Pored toga, farmakokinetički-farmakodinamički modeli nisu pokazali odnos izloženosti-učinka s procijenjenom prosječnom promjenom QTcF od -6,4 ms (gornji interval pouzdanosti-0,9 ms) pri  $C_{max}$  za skupinu od 60 mg.

#### Pedijatrijska populacija

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Ponatinib doseže vršnu koncentraciju u plazmi približno četiri sata nakon peroralne primjene. Unutar raspona klinički relevantnih doza koje su ocijenjene u bolesnika (15 mg do 60 mg) ponatinib je iskazao proporcionalne poraste doze kod  $C_{max}$  i AUC. Geometrijska sredina (CV%)  $C_{max}$  i AUC<sub>(0-τ)</sub> izloženosti postignute za ponatinib 45 mg dnevno u stanju dinamičke ravnoteže je 77 ng/ml (50%) odnosno 1296 ng•hr/ml (48%). Izloženosti ponatinibu u plazmi ( $C_{max}$  i AUC) nakon punomasnog i niskomasnog obroka nisu različite u odnosu na uvjete natašte. Iclusig se može uzeti s hranom ili bez nje.

#### Distribucija

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

#### Biotransformacija

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

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

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

#### Eliminacija

Nakon pojedinačne i višestruke doze Iclusiga od 45 mg, terminalni poluvijek eliminacije ponatiniba iznosio je 22 sata, a stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar tjedan dana neprekidnog doziranja. Pri doziranju jednom dnevno izloženost ponatinibu u plazmi povećava se za približno 1,5 puta između prve doze i stanja dinamičke ravnoteže. Ponatinib se uglavnom uklanja fecesom. Nakon pojedinačne doze [<sup>14</sup>C]-označenog ponatiniba, približno 87% radioaktivne doze odstranjuje se fecesom, a približno 5% mokraćom. Nepromijenjeni ponatinib predstavlja 24% i manje od 1% primijenjene doze u fecesu odnosno u mokraći s preostalom doza koju sačinjavaju metaboliti.

#### Oštećenje funkcije bubrega

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

#### Oštećenje funkcije jetre

Iclusig nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. S obzirom da je eliminacija putem jetre glavni put izlučivanja ponatiniba, oštećenje jetre može uzrokovati povećane koncentracije ponatiniba u plazmi (vidjeti dio 4.2).

#### Intrinzični faktori koji djeluju na farmakokinetiku ponatiniba

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

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

Iclusig je ocijenjen u studijama sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i fototoksičnosti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

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

#### Ovojnica tablete

talk  
makrogol 3000  
poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

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

Čuvati u originalnom spremniku, radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim zatvaračima, sadrže 30 ili 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

ARIAD Pharma Ltd.  
Brooklands Business Park  
Wellington Way  
Weybridge, KT13 0TT  
Velika Britanija

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

EU/1/13/839/003-004

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 1. srpnja 2013.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNU I DJELOTVORNU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Haupt Pharma - AMAREG GmbH  
Donaustauer Strasse 378  
D-93055 Regensburg  
Njemačka

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Dopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se podnošenje periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudara s nadopunama Plana (RMP), oba dokumenta mogu biti podnesena istodobno.

Dopunjeni Plan upravljanja rizikom podnosi se unutar 30 dana od od dobivanja Odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KUTIJA I NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete  
ponatinib

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tableta  
180 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ARIAD Pharma Ltd.  
Brooklands Business Park  
Wellington Way  
Weybridge, KT13 0TT  
Velika Britanija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/839/001	60 filmom obloženih tableta
EU/1/13/839/002	180 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**Kutija:**  
Iclusig 15 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KUTIJA I NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Iclusig 45 mg filmom obložene tablete  
ponatinib

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta  
90 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ARIAD Pharma Ltd.  
Brooklands Business Park  
Wellington Way  
Weybridge, KT13 0TT  
Velika Britanija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/839/003	30 filmom obloženih tableta
EU/1/13/839/004	90 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**Kutija:**  
Iclusig 45 mg

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

### Iclusig 15 mg filmom obložene tablete Iclusig 45 mg filmom obložene tablete ponatinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Iclusig i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Iclusig
3. Kako uzimati Iclusig
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Iclusig
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Iclusig i za što se koristi

Iclusig se **koristi za liječenje** odraslih bolesnika sa sljedećim tipovima **leukemije** koji više nemaju koristi od liječenja drugim lijekovima ili imaju određenu genetsku razliku poznatu kao mutacija T315I:

- kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML): rakom krvi s previše nenormalnih bijelih krvnih stanica u krvi i koštanoj srži (u kojoj se stvaraju krvne stanice).
- akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ALL): tipa leukemije s previše nezrelih bijelih krvnih stanica u krvi i koštanoj srži, tkivu u kojem nastaju krvne stanice. Kod ove vrste leukemije dolazi do preslagivanja dijela DNK (genetski materijal) i stvaranja nenormalnog kromosoma, Philadelphia kromosoma.

Iclusig pripada skupini lijekova zvanih inhibitori tirozin kinaze. U bolesnika s KML i Ph+ALL, opisana promjena u DNK djeluje kao okidač koji govori (signalizira) tijelu da stvara nenormalne bijele krvne stanice. Iclusig blokira taj signal i tako zaustavlja stvaranje tih stanica.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Iclusig

##### Nemojte uzimati Iclusig

- ako ste **alergični** na ponatinib ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (popis u dijelu 6).

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Iclusig ako imate:

- poremećaj jetre ili gušterače ili smanjenu funkciju bubrega Vaš liječnik možda će željeti poduzeti dodatne mjere opreza.
- anamnezu zlouporabe alkohola
- anamnezu srčanog ili moždanog udara
- anamnezu krvnih ugrušaka u krvnim žilama
- probleme sa srcem, uključujući zatajenje srca, nepravilan ritam srca, i produljenje QT
- povišeni krvni tlak

Vaš liječnik će obaviti:

- ocjenu rada Vašeg srca i stanje Vaših arterija i vena
- provjeru kompletne krvne slike  
To će se ponavljati svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca nakon početka liječenja. Nakon toga provodit će se mjesečno ili prema preporukama liječnika.
- provjera razine proteina zvanog serumska lipaza  
Serumska lipaza provjeravat će se svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca i potom povremeno. U slučaju povišenih vrijednosti serumske lipaze, možda će biti potrebno napraviti stanku u liječenju ili smanjiti dozu.
- jetrene testove  
Kontrole jetrene funkcije treba obavljati povremeno u skladu s uputama liječnika.

## Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 18 godina jer nema raspoloživih podataka za djecu.

## Drugi lijekovi i Iclusig

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Sljedeći lijekovi mogu utjecati na Iclusig ili Iclusig može utjecati na njih:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija.
- **atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir:** lijekovi za liječenje HIV infekcija.
- **klaritromicin, telitromicin, troleandomicin:** lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija.
- **nefazodon:** lijek za liječenje depresije.
- **Gospina trava:** biljni lijek za liječenje depresije.
- **karbamazepin:** lijek za liječenje epilepsije, euforičnih/depresivnih stanja i određenih bolnih stanja.
- **fenobarbital, fenitoin:** lijekovi za liječenje epilepsije.
- **rifabutin, rifampicin:** lijekovi za liječenje tuberkuloze ili određenih drugih infekcija.
- **lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline** kao što su omeprazol, pantopranzol, ranitidin, cimetidin, famotidin, aluminijev i magnezijev hidroksid.
- **digoksin:** lijek za liječenje slabosti srca.
- **dabigatran:** lijek za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka.
- **kolhicin:** lijek za liječenje napadaja gihta.
- **pravastatin, rosuvastatin:** lijekovi za snižavanje povišenih razina kolesterola.
- **metotreksat:** lijek za liječenje teške upale zglobova (reumatoidni artritis), karcinoma i kožne bolesti psorijaze.
- **sulfasalazin:** lijek za liječenje teške upale crijeva i reumatske upale zglobova.

## Iclusig s hranom i pićem

Izbjegavajte proizvode s grejpfrutom kao što je sok od grejpfruta.

## Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

- **Kontracepcijski savjeti za muškarce i žene**

**Ženama** reproduktivne dobi koje se liječe lijekom Iclusig se ne preporučuje trudnoća.  
**Mušarcima** koji primaju Iclusig savjetuje se da ne začinjaju dijete tijekom liječenja. Tijekom liječenja potrebno je koristiti djelotvornu kontracepciju.  
Koristite Iclusig tijekom trudnoće **samo ako Vam liječnik savjetuje da je to prijeko potrebno** jer postoje rizici za nerođeno dijete.

- **Dojenje**

Prestanite dojititi tijekom liječenja lijekom Iclusig. Nije poznato prelazi li Iclusig u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Budite posebice oprezni prilikom upravljanja vozilima i strojevima jer bolesnici koji uzimaju Iclusig mogu iskusiti smetnje vida, vrtoglavicu, pospanost i umor.

### **Iclusig sadrži laktozu.**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite mliječne šećere (laktoza) obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzimati Iclusig**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Terapiju lijekom Iclusig treba propisati liječnik iskusan u liječenju leukemije.

Iclusig je dostupan kao:

- filmom obložene tablete od 45 mg za preporučenu dozu.
- filmom obložene tablete od 15 mg za prilagođavanje doze.

**Preporučena doza** je jedna filmom obložena tableta od 45 mg jednom dnevno.

**Vaš liječnik može smanjiti** Vašu dozu ili Vam reći da privremeno prekinete uzimati Iclusig:

- ako je smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukocita) zvanih neutrofili.
- ako je smanjen broj krvnih pločica (trombocita).
- ako dođe do teških nuspojava koje ne zahvaćaju krv
  - upala gušterače.
  - povišene razine proteina lipaza ili amilaza u serumu.
- ako se jave problemi sa srcem ili krvnim žilama.

Uporaba lijeka Iclusig može se nastaviti pri istoj ili smanjenoj dozi nakon što se štetni događaj povuče ili stavi pod kontrolu.

### **Način upotrebe**

Tablete gutajte cijele, s čašom vode. Tablete možete uzeti s ili bez hrane. Bolesnici ne smiju drobiti ili otapati tablete.

### **Trajanje primjene**

Pobrinite se da uzimate Iclusig svakodnevno sve dok Vam je propisan. Liječenje lijekom Iclusig je dugotrajno.

### **Ako uzmete više Iclusiga nego što ste trebali**

Odmah obavijestite svog liječnika ako se to dogodi.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Iclusig**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Svoju sljedeću dozu uzmite u redovno vrijeme.

#### **Ako prestanete uzimati Iclusig**

Nemojte prestati uzimati Iclusig bez dopuštenja svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Vjerojatnije je da će bolesnici od 65 godina i stariji biti zahvaćeni nuspojavama.

**Odmah obavijestite svog liječnika** ako iskusite bilo koju nuspojavu.

**Vrlo česte ozbiljne nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika):

- bol u trbuhu
- promjene u koncentracijama u krvi:
  - smanjeni broj eritrocita
  - smanjeni broj trombocita
  - smanjeni broj neutrofilnih leukocita
  - povišena razina proteina lipaze u serumu

**Česte ozbiljne nuspojave** (mogu se javiti u 1 do 10 korisnika na 100)

- plućne infekcije
- trovanje krvi uzrokovano štetnim bakterija, gljivicama i njihovim toksinima
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- vrućica, često s drugim znacima infekcije, povezane s padom broja leukocita zvanih neutrofili
- zatajenje srca s oticanjem tkiva uzrokovano prekomjernim nakupljanjem tekućine
- bolest srčanih arterija, bol u prsima zbog suženja srčanih krvnih žila, disfunkcija lijeve srčane klijetke
- nenormalno nakupljanje tekućine oko srca
- poremećaji srčanog ritma, ubrzan rad pretklijetki
- krvni ugrušak u dubokim venama, iznenadna opstrukcija vena, krvni ugrušak u krvnim žilama pluća
- zatajenje srca (slabost), srčani udar
- nakupljanje tekućine u prsnom košu
- upala gušterače. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi upala gušterače. Simptomi su jaki bol u želucu i leđima.
- moždani udar
- probleme s cirkulacijom krvi

**Manje česte ozbiljne nuspojave** (mogu se javiti u 1 do 10 korisnika na 1000)

- metabolički poremećaji uzrokovani nakupljanjem razgradnih produkata stanica karcinoma
- krvarenje u mozgu
- vrsta moždanog udara zvani moždani infarkt, sužavanje arterija u mozgu
- opstrukcija vena u očima,
- nenormalni srčani otkucaji
- krvarenje u želudac

- oštećenje jetre

Druge moguće nuspojave koje se mogu pojaviti sa slijedećom učestalosti su:

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika):

- glavobolja
- zatvor
- mučnina
- osip, suha koža
- bol u zglobovima ili mišićima
- umor
- visoki krvni tlak
- poteškoće u disanju
- kašalj
- proljev, povraćanje
- bol u kostima, mišićima, kostima, leđima, vratu, prsima, rukama ili nogama
- nakupljanje tekućine u rukama i/ili nogama
- povišene razine nekoliko vrsta proteina u krvi:
  - alanin aminotransferaze

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u 1 do 10 korisnika na 100)

- upala folikula kose, gubitak kose
- infekcija gornjih dišnih putova
- smanjen apetit, dehidracija
- zadržavanje tekućine
- niske razine kalcija, fosfata ili kalija u krvi
- visoke razine triglicerida u krvi
- povišene razine šećera ili mokraćne kiseline u krvi
- nesanicica, vrtoglavica, letargija
- migrena
- povećani ili smanjeni osjet ili samo osjet dodira, neuobičajeni osjeti poput probadanja, žarenja i svrbeži
- poremećaj živaca u rukama i/ili nogama (često uzrokuje otupjelost i bol u šakama i stopalima)
- zamućeni vid, suhe oči
- navale vrućine, crvenilo uz osjećaj vrućine
- krvarenje iz nosa
- poteškoće u nastanku glasa
- napuhnutost trbuha ili nelagoda ili loša probava
- suha usta
- upala u ustima
- bolest uzrokovana povratom (refluksom) sokova iz želuca
- kožni osip, svrbež, guljenje kože
- noćno znojenje, pojačano znojenje
- nastanak modrica
- bolovi po koži
- mišićni spazmi
- nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije
- slabost
- vrućica, zimica, bolest nalik gripi
- oticanje tkiva lica, očnih kapaka ili područja oko očiju, uzrokovano prekomjernim nakupljanjem tekućine
- nenormalno oticanje
- povišene razine nekoliko vrsta proteina u krvi:
  - aspartat aminotransferaze
  - amilaze
  - alkalna fosfataza
  - gama-glutamiltansferaza

- smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- gubitak tjelesne težine
- pad snage rada srca
- neugodan pritisak, osjećaj punoće, stezanje ili bol u sredini prsišta (angina pectoris)
- povišene razine bilirubina - žuti razgradni produkt pigmenta krvi
- bol u jednoj ili obje noge pri hodu i vježbanju, koja nakon nekoliko minuta odmora nestaje

**Manje česte nuspojave** (mogu se javiti u 1 do 10 korisnika na 1000)

- žutica
- upala kože s ljuštenjem.
- problemi sa srcem, problemi s krvnim žilama u srčanom mišiću
- bol u prsima koja se javlja pri odmaranju (Prinzmetal angina), bol na lijevoj strani prsa
- suženje krvnih žila, slaba cirkulacija krvi
- palpitacije
- smetnje vida

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u **Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Iclusig**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Iclusig sadrži**

- Djelatna tvar je ponatinib.  
Svaka filmom obložena tableta od 15 mg sadrži 15 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).  
Svaka filmom obložena tableta od 45 mg sadrži 45 mg ponatiniba (u obliku ponatinibklorida).
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, silicijev dioksid (koloidni bezvodni), magnezijev stearat, talk, makrogol 3000, poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171).

### **Kako Iclusig izgleda i sadržaj pakiranja**

Iclusig filmom obložene tablete su bijele, okrugle i zaobljene s gornje i donje strane.

Iclusig 15 mg filmom obložene tablete su promjera oko 6 mm s oznakom "A5" na jednoj strani.

Iclusig 45 mg filmom obložene tablete su promjera oko 9 mm s oznakom "AP4" na jednoj strani.

Iclusig je dostupan u plastičnoj bočici u kartonskoj kutiji.

Bočica Iclusiga 15 mg sadrži 60 ili 180 filmom obloženih tableta.

Bočica Iclusiga 45 mg sadrži 30 ili 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

ARIAD Pharma Ltd.  
Brooklands Business Park  
Wellington Way  
Weybridge, KT13 0TT  
Velika Britanija

**Proizvođač**

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Str. 378  
93055 Regensburg, Njemačka

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

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