

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte
Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte
Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett, filmdrasjert inneholder 15 mg ponatinib (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett, filmdrasjert inneholder 40 mg laktosemonohydrat.

Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett, filmdrasjert inneholder 30 mg ponatinib (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett, filmdrasjert inneholder 80 mg laktosemonohydrat.

Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett, filmdrasjert inneholder 45 mg ponatinib (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett, filmdrasjert inneholder 120 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit, bikonveks, rund, tablett, filmdrasjert som er ca. 6 mm i diameter, preget med "A5" på den ene siden.

Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit, bikonveks, rund, tablett, filmdrasjert som er ca. 8 mm i diameter, preget med "C7" på den ene siden.

Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit, bikonveks, rund tablett, filmdrasjert som er ca. 9 mm i diameter, preget med "AP4" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Iclusig er indisert ved behandling av voksne pasienter med

- kronisk fase, akselerert fase, eller blastfase kronisk myelogen leukemi (KML) som er resistente mot dasatinib eller nilotinib, som er intolerante overfor dasatinib eller nilotinib og der det ikke er klinisk hensiktsmessig med påfølgende behandling med imatinib, eller som har en T315I-mutasjon.
- Philadelphia-kromosom-positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL) som er resistente mot dasatinib, som er intolerante overfor dasatinib og der det ikke er klinisk hensiktsmessig med påfølgende behandling med imatinib, eller som har en T315I-mutasjon.

Se pkt 4.2 for vurdering av kardiovaskulær status før behandlingen starter og 4.4 for situasjoner hvor en alternativ behandling kan vurderes.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Terapien bør initieres av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med leukemi. Hematologisk støtte som for eksempel trombocyttransfusjon og hematopoietiske vekstfaktorer kan brukes under behandling dersom klinisk indisert.

Før behandling med ponatinib skal den kardiovaskulære statusen til pasienten vurderes, inkludert anamnese og kroppsundersøkelse, og kardiovaskulære risikofaktorer behandles aktivt. Kardiovaskulær status skal overvåkes videre og medisinsk og støttende behandling for tilstander som bidrar til kardiovaskulær risiko bør optimaliseres under behandling med ponatinib.

Dosering

Anbefalt startdose av ponatinib er én 45 mg filmdrasjert tablett én gang daglig. For standarddosen på 45 mg én gang daglig, er en 45 mg filmdrasjert tablett tilgjengelig. Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten ikke viser tegn på sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Pasienter bør overvåkes for respons i henhold til standard kliniske retningslinjer.

Vurder å seponere ponatinib hvis en komplett hematologisk respons ikke er oppnådd etter 3 måneder (90 dager).

Risikoen for arterielle okklusive hendelser vil trolig være doserelatert. Vurder å redusere dosen med Iclusig til 15 mg for CP-KML-pasienter som har oppnådd uttalt cytogenisk respons, ved å ta hensyn til følgende faktorer i en individuell pasientvurdering: kardiovaskulær risiko, bivirkninger av behandling med ponatinib, tid til cytogenetisk respons, og BCR-ABL transkripsjonsnivåer (se pkt. 4.4 og 5.1). Hvis dosereduksjon blir gjennomført, anbefales nøye overvåking av responsen.

Håndtering av toksisitet

Man bør overveie å modifisere eller avbryte dosen for å håndtere hematologisk og ikke-hematologisk toksisitet. I tilfelle av svært alvorlige bivirkninger bør behandlingen opphøre.

Hos pasienter som har bivirkninger som er blitt borte eller dempet i alvorlighetsgrad kan behandling med Iclusig startes på nytt, og opptrapping av dosen tilbake til den daglige dosen som ble gitt før bivirkningen kan vurderes dersom det er klinisk hensiktsmessig.

For en dose på 30 mg eller 15 mg én gang daglig, er 15 mg og 30 mg filmdrasjerte tabletter tilgjengelig.

Myelosuppresjon

Dosemodifikasjoner ved nøytropeni (ANC* < 1,0 x 10⁹/l) og trombocytopeni (trombocytter < 50 x 10⁹/l) som ikke er relatert til leukemi er oppsummert i tabell 1.

Tabell 1 Dosemodifikasjoner ved myelosuppresjon

ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /l eller trombocytter < 50 x 10 ⁹ /l	Første forekomst: <ul style="list-style-type: none">• Avbryt Iclusig og gjenoppta startdosen på 45 mg inntil ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og blodplater ≥ 75 x 10⁹/l
	Andre forekomst: <ul style="list-style-type: none">• Avbryt Iclusig og gjenoppta dosen på 30 mg inntil ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og blodplater ≥ 75 x 10⁹/l
	Tredje forekomst: <ul style="list-style-type: none">• Avbryt Iclusig og gjenoppta dosen på 15 mg inntil ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og blodplater ≥ 75 x 10⁹/l
*ANC = absolutt nøytrofilitall	

Arteriell okklusjon og venøs tromboembolisme

Hos en pasient som står i fare for å utvikle en arteriell okklusiv hendelse eller en venøs tromboembolisme skal Iclusig seponeres umiddelbart. Før en beslutning om å gjenoppta behandlingen med Iclusig tas (se pkt. 4.4 og 4.8) bør en nytte-/risikovurdering gjøres etter at hendelsen er opphørt.

Hypertensjon kan bidra til risiko for arterielle okklusive hendelser. Behandling med Iclusig skal seponeres midlertidig dersom hypertensjonen ikke blir kontrollert medisinsk.

Pankreatitt

Anbefalte modifikasjoner ved pankreatiske bivirkninger er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2 Dosemodifikasjoner ved pankreatitt og forhøyet lipase / amylase

Grad 2 pankreatitt og / eller asymptotisk forhøyet lipase / amylase	Fortsett med Iclusig i samme dose
Kun Grad 3 eller 4 asymptotisk forhøyet lipase / amylase (> 2,0 x IULN*)	Forekomst ved 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Avbryt Iclusig og gjenoppta dosen på 30 mg inntil ≤ Grad 1 (< 1,5 x IULN) Tilbakevendende ved 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Avbryt Iclusig og gjenoppta dosen på 15 mg inntil ≤ Grad 1 (< 1,5 x IULN) Tilbakevendende ved 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Vurder å seponere Iclusig
Grad 3 pankreatitt	Forekomst ved 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Avbryt Iclusig og gjenoppta dosen på 30 mg inntil < Grad 2 Tilbakevendende ved 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Avbryt Iclusig og gjenoppta dosen på 15 mg inntil < Grad 2 Tilbakevendende ved 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Vurder å seponere Iclusig
Grad 4 pankreatitt	Seponer Iclusig
*IULN = institusjonens øvre grense for normal	

Hepatisk toksisitet

Doseringsavbrudd eller seponering kan være nødvendig som beskrevet i tabell 3

Tabell 3 Anbefalt doseringsendring ved hepatisk toksisitet

Forhøyede levertransaminaser > 3 × ULN* Vedvarende Grad 2 (lenger enn 7 dager) Grad 3 eller høyere	Forekomst ved 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Avbryt Iclusig og overvåk hepatisk funksjon• Gjenoppta Iclusig med dose på 30 mg etter bedring til ≤ Grad 1 (< 3 × ULN), eller til tilstand før påbegynt behandling Forekomst ved 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Avbryt Iclusig, og gjenoppta Iclusig med dose på 15 mg etter bedring til ≤ Grad 1, eller til tilstand før påbegynt behandling Forekomst ved 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Seponer Iclusig
Forhøyet ASAT eller ALAT ≥ 3 × ULN ved samtidig forhøyet bilirubin > 2 × ULN og alkalisk fosfatase < 2 × ULN	Seponer Iclusig

*ULN = laboratoriets øvre grense for normal

Eldre pasienter

Av de 449 pasientene i den kliniske studien av Iclusig var 155 (35 %) ≥ 65 år. Sammenlignet med pasienter < 65 år er det mer sannsynlig at eldre pasienter vil oppleve bivirkninger.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan få den anbefalte startdosen. Forsiktighet bør utvises ved administrasjon av Iclusig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Nyreutskillelse er ikke en viktig eliminasjonsvei for ponatinib. Det er ikke utført studier med Iclusig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med estimert kreatininclearance på ≥ 50 ml / min bør kunne trygt få Iclusig uten dosejustering. Forsiktighet bør utvises ved administrasjon av Iclusig hos pasienter med estimert kreatininclearance på < 50 ml / min, eller nyresykdom i sluttstadiet.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Iclusig hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tablettene skal svelges hele. Pasientene må ikke knuse eller oppløse tablettene. Iclusig kan tas til eller utenom måltider.

Pasienter må gjøres oppmerksomme på at de ikke må svelge beholderen med tørkemiddel som finnes i flasken.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Viktige bivirkninger

Myelosuppresjon

Iclusig er forbundet med alvorlig (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grad 3 eller 4) trombocytopeni, nøytropeni, og anemi. De fleste pasientene med grad

3 eller 4 trombocytopeni, anemi eller nøyotropeni utviklet dette i løpet av de 3 første månedene etter behandling. Hyppigheten av disse bivirkningene er større hos pasienter med akselerert fase KML (AP-KML) eller blastfase KML (BP-CML)/Ph+ ALL enn i kronisk fase KML (CP-KML). En fullstendig blodtelling skal utføres hver 2. uke de første 3 månedene og deretter månedlig eller når klinisk indisert. Myelosuppresjon var vanligvis reversibel og ble som oftest håndtert ved å seponere Iclusig midlertidig eller ved å redusere dosen (se pkt. 4.2).

Arteriell okklusjon

Arterielle okklusjoner, inkludert fatalt hjerteinfarkt, hjerneslag, retinal arteriell okklusjon, i noen tilfeller med permanent nedsettelse eller tap av synsevne, stenose av store arterielle kar i hjernen, alvorlig perifer vaskulær sykdom, renal arteriellenose (forbundet med forverret hypertensjon eller labil eller behandlingsresistent hypertensjon), og et behov for presserende revaskulariseringsprosedyrer har forekommet hos pasienter som ble behandlet med Iclusig. Pasienter med og uten kardiovaskulære risikofaktorer, inkludert pasienter i alderen 50 år eller yngre, opplevde disse hendelsene. Arterielle okklusive bivirkninger var hyppigere med stigende alder, og hos pasienter som tidligere hadde hatt iskemi, hypertensjon, diabetes, eller hyperlipidemi.

Risikoen for arterielle okklusive hendelser vil sannsynligvis være doserelaterte (se pkt. 4.2 og 5.1).

I fase 2-studien (med minimum 48 måneders oppfølging) forekom bivirkninger som arteriell okklusjon hos 23 % av pasientene (behandlingskrevende frekvenser). Noen pasienter har opplevd mer enn én type hendelse. Bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær, og perifer vaskulær okklusjon (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos henholdsvis 13 %, 9 % og 9 % av Iclusig-behandlede pasienter.

I fase 2-studien forekom alvorlige bivirkninger som arteriell okklusjon hos 19 % av pasientene (behandlingskrevende frekvenser). Alvorlige bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingskrevende frekvenser), forekom hos henholdsvis 9 %, 7 % og 7 % av Iclusig-behandlede pasienter. (se pkt. 4.8).

Median tid til starten av den første kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære arterielle okklusive hendelsen var henholdsvis 329, 537 og 481 dager.

Iclusig skal ikke brukes hos pasienter som tidligere har hatt hjerteinfarkt, tidligere revaskularisering eller hjerneslag, med mindre den potensielle nytten av behandlingen oppveier den potensielle risikoen (se pkt. 4.2 og 4.8). Hos disse pasientene bør alternative behandlingstilbud også vurderes før man starter behandling med ponatinib.

Før behandling med ponatinib skal den kardiovaskulære statusen til pasienten vurderes, inkludert anamnese og kroppsundersøkelse, og kardiovaskulære risikofaktorer behandles aktivt. Kardiovaskulær status skal overvåkes videre og medisinsk og støttende behandling for tilstander som bidrar til kardiovaskulær risiko bør optimaliseres under behandling med ponatinib.

Monitorering for tegn på arteriell okklusjon bør utføres, og ved nedsatt synsevne eller uklart syn bør det utføres en øyeundersøkelse (inkludert oftalmoskopi). Iclusig skal seponeres umiddelbart dersom arteriell okklusjon forekommer. En nytte-/risikovurdering bør gjøres før en beslutning om å gjenoppta behandlingen med Iclusig tas (se pkt. 4.2 og 4.8).

Venøs tromboembolisme

I fase 2-studien (med minimum 48 måneders oppfølging) forekom bivirkninger som venøs tromboembolisme hos 6 % av pasientene (behandlingskrevende frekvenser). Alvorlige bivirkninger i form av venøs tromboembolisme forekom hos 5 % av pasientene (behandlingskrevende frekvenser) (se pkt. 4.8).

Monitorering for tegn på tromboembolisme bør utføres. Iclusig skal seponeres umiddelbart dersom tromboembolisme forekommer. En nytte-/risikovurdering bør gjøres før en beslutning om å gjenoppta behandlingen med Iclusig tas (se pkt. 4.2 og 4.8).

Retinal venøs okklusjon, i noen tilfeller forbundet med permanent nedsettelse eller tap av synsevne, har forekommet hos pasienter behandlet med Iclusig. Ved nedsatt synsevne eller uklart syn bør det utføres en øyeundersøkelse (inkludert oftalmoskopi).

Hypertensjon

Hypertensjon kan bidra til risiko for arterielle trombotiske hendelser, inkludert renal arteriestenose. Under behandling med Iclusig skal blodtrykket overvåkes og behandles under hver konsultasjon, og hypertensjon skal behandles til blodtrykket er normalt. Behandling med Iclusig skal seponeres midlertidig dersom hypertensjonen ikke blir kontrollert medisinsk (se pkt. 4.2).

Ved betydelig forverret hypertensjon eller labil eller behandlingsresistent hypertensjon, bør behandlingen seponeres og pasienten undersøkes med tanke på renal arteriestenose.

Behandlingskrevende hypertensjon (inkludert hypertensiv krise) oppstod hos Iclusig-behandlede pasienter. Pasienter kan kreve presserende klinisk intervensjon for hypertensjon assosiert med forvirring, hodepine, brystmerter eller kortpustethet.

Kongestiv hjertesvikt

Fatal og alvorlig hjertesvikt eller venstre ventrikel dysfunksjon forekom hos Iclusig-behandlede pasienter, inkludert hendelser knyttet til tidligere vaskulære okklusive hendelser. Overvåk pasientene for tegn eller symptomer som tyder på hjertesvikt og gi behandling som klinisk indisert, inkludert avbrudd av Iclusig. Vurder seponering av ponatinib hos pasienter som utvikler alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Pankreatitt og serumlipase

Iclusig er forbundet med pankreatitt. Pankreatitt opptrer hyppigst i de første 2 månedene det brukes. Kontroller serumlipase hver 2. uke de første 2 månedene og deretter med jevne mellomrom. Doseavbrytelse eller -reduksjon kan bli nødvendig. Hvis lipasestigning er ledsaget av abdominale symptomer, bør Iclusig seponeres og pasientene evalueres for tegn på pankreatitt (se pkt. 4.2). Forsiktighet anbefales hos pasienter med en anamnese med pankreatitt eller alkoholmisbruk. Pasienter med alvorlig eller svært alvorlig hypertriglyseridemi bør overvåkes nøye for å redusere risikoen for pankreatitt.

Hepatotoksisitet

Iclusig kan medføre forhøyet ALAT, ASAT, bilirubin og alkalisk fosfatase. De fleste pasientene som hadde en hendelse med hepatotoksisitet hadde denne i løpet av det første året med behandling. Leversvikt (også med dødelig utgang) har blitt observert. Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingen innledes og overvåkes med jevne mellomrom, når klinisk indisert.

Hemoragi

Alvorlig blødning, inkludert dødsfall, forekom hos Iclusig-behandlede pasienter. Forekomsten av alvorlige blødninger var høyere hos pasienter med AP-KML, BP-KML og Ph + ALL. Gastrointestinal blødning og subduralt hematoma var de vanligste rapporterte tilfellene av grad 3/4 blødning. De fleste blødninger, men ikke alle, forekom hos pasienter med grad 3/4 av trombocytopeni. Avbryt Iclusig ved alvorlig eller svært alvorlig blødning og utfør evaluering.

Hepatitt B-reaktivering

Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av viruset har oppstått etter at disse pasientene har brukt BCR-ABL tyrosinekinasehemmere. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død.

Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med Iclusig. Ekspert på leversykdom og behandling av hepatitt B bør konsulteres før oppstart av behandling hos pasienter med positiv hepatitt B-serologi (inkludert de med aktiv sykdom) og for pasienter som tester positivt på HBV-infeksjon i løpet av behandlingen. Dersom det er nødvendig å behandle med Iclusig til tross for positiv hepatitt B-serologi, bør pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling og i flere måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Legemiddelinteraksjoner

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av Iclusig og moderate og sterke CYP3A-hemmere og moderate og sterke CYP3A-induktorer (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av ponatinib og antikoagulerende stoffer bør gjøres med forsiktighet hos pasienter som kan stå i fare for blødninger (se "Myelosuppresjon" og "Hemoragi"). Det er ikke utført formelle studier av ponatinib sammen med antikoagulerende legemidler.

QT-forlengelse

Potensialet for QT-intervallforlengelse med Iclusig ble vurdert hos 39 leukemipasienter og ingen klinisk signifikant QT-forlengelse ble observert (se pkt. 5.1). Det har imidlertid ikke blitt utført noen grundig QT-studie, og en klinisk signifikant effekt på QT kan derfor ikke utelukkes.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan få den anbefalte startdosen. Forsiktighet bør utvises ved administrasjon av Iclusig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises ved administrasjon av Iclusig hos pasienter med estimert kreatininclearance på < 50 ml / min, eller nyresykdom i sluttstadiet (se pkt. 4.2).

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkestoffer som kan øke serumkonsentrasjonen av ponatinib

CYP3A-hemmere

Ponatinib metaboliseres av CYP3A4.

Samtidig administrasjon av en enkelt dose på 15 mg oralt av Iclusig i nærvær av ketokonazol (400 mg daglig), en sterk CYP3A-hemmer, resulterte i beskjedne økninger i systemisk eksponering for ponatinib, med ponatinib $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} verdier som var henholdsvis 78 % og 47 % høyere enn de man så når ponatinib ble gitt alene.

Det bør utvises forsiktighet og det bør vurderes å redusere startdosen med Iclusig til 30 mg ved samtidig administrasjon av sterke CYP3A-hemmere som klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin, troleandomycin, vorikonazol og grapefruktjuice.

Substanser som kan redusere serumkonsentrasjonen av ponatinib

CYP3A-induktorer

Samtidig administrering av en enkeltdose på 45 mg Iclusig i nærvær av rifampicin (600 mg daglig), en sterk CYP3A-induktor, hos 19 friske frivillige reduserte $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} i ponatinib med henholdsvis 62 % og 42 %, når sammenlignet med administrering av ponatinib alene.

Samtidig administrering av sterke CYP3A4-induktorer som karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, og johannesurt med ponatinib bør unngås. Alternativer til CYP3A4-induktorer bør vurderes, hvis ikke fordelen oppveier en mulig risiko for undereksponering for ponatinib.

Substanser som ponatinib kan endre plasmakonsentrasjonen av

Transportsubstrater

In vitro er ponatinib en P-gp- og BCRP-hemmer. Ponatinib kan derfor ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjonene av samtidig administrerte substrater for P-gp (f.eks. digoksin, dabigatran, kolkisin, pravastatin) eller BCRP (f.eks. metotreksat, rosuvastatin, sulfasalazin) og kan øke deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Nøye klinisk observasjon anbefales når ponatinib administreres med disse legemidlene.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner som behandles med Iclusig bør rådes til å ikke bli gravide, og menn som behandles med Iclusig bør rådes til å ikke befrukte en kvinne under behandlingen. En sikker prevensjonsmetode må benyttes under behandlingen. Det er ukjent om ponatinib påvirker effekten av systemiske hormonelle prevensjonsmidler. En alternativ eller ekstra prevensjonsmetode bør brukes.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Iclusig hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ikke kjent. Iclusig skal bare brukes under graviditet hvis strengt nødvendig. Hvis det brukes under graviditet, må pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om Iclusig skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske og toksikologiske data kan ikke utelukke potensiell utskillelse i morsmelk. Amming bør stoppes under behandling med Iclusig.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om ponatinibs påvirkning på fertilitet hos mennesker. Hos rotter har det blitt observert påvirkning på fertilitet hos hunner i forbindelse med behandling med ponatinib, mens fertilitet hos hanner ikke ble påvirket (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av disse funnene for fertilitet hos mennesker er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Iclusig har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som slapphet, svimmelhet og tåkesyn har vært forbundet med Iclusig. Derfor anbefales det å utvise forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som er beskrevet i dette avsnittet ble påvist i en enarmet, åpen, internasjonal, multisenterstudie med 449 KML og Ph+ ALL pasienter som var resistente eller intolerante overfor tidligere TKI-behandling, inkludert de med en BCR-ABL T315I-mutasjon. Alle pasientene fikk 45 mg Iclusig én gang daglig. Dosejusteringer til 30 mg én gang daglig eller 15 mg én gang daglig ble tillatt for å håndtere toksisiteten ved behandlingen. I tillegg ble etter ca. 2 års oppfølging av alle pasienter som fremdeles tok en daglig dose på 45 mg anbefalt å redusere dosen, selv om de ikke hadde noen bivirkninger, som respons på den fortsatte forekomsten av vaskulære okklusive hendelser i den kliniske studien. På tidspunktet for rapporten hadde blivende pasienter en minimum oppfølging på 48 måneder. Median varighet av Iclusig-behandlingen var 32,2 måneder hos CP-KML-pasienter, 19,4 måneder hos AP-KML-pasienter og 2,9 måneder hos BP-KML/Ph+ ALL-pasienter. Median doseintensitet var 29 mg per dag hos CP-KML-pasienter eller 64 % av den forventede 45 mg dosen;

median doseintensitet var høyere ved fremskredne sykdomstilstander (34 mg/dag hos AP-KML-pasienter og 44 mg/dag hos BP CML/Ph+ ALL-pasienter).

De vanligste alvorlige bivirkningene > 2 % (behandlingskrevende frekvenser) var pneumoni (7,1 %), pankreatitt (5,8 %), pyreksi (5,0 %), magesmerter (5,0 %), hjerteinfarkt (4,0 %), atrieflimmer (4,0 %), perifer arteriell okklusiv sykdom (3,8 %), anemi (3,6 %), angina pectoris (3,3 %), redusert platetall (3,1 %), febril nøyropeni (2,9 %), hypertensjon (2,7 %), kongestiv hjertesvikt (2,4 %), cerebrovaskulært uhell (2,4 %), kransarteriesykdom (2,4 %), sepsis (2,2 %) og økt lipase (2,0 %).

Alvorlige bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos henholdsvis 9 %, 7 % og 7 % av Iclusig-behandlede pasienter. Alvorlige venøse okklusive hendelser (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos 5 % av pasientene.

Bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos henholdsvis 13 %, 9 % og 9 % av Iclusig-behandlede pasienter. Samlet sett har bivirkninger som arteriell okklusjon forekommet hos 23 % av Iclusig-behandlede pasienter i fase 2-studien, mens alvorlige bivirkninger forekom hos 19 % av pasientene. Noen pasienter har opplevd mer enn én type hendelse.

Venøse tromboemboliske hendelser (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos 6 % av pasientene. Forekomsten av tromboemboliske hendelser er høyere hos pasienter med Ph+ ALL eller BP-KML enn hos de med AP-KML eller CP-KML. Ingen venøse okklusive hendelser hadde dødelig utgang.

Hyppigheten av behandlingsrelaterte bivirkninger som førte til seponering var 17 % hos CP-KML, 11 % hos AP-CML, 15 % hos BP-KML og 9 % hos Ph+ ALL.

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger som ble rapportert hos alle KML og Ph+ ALL er presentert i tabell 4.

Frekvenskategoriene er svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene vist etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 4 Bivirkninger observert hos KML- og Ph+ ALL-pasienter – frekvens rapportert etter forekomsten av plutselig oppståtte bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	infeksjon i øvre luftveier
	Vanlige	pneumoni, sepsis, follikulitt, cellulitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	anemi, redusert platetall, redusert nøytrofiltall
	Vanlige	pancytopeni, febril nøyropeni, redusert antall hvite blodceller, redusert antall lymfocytter
Endokrine sykdommer	Vanlige	hypothyreoidisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	redusert matlyst
	Vanlige	dehydrering, væskeretensjon, hypokalsemi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypofosfatemi, hypertriglyseridemi, hypokalemi, vekttap, hyponatremi
	Mindre vanlige	tumorlysesyndrom
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	søvnløshet

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	hodepine, svimmelhet
	Vanlige	cerebrovaskulært tilfelle, hjerneinfarkt, perifer nevropati, slapphet, migrene, hyperestesi, hypoestesi, parestesi, transitorisk iskemisk anfall
	Mindre vanlige	cerebral arteriestenose, hjerneblødning, intrakraniell blødning
Øyesykdommer	Vanlige	tåkesyn, tørre øyne, periorbital ødem, øyelokksødem, konjunktivitt
	Mindre vanlige	retinal venetrombose, retinalveneokklusjon, retinal arterieokklusjon, synssvekkelse
Hjertesykdommer	Vanlige	hjertesvikt, hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt, koronarsykdom, angina pectoris, perikardeffusjon, atrieflimmer, redusert ejeksjonsfraksjon, akutt koronarsyndrom, atrieflutter
	Mindre vanlige	myokardiskemi, hjerteubehag, iskemisk kardiomyopati, arteriospasm koronarsykdom, venstre ventrikkeldysfunksjon
Karsykdommer	Svært vanlige	hypertensjon
	Vanlige	perifer arteriell okklusiv sykdom, perifer iskemi, perifer arteriell stenose, claudicatio intermittens, dyp venetrombose, hetetokter, flushing
	Mindre vanlige	dårlig perifer sirkulasjon, splenisk infarkt, venøst blodpropp, venetrombose, hypertensiv krise, renal arteriestenose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	pustevansker (dyspné), hoste
	Vanlige	lungeemboli, pleural effusjon, neseblødning, dysfoni, pulmonal hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	magesmerter, diaré, oppkast, forstoppelse, kvalme, økt lipase
	Vanlige	pankreatitt, økt amylase i blodet, gastroøsofageal reflukssykdom, stomatitt, dyspepsi, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, munntørhet, mageblødning
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	økt alaninaminotransferase, økt asparataminotransferase
	Vanlige	økt bilirubinnivå i blodet, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt gamma-glutamyltransferase
	Mindre vanlige	levertoksisitet, leversvikt, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	utslett, tørr hud
	Vanlige	kløende utslett, flassende utslett, erytem, håravfall, kløe, hudavskalling, nattesvette, hyperhidrose, petekkier, ekkymose, smerte i huden, eksfoliativ dermatitt, hyperkeratose, hyperpigmentering i huden
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	skjelettsmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, ryggmerter, muskeltremper
	Vanlige	muskel- og skjelettsmerter, nakkesmerter, muskel- og skjelettsmerter i brystet
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	erekttil dysfunksjon

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	tretthet (fatigue), asteni, perifert ødem, pyreksi, smerter
	Vanlige	frysninger, influensalignende sykdom, ikke-kardiale brystmerter, knute, ansiktsødem

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

Vaskulær okklusjon (se pkt. 4.2 og 4.4)

Alvorlig vaskulær okklusjon har forekommet hos pasienter som ble behandlet med Iclusig, inkludert kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære hendelser, samt venøse tromboser. Pasienter med og uten kardiovaskulære risikofaktorer, inkludert pasienter i alderen 50 år eller yngre, opplevde disse hendelsene. Arterielle okklusive bivirkninger var hyppigere med stigende alder, og hos pasienter som tidligere hadde hatt iskemi, hypertensjon, diabetes, eller hyperlipidemi.

Myelosuppresjon

Myelosuppresjon ble rapportert med vanlig hyppighet hos alle pasientpopulasjoner. Hyppigheten av grad 3 eller 4 trombocytopeni, nøydropeni, og anemi var høyere hos pasienter med AP-KML og BP-CML/Ph+ ALL enn hos pasienter med CP-KML (se tabell 5). Myelosuppresjon ble rapportert hos pasienter med normale laboratorieverdier ved "baseline" samt hos pasienter med pre-eksisterende laboratorieavvik.

Seponering på grunn av myelosuppresjon skjedde sjelden (trombocytopeni 4 %, nøydropeni og anemi < 1 % hver).

Hepatitt B-reakivering

Hepatitt B-reakivering er rapportert i forbindelse med behandling med BCR-ABL TKIs. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død. (se pkt. 4.4).

Tabell 5 Forekomst av klinisk relevante Grad 3/4 * laboratorieavvik hos ≥ 2 % av pasientene i alle sykdomsgrupper fra fase 2-studien (N=449): Minimum 48 måneders oppfølging for alle eksisterende pasienter

Laboratorieundersøkelser	Alle pasienter (n=449) (%)	CP-KML (n=270) (%)	AP-KML (n=85) (%)	BP-KML/P h+ ALL (n=94) (%)
Hematologi				
Trombocytopeni (antall blodplater redusert)	40	35	49	46
Nøytropeni (ANC redusert)	34	23	52	52
Leukopeni (WBC redusert)	25	12	37	53
Anemi (Hgb redusert)	20	8	31	46
Lymfopeni	17	10	25	28
Biokjemi				
Økt lipase	13	13	13	14
Fosfor redusert	10	9	13	9
Økt glukose	7	7	12	1
Økt ALAT	6	4	8	7
Redusert natrium	5	5	6	2
Økt ASAT	4	3	6	3
Økt amylase	3	3	4	3
Redusert kalium	2	< 1	6	2
Økt kalium	2	2	1	3
Økt alkalisk fosfatase	2	2	4	2
Bilirubin	1	< 1	2	1
Redusert kalsium	1	< 1	2	1
ALAT=alaninaminotransferase, ANC=absolutt nøytrofilitall, ASAT=aspartataminotransferase, Hgb=hemoglobin, WBC=antall hvite blodceller. *Rapportert ved hjelp av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versjon 4.0.				

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Isolerte tilfeller av utilsiktet overdose med Iclusig ble rapportert i kliniske studier. Enkelt doser på 165 mg og anslagsvis 540 mg hos to pasienter resulterte ikke i noen klinisk signifikante bivirkninger. Flere doser på 90 mg per dag i 12 dager hos en pasient resulterte i lungebetennelse, systemisk inflammatorisk respons, atrieflimmer og asymptomatisk, moderat perikardeffusjon. Behandlingen ble avbrutt, bivirkningene opphørte og Iclusig ble startet på nytt med 45 mg én gang daglig. Ved en eventuell overdose av Iclusig, bør pasienten observeres og gis egnet støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastisk middel, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01X E24

Ponatinib er en potent pan-BCR-ABL-hemmer med strukturelle elementer, inkludert en karbon/karbon-trippelbinding, som muliggjør binding med høy affinitet til native BCR-ABL og

mutante former av ABL-kinase. Ponatinib hemmer tyrosinkinase-aktiviteten til Abl T315I mutant ABL med IC₅₀-verdier på henholdsvis 0,4 og 2,0 nM. I cellulære analyser var ponatinib i stand til å overvinne imatinib-, dasatinib- og nilotinib-resistens mediert av domenemutasjoner av BCR-ABL-kinase. I prekliniske mutagenesestudier ble 40 nM fastsatt som den konsentrasjon av ponatinib som var tilstrekkelig til å hemme levedyktigheten av celler som uttrykker alle testede BCR-ABL-mutanter ved > 50 % (inkludert T315I) og undertrykke fremveksten av mutante kloner. I en cellebasert akselerert mutageneseanalyse ble det ikke oppdaget noen mutasjon i BCR-ABL som kunne gi resistens ved 40 nM ponatinib.

Ponatinib fremkalte tumorsvinn og forlenget overlevelse hos mus med svulster som uttrykte nativ eller T315I-mutant BCR-ABL. Ved doser på 30 mg eller høyere overskrider plasma steady state-konsentrasjoner av ponatinib vanligvis 21 ng / ml (40 nM). Ved doser på 15 mg eller høyere viste 32 av 34 pasienter (94 %) ≥ 50 % reduksjon av CRKL-fosforylering, en biomarkør for BCR-ABL-hemming av mononukleære celler i perifert blod.

Ponatinib hemmer aktiviteten av andre klinisk relevante kinaser med IC₅₀-verdier under 20 nM og har demonstrert cellulær aktivitet mot RET, FLT3 og KIT og medlemmer av FGFR-, PDGFR- og VEGFR-familier av kinaser.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effekten av Iclusig hos KML- og Ph⁺ ALL-pasienter som var resistente eller intolerante overfor tidligere terapi med tyrosinkinasehemmer (TKI), ble evaluert i en enarmet, åpen, internasjonal multisenterstudie. Alle pasientene fikk administrert 45 mg Iclusig én gang daglig med mulighet for nedtrapping av dosen og opphold i doseringen etterfulgt av gjenopptakelse av dosen og gjentatt opptrapping. Pasientene ble tilordnet en av seks kohorter basert på sykdomsfase (CP-KML, AP-KML, eller BP-KML/Ph⁺ ALL), resistens eller intoleranse (R / I) overfor dasatinib eller nilotinib, og tilstedeværelse av T315I-mutasjonen. Utprøvingen pågår.

Resistens overfor CP-CML ble definert som manglende evne til å oppnå enten en komplett hematologisk respons (etter 3 måneder), en mindre cytogenetisk respons (etter 6 måneder) eller en major cytogenetisk respons (etter 12 måneder) mens de fikk dasatinib eller nilotinib.

CP-KML-pasienter som opplevde en manglende respons eller utvikling av en kinasedomene-mutasjon i fravær av en komplett cytogenetisk respons eller progresjon til AP-KML eller BP-KML når som helst mens de fikk dasatinib eller nilotinib, ble også vurdert som resistente. Resistens hos AP-KML og BP-KML / Ph⁺ ALL ble definert som manglende evne til å oppnå enten en major hematologisk respons (AP-KML innen 3 måneder, BP-KML/Ph⁺ ALL innen 1 måned), tap av major hematologisk respons (til enhver tid) eller utvikling av kinasedomene-mutasjon i fravær av en major hematologisk respons mens de fikk dasatinib eller nilotinib.

Intoleranse ble definert som seponering av dasatinib eller nilotinib på grunn av toksisitet til tross for optimal behandling i fravær av en komplett cytogenetisk respons for CP-KML-pasienter eller major hematologisk respons for AP-KML, BP-KML eller Ph⁺ ALL-pasienter.

Det primære endepunktet ved CP-KML var major cytogenetisk respons (MCyR), som inkluderte komplett og partiell cytogenetisk respons (CCyR og PCyR). De sekundære effektendepunktene ved CP-KML var komplett hematologisk respons (CHR) og major molekylær respons (MMR).

Det primære endepunktet ved AP-KML og BP-KML/Ph⁺ ALL var major hematologisk respons (MaHR), definert som enten en komplett hematologisk respons (CHR) eller ingen tegn på leukemi (NEL). De sekundære effektendepunktene ved AP-KML og BP-KML/Ph⁺ ALL var MCyR og MMR.

Flere sekundære effektendepunkter ble inkludert for alle pasienter: bekreftet MCyR, responstid, responsens varighet, progresjonsfri overlevelse og total overlevelse. Post-hoc-analyser for å vurdere relasjonen mellom kortvarig cytogenetisk (MCyR) og molekylær (MMR) respons med langvarige resultater med PFS og OS, vedlikehold av responsen (MCyR og MMR) etter dosereduksjoner og PFS og OS ved status for arteriell okklusiv hendelse ble også utført.

449 pasienter var registrert i studien, og av disse ble 444 kvalifisert for analyse: 267 CP-KML-pasienter (R / I-kohort: n=203, T315I-kohort: n=64), 83 AP-KML-pasienter

(R / I-kohort: n=65, T315I-kohort: n=18), 62 BP-KML (R/I-kohort: n=38, T315I-kohort: n=24), og 32 Ph+ ALL-pasienter (R / I-kohort: n=10, T315I-kohort: n=22). En tidligere MCyR eller bedre (MCyR, MMR eller CMR) for dasatinib eller nilotinib ble kun oppnådd hos 26 % av pasientene med CP-KML og en tidligere MaHR eller bedre (MaHR, MCyR, MMR eller CMR) ble kun oppnådd hos henholdsvis 21 %, og 24 % av AP-KML- og BP-KML/Ph+ALL-pasientene. Demografiske karakteristika ved "baseline" er beskrevet i tabell 6 nedenfor.

Tabell 6 Demografi og sykdomskarakteristika

Pasientens karakteristika ved registrering	Total sikkerhetspopulasjon n=449
Alder	
Median, år (område)	59 (18 - 94)
Kjønn, n (%)	
Menn	238 (53 %)
Rase, n (%)	
Asiatisk	59 (13 %)
Svart/Afrikansk-amerikaner	25 (6 %)
Hvit	352 (78 %)
Annet	13 (3 %)
ECOG Performance Status, n (%)	
ECOG=0 eller 1	414 (92 %)
Sykdomshistorikk	
Median tid fra diagnose til første dose, år (område)	6,09 (0,33 – 28,47)
Resistent mot tidligere TKI-terapi ^{a*} , n (%)	374 (88 %)
Tidligere TKI-terapi – antall regimer, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	262 (58 %)
BCR-ABL-mutasjon påvist ved registrering, n (%) ^b	
Ingen	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
^{a*} av 427 pasienter som rapporterte tidligere TKI-terapi med dasatinib eller nilotinib	
^b Hos pasientene som fikk påvist én eller flere BCR-ABL-kinasedomenemutasjoner ved registrering, ble 37 unike mutasjoner påvist.	

Totalt sett hadde 55 % av pasientene én eller flere BCR-ABL-kinasedomenemutasjoner ved registrering der de hyppigste var: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) og E359V (4 %). Hos 67 % av CP-KML-pasienter i R/I-kohort, ble ingen mutasjoner påvist ved studiestart.

Effekt-resultatene er oppsummert i tabell 7, tabell 8 og tabell 9.

Tabell 7 Effekt av Iclusig hos resistente eller intolerante KML-pasienter i kronisk fase

	Samlet (n=267)	Resistente eller intolerante	
		R/I kohort (n=203)	T315I kohort (n=64)
Cytogenetisk respons			
Major(MCyR) ^a % (95 % KI)	55 % (50-62)	51 % (44-58)	70 % (58-81)
Komplett (CCyR) % (95 % KI)	46 % (40-52)	40 % (33-47)	66 % (53-77)
Major molekylær respons^b % (95 % KI)	39 % (33-46)	34 % (27-40)	58 % (45-70)
^a Primært endepunkt for CP-KML-kohortene var MCyR, som kombinerer både komplette (ingen påvisbare Ph+ celler) og partielle (1 % til 35 % Ph+ celler) cytotogenetiske responser.			
^b Målt i perifert blod. Definert som et forhold $\leq 0,1$ % mellom BCR-ABL- og ABL-transkripsjoner på den internasjonale skalaen (IS) (dvs. $\leq 0,1$ % BCR-ABL ^{IS} , pasienter må ha b2a2/b3a2 (P210) transkripsjon), i perifert blod målt ved kvantitativ reverstranskriptase-polymerasekjedereaksjon (qRT PCR).			
Dato for database cut-off 3. august 2015			

CP-KML-pasienter som hadde fått færre tidligere TKIer oppnådde høyere cytotogenetiske, hematologiske og molekylære responser. Av CP-KML-pasienter som tidligere hadde vært behandlet med én, to, tre eller fire TKIer, oppnådde henholdsvis 75 % (12/16), 68 % (66/97), 44 % (63/142) og 58 % (7/12) en MCyR mens de fikk Iclusig.

Av CP-KML-pasienter uten påvist mutasjon ved registrering, oppnådde 49 % (66/136) MCyR.

For hver BCR-ABL-mutasjon påvist hos mer enn én CP-KML-pasient ved registrering, ble en MCyR oppnådd etter behandling med Iclusig.

Hos CP-KML-pasienter som oppnådde MCyR, var median tid til MCyR 2,8 måneder (område: 1,6 til 11,3 måneder) og hos pasienter som oppnådde MMR, var median tid til MMR 5,5 måneder (område: 1,8 til 47,0 måneder). På tidspunktet for oppdatert rapportering med minimum oppfølging for alle blivende pasienter på 48 måneder, hadde median varighet for MCyR og MMR ennå ikke blitt nådd. Basert på Kaplan-Meier-estimater vil anslagsvis 82 % (95 % KI: [74 %–88 %]) av CP-KML-pasientene (median varighet av behandlingen: 32,2 måneder) som oppnådde MCyR forventes å opprettholde denne responsen ved 48 måneder og 61 % (95 % KI: [51 %–79 %]) av CP-KML-pasientene som oppnådde MMR opprettholde denne responsen etter 36 måneder.

Med en minimum oppfølging på 48 måneder, opplevde 3,4 % (9/267) av CP-KML-pasienter at sykdommen endret seg til AP-KML eller BP-CML.

CP-KML-pasienter som oppnådde MCyR eller MMR-respons i løpet av det første året med behandling hadde statistisk signifikant forbedret progresjonsfri (PFS) og total overlevelse (OS) sammenlignet med de pasientene som ikke nådde behandlingsmilepælene. En MCyR ved 3-måneders-milepælen hadde sterk og statistisk signifikant korrelasjon med PFS og OS (henholdsvis $p < 0,0001$ og $p=0,0025$). Statistisk signifikans ble oppnådd i korrelasjonen mellom PFS og OS med en MCyR ved 12-månedersmilepælen (henholdsvis $p=0,0008$ og $p=0,0214$).

Tabell 8 Effekt av Iclusig hos resistente eller intolerante KML-pasienter i fremskreden fase

	Akselerert fase KML			Blastfase KML		
	Samlet (n=83)	Resistente eller intolerante		Samlet (n=62)	Resistente eller intolerante	
		R/I Kohort (n=65)	T315I Kohort (n=18)		R/I Kohort (n=38)	T315I Kohort (n=24)
Hematologisk responsfrekvens						
Major ^a (MaHR) % (95 % KI)	57 % (45-68)	57 % (44-69)	56 % (31-79)	31 % (20-44)	32 % (18-49)	29 % (13-51)
Komplett ^b (CHR) % (95 % KI)	51 % (39-62)	49 % (37-62)	56 % (31-79)	21 % (12-33)	24 % (11-40)	17 % (5-37)
Major cytogenetisk respons^c % (95 % KI)	39 % (28-50)	34 % (23-47)	56 % (31-79)	23 % (13-35)	18 % (8-34)	29 % (13-51)
^a Det primære endepunktet for AP-KML- og BP-KML/Ph+ ALL-kohorter var MaHR (major hematologisk respons), som kombinerer komplett hematologisk respons uten tegn på leukemi. ^b CHR: WBC = institusjonens UNL, ANC = 1000 / mm ³ , blodplater = 100 000 / mm ³ , ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, blaster i benmarg ≤ 5 %, <5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofiler <5 % i perifert blod, ingen ekstramedullær involvering (blant annet ingen hepatomegali eller splenomegali). ^c MCyR kombinerer både komplette (ingen påvisbare Ph+ celler) og partielle (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetiske responser. Dato for database cut-off 3. august 2015						

Tabell 9 Effekt av Iclusig hos resistente eller intolerante Ph+ ALL-pasienter

	Samlet (n=32)	Resistente eller intolerante	
		R/I Kohort (n=10)	T315I Kohort (n=22)
Hematologisk responsfrekvens			
Major ^a (MaHR) % (95 % KI)	41 % (24-59)	50 % (19-81)	36 % (17-59)
Komplett ^b (CHR) % (95 % KI)	34 % (19-53)	40 % (12-74)	32 % (14-55)
Major cytogenetisk respons^c % (95 % KI)	47 % (29-65)	60 % (26-88)	41 % (21-64)
^a Det primære endepunktet i AP-KML og BP-KML/Ph+ ALL-kohorter var MaHR (major hematologisk respons), som kombinerer komplett hematologisk respons uten tegn på leukemi. ^b CHR: WBC ≤ institusjonens UNL, ANC ≥ 1000 / mm ³ , blodplater ≥ 100,000 / mm ³ , ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, blaster i benmarg ≤ 5 %, <5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofiler <5 % i perifert blod, ingen ekstramedullær involvering (blant annet ingen hepatomegali eller splenomegali). ^c MCyR kombinerer både komplette (ingen påvisbare Ph+ celler) og partielle (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetiske responser. Dato for database cut-off 3. august 2015			

Hos AP-KML- og BP-KML/Ph+ ALLE-pasienter som oppnådde MaHR, var median tid til MaHR hos pasienter med AP-CML, BP-CML, og Ph+ ALL henholdsvis 0,7 måneder (område: 0,4 til 5,8 måneder), 1,0 måneder (område: 0,4 til 3,7 måneder) og 0,7 måneder (område: 0,4 til 5,5 måneder). På tidspunktet for oppdatert rapportering med minimum oppfølging for alle blivende pasienter på 48 måneder, ble median varighet av MaHR for pasienter med AP-KML (median varighet av behandlingen: 19,4 måneder), BP-KML (median varighet av behandlingen: 2,9 måneder) og Ph+ ALL (median varighet av behandlingen: 2,7 måneder) estimert til henholdsvis 12,9 måneder (område: 1,2 til 52+ måneder), 6,0 måneder (område: 1,8 til 47,4+ måneder) og 3,2 måneder (område: 1,8 til 12,8+ måneder).

For alle pasienter i fase 2-studien, indikerte forholdet mellom doseintensiteten og sikkerheten at det er betydelige økninger i bivirkninger av grad ≥ 3 (hjertesvikt, arteriell trombose, hypertensjon, trombocytopeni, pankreatitt, nøytropeni, utslett, ALAT-økning, ASAT-økning, lipase-økning, myelosuppresjon, artralgi) i doseområdet 15 til 45 mg én gang daglig.

Etter justering av kovariater for analysen av forholdet mellom doseintensiteten og sikkerheten i fase 2-studien, ble konklusjonen at den totale doseintensiteten er signifikant assosiert med økt risiko for vaskulær okklusjon, med en oddsratio på ca. 1,6 for hver 15 mg økning. I tillegg antyder resultatene etter logistiske regresjonsanalyser av data fra pasienter i fase 1-studien, en sammenheng mellom systemisk eksponering (AUC) og forekomsten av arterielle tromboter. En reduksjon i dosen forventes derfor å redusere risikoen for vaskulære okklusive hendelser, men analysen antydte at det kan være en "overført" effekt ved høyere doser slik at det kan ta opptil flere måneder før en dosereduksjon manifesterer seg som risikoreduksjon. Andre kovariater som viser en statistisk signifikant sammenheng med forekomst av vaskulære okklusive hendelser i denne analysen, er anamnese med iskemi samt alder.

Dosereduksjon hos CP-KML-pasienter

I fase 2-studien ble dosereduksjoner anbefalt som følge av bivirkninger. I tillegg ble det i oktober 2013 innført nye anbefalinger for potensiell dosereduksjon hos alle CP-KML-pasienter uten bivirkninger i denne studien, for å redusere risikoen for vaskulære okklusive hendelser.

Med en minimum oppfølging på 48 måneder og ca. 2 år etter anbefalt dosereduksjon var det 110 CP-KML-pasienter igjen. Det ble rapportert at de fleste av disse (82/110 pasienter; 75 %) fikk 15 mg ved siste dose, mens 24/110 pasienter (22 %) fikk 30 mg, og 4/110 (4 %) fikk 45 mg.

Sikkerhet

I fase 2-studien oppnådde 86 CP-KML-pasienter MCyR med en dose på 45 mg, mens 45 CP-KML-pasienter oppnådd MCyR etter en dosereduksjon til 30 mg, for det meste grunnet bivirkninger.

Vaskulære okklusive hendelser forekom hos 44 av disse 131 pasientene. De fleste av disse hendelsene inntraff ved dosen der pasienten oppnådde MCyR, færre hendelser inntraff etter dosereduksjon.

Tabell 10 Første vaskulære okklusive hendelse hos CP-KML-pasienter som oppnådde MCyR ved 45 mg eller 30 mg (datautdrag 7. april 2014)

	Siste dose ved starten av første vaskulære okklusive hendelse		
	45 mg	30 mg	15 mg
Oppnådd MCyR ved 45 mg (n=86)	19	6	0
Oppnådd MCyR ved 30 mg (n=45)	1	13	5

Median tid til starten av den første kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære arterielle okklusive hendelsen var henholdsvis 329, 537 og 481 dager. Etter justering for eksponering var forekomsten av den første arterielle okklusive hendelsen størst i de to første årene av oppfølgingen og

ble deretter mindre med redusert daglig doseintensitet (etter anbefalt dosereduksjon). Andre faktorer enn dose kan også bidra til denne risikoen for arteriell okklusjon.

Effekt

Foreløpige data fra fase 2-studien er tilgjengelig for vedlikehold av responsen (MCyR og MMR) hos alle CP-KML-pasienter som gjennomgikk en dosereduksjon uansett årsak. Tabell 11 viser disse dataene for pasienter som oppnådde MCyR og MMR ved 45 mg. Tilsvarende data er tilgjengelig for pasienter som oppnådde MCyR og MMR ved 30 mg.

De fleste pasientene som gjennomgikk en dosereduksjon opprettholdt responsen (MCyR og MMR) under hele tiden ved tilgjengelig oppfølging. En del av pasientene har ikke gjennomgått noen dosereduksjon, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Tabell 11 Vedlikehold av responsen hos CP-KML-pasienter som oppnådde MCyR eller MMR ved 45 mg dose (datautdrag 3. august 2015)

	Oppnådde MCyR ved 45 mg (n=86)		Oppnådde MMR ved 45 mg (n=63)	
	Antall pasienter	Vedlikeholdt MCyR	Antall pasienter	Vedlikeholdt MMR
Ingen dosereduksjon	19	13 (68 %)	18	11 (61 %)
Dosereduksjon kun til 30 mg	14	13 (93 %)	5	3 (60 %)
≥ 3 måneder reduksjon ved 30 mg	11	10 (91 %)	3	2 (67 %)
≥ 6 måneder reduksjon ved 30 mg	10	9 (90 %)	3	2 (67 %)
≥ 12 måneder reduksjon ved 30 mg	8	7 (88 %)	3	2 (67 %)
≥ 18 måneder reduksjon ved 30 mg	7	6 (86 %)	2	2 (100 %)
≥ 24 måneder reduksjon ved 30 mg	1	1 (100 %)	--	--
≥ 36 måneder reduksjon ved 30 mg	1	1 (100 %)	--	--
Enhver dosereduksjon til 15 mg	53	52 (98 %)	40	36 (90 %)
≥ 3 måneder reduksjon ved 15 mg	50	50 (100 %)	39	36 (92 %)
≥ 6 måneder reduksjon ved 15 mg	47	47 (100 %)	37	35 (95 %)
≥ 12 måneder reduksjon ved 15 mg	42	42 (100 %)	32	31 (97 %)
≥ 18 måneder reduksjon ved 15 mg	35	35 (100 %)	26	26 (100 %)
≥ 24 måneder reduksjon ved 15 mg	5	5 (100 %)	3	3 (100 %)
≥ 36 måneder reduksjon ved 15 mg	2	2 (100 %)	--	--

Den anti-leukemiske aktiviteten til Iclusig ble også undersøkt i en fase 1 doseopptrappingsstudie som omfattet 65 pasienter med KML og Ph+ ALL; studien er pågående. Av 43 CP-KML-pasienter oppnådde pasienter med 31 CP-KML en MCyR med en median varighet på 42,5 måneder ved oppfølging (område: 1,7 til 59,1 måneder). På tidspunktet for rapportering var 22 CP-KML-pasienter i MCyR (median varighet for MCyR hadde ikke blitt nådd).

Hjertets elektrofysiologi

Potensialet for QT-intervallforlengelse med Iclusig ble vurdert hos 39 leukemipasienter som fikk 30 mg, 45 mg eller 60 mg Iclusig én gang daglig. Sekvensielle EKG-er i triplikat ble utført ved "baseline" og ved steady state for å evaluere effekten av ponatinib på QT-intervallet. Ingen klinisk signifikante endringer i gjennomsnittlig QTc-intervall (dvs. > 20 ms) fra "baseline" ble påvist i studien. Farmakokinetiske-farmakodynamiske modeller viser heller ikke noen sammenheng mellom eksponering og effekt, med en estimert gjennomsnittlig endring av QTcF på -6,4 ms (øvre konfidensintervall -0,9 ms) ved C_{max} for gruppen på 60 mg.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Iclusig hos barn fra fødselen til yngre enn 1 år hos pasienter med KML og Ph+ ALL. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Iclusig hos pediatriske KML- og

Ph+ ALL-pasienter i aldersgruppen 1 til < 18 år (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal konsentrasjon av ponatinib kan observeres ca. 4 timer etter peroral administrering. Innenfor området for klinisk relevante doser evaluert hos pasienter (15 mg til 60 mg), viste ponatinib doseproporsjonal økning i både C_{max} og AUC. Det geometriske gjennomsnitt (CV %) av C_{max} og $AUC_{(0-\infty)}$ eksponering oppnådd for ponatinib 45 mg daglig ved steady state, var henholdsvis 77 ng/ml (50 %) og 1296 ng•time/ml (48 %). Etter enten et måltid med høyt fettinnhold eller et fettfattig måltid, var ikke plasma ponatinib-eksponering (C_{max} og AUC) annerledes enn ved fastende forhold. Iclusig kan administreres med eller uten mat. Samtidig administrering av Iclusig med en potent hemmer av magesyresekresjon resulterte i en mindre reduksjon i ponatinib C_{max} uten noen reduksjon i $AUC_{0-\infty}$.

Distribusjon

Ponatinib er i stor grad bundet (> 99 %) til plasmaproteiner *in vitro*. Blod/plasma-forholdet for ponatinib er 0,96. Ponatinib fortreges ikke av samtidig administrering av ibuprofen, nifedipin, propranolol, salisylsyre eller warfarin. Ved daglige doser på 45 mg, er det geometriske gjennomsnittet (CV %) av tilsynelatende steady state distribusjonsvolum 1101 liter (94 %), noe som tyder på at ponatinib i stor grad distribueres til ekstravaskulære rom. *In vitro*-studier tydet på at ponatinib enten ikke er et substrat eller er et svakt substrat for både P-gp og brystkreft-resistent protein BCRP. Ponatinib er ikke et substrat for human organisk aniontransporterende polypeptid OATP1B1, OATP1B3 eller den organiske kationtransportøren OCT-1.

Biotransformasjon

Ponatinib metaboliseres til en inaktiv karboksylsyre av esteraser og / eller amidaser, og metaboliseres av CYP3A4 til en N-desmetylmetylmetabolitt som er 4 ganger mindre aktiv enn ponatinib. Karboksylsyren og N-desmetylmetylmetabolitten utgjør henholdsvis 58 % og 2 % av den sirkulerende ponatinib-mengden.

Ved terapeutiske serumkonsentrasjoner hemmet ikke ponatinib OATP1B1 eller OATP1B3, OCT1 eller OCT2, organisk aniontransportør OAT1 eller OAT3, eller gallesalteksportpumpe (BSEP) *in vitro*. Derfor er kliniske legemiddelinteraksjoner lite sannsynlig som følge av ponatinib-mediert hemming av substrater for disse transportørene. *In vitro*-studier indikerer at det er lite sannsynlig at kliniske legemiddelinteraksjoner vil oppstå som et resultat av ponatinib-mediert hemming av metabolismen av substrater for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A eller CYP2D6.

En *in vitro*-studie med humane hepatocytter indikerte at det også er lite sannsynlig at kliniske legemiddelinteraksjoner vil oppstå som et resultat av ponatinib-mediert induksjon av metabolismen av substrater for CYP1A2, CYP2B6, eller CYP3A.

Eliminasjon

Etter én eller flere 45 mg doser av Iclusig var terminal halveringstid for ponatinib 22 timer, og steady state oppnås typisk innen 1 ukes kontinuerlig dosering. Med dosering én gang daglig øker plasmaeksponeringen for ponatinib ca. 1,5 ganger mellom første dose og en steady state-tilstand. Selv om eksponeringer for ponatinib i plasma økte til steady state-nivåer ved kontinuerlig dosering, indikerer en farmakokinetisk populasjonsanalyse en begrenset økning i tilsynelatende oral clearance innen de første to ukene ved kontinuerlig dosering, noe som ikke anses som klinisk relevant. Ponatinib elimineres hovedsakelig via feces. Etter en oral enkeltdose av [¹⁴C]-merket ponatinib, blir ca. 87 % av den radioaktive dosen gjenfunnet i feces og ca. 5 % i urinen. Uendret ponatinib utgjorde henholdsvis 24 % og < 1 % av den administrerte dosen i avføring og urin, og resten av dosen består av metabolitter.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier med Iclusig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Renal utskillelse er ikke en viktig eliminasjonsvei for ponatinib, men den potensielle innvirkning av moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon på lever-eliminering er ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

En enkeltdose på 30 mg ponatinib ble administrert til pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon og til friske frivillige med normal leverfunksjon. Ponatinib C_{\max} var sammenlignbar hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og friske frivillige med normal leverfunksjon. Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon var ponatinib C_{\max} og $AUC_{0-\infty}$ lavere, og halveringstiden for ponatinib i plasma var lengre hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, men ikke klinisk signifikant forskjellig fra den hos friske frivillige med normal leverfunksjon.

In vitro-data viste ingen forskjell i plasmaproteinbinding mellom plasmaprøver fra friske personer og fra personer med nedsatt leverfunksjon (lett, moderat og alvorlig). Sammenlignet med friske frivillige med normal leverfunksjon, ble det ikke sett store forskjeller i ponatinib PK hos pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon. En reduksjon av startdosen av Iclusig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Forsiktighet bør utvises ved administrasjon av Iclusig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det er ikke utført studier med Iclusig ved doser høyere enn 30 mg hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, B & C).

Vesentlige faktorer som påvirker farmakokinetikken til ponatinib

Ingen spesifikke studier er utført for å evaluere effekten av kjønn, alder, rase og kroppsvekt på farmakokinetikken til ponatinib. En integrert farmakokinetisk populasjonsanalyse gjennomført for ponatinib tyder på at alder kan være prediktiv for varierende tilsynelatende oral clearance (CL / F) for ponatinib. Kjønn, rase og kroppsvekt var ikke prediktorer som kunne forklare farmakokinetisk variabilitet for ponatinib fra pasient til pasient.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Iclusig har blitt evaluert i studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, reproduksjonstoksisitet, fototoksisitet og karsinogenitet.

Ponatinib viste ikke gentoksiske egenskaper når det ble evaluert i standard *in vitro*- og *in vivo*-systemer.

Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning (beskrevet nedenfor):

Deplesjon av lymfoide organer ble observert i studier av toksisitet ved gjentatt dosering til rotter og cynomolgusaper. Effektene viste seg å være reversible etter seponering av behandlingen.

Det ble registrert hyper- / hypoplastiske endringer i kondrocytter i physis i studier av toksisitet ved gjentatt dosering til rotter.

Hos rotter ble inflammatoriske endringer ledsaget av økning i nøytrofiler, monocytter, eosinofiler og fibrinogennivå funnet i preputiale og klitorale kjertler etter kronisk dosering.

Hudforandringer i form av skorper, hyperkeratose eller erytem ble observert i toksisitetsstudier med cynomolgusaper. Tørr flassende hud ble observert i toksisitetsstudier med rotter.

I en studie på rotter ble diffust hornhinneødem med nøytrofil celleinfiltrasjon, og hyperplastiske endringer i lentikulært epitel som tyder på en mild fototoksisk reaksjon, observert hos dyr behandlet med ponatinib i doser på 5 og 10 mg / kg.

Hos cynomolgusaper ble det konstatert systoliske bilyder uten makroskopiske eller mikroskopiske korrelater hos enkelte dyr som ble behandlet med 5 og 45 mg / kg i enkelt-dose-toksisitetsstudien og 1, 2,5 og 5 mg/kg i den 4-ukers toksisitetsstudien med gjentatt dosering. Den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent.

Hos cynomolgusaper ble follikulær atrofi i skjoldbruskkjertelen hovedsakelig ledsaget av en reduksjon i T3-nivå og en tendens mot økte TSH-nivå ble observert i den 4-ukers toksisitetsstudien med gjentatt dosering.

Ponatinib-relaterte mikroskopiske funn i eggstokker (økt follikulær atresi) og testikler (minimal bakteriecelledegenerasjon) hos dyr behandlet med ponatinib i en dose på 5 mg / kg ble konstatert i toksisitetsstudier med gjentatt dosering til cynomolgusaper.

Ponatinib i doser på 3, 10 og 30 mg/kg ga økninger i urinmengde og elektrolyttutskillelse og forårsaket en reduksjon i magetømmingen i sikkerhetsfarmakologiske studier med rotter.

Hos rotter ble embryo-føtal toksisitet i form av postimplantasjonstap, redusert fostervekt og flere bløtvevs- og skjelettendringer observert ved toksiske maternelle doser. Flere føtale bløtvevs- og skjelettendringer ble også observert ved ikke-toksiske maternelle doser.

I en fertilitetsstudie på hann- og hunnrotter ble fertilitetsparametre for hunner redusert ved dosenivåer som tilsvarer klinisk eksponering for mennesker. Påvisning av embryotap før og etter implantasjon ble rapportert hos hunnrotter, og ponatinib kan derfor tenkes å påvirke fertiliteten hos kvinner negativt. Det var ingen påvirkning av fertilitetsparametre hos hannrotter. Den kliniske relevansen av disse funnene for fertilitet hos mennesker er ikke kjent.

Hos unge rotter ble dødelighet i forbindelse med inflammatoriske effekter observert hos dyr som ble behandlet med 3 mg/kg /dag, og redusert vektøkning ble observert ved doser på 0,75, 1,5 og 3 mg/kg/dag i løpet av behandlingsfasen før og like etter avvenning. Ponatinib påvirket ikke viktige utviklingsmessige parametre i den juvenile toksisitetsstudien.

I en toårig karsinogenitetsstudie av hann- og hunnrotter førte oral administrasjon av ponatinib ved 0,05, 0,1 og 0,2 mg/kg/dag hos hanner og 0,2 og 0,4 mg/kg/dag hos hunner ikke til noen tumorfremkallende effekt. Doser på 0,8 mg/kg/dag førte hos hunner til et plasmaeksponeringsnivå som var lavere enn eller tilsvarende eksponeringen hos mennesker ved doser fra 15 mg til 45 mg daglig. Det ble observert en statistisk signifikant økt forekomst av plateepitelkarsinom i klitoriskjertelen ved denne dosen. Den kliniske relevansen av disse funnene for mennesker er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettens kjerne

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumstivelsesglykolat

Kolloidal vannfri silika

Magnesiumstearat

Tablettedrasjering

Talkum

Makrogol 4000

Poly(vinylalkohol)

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Flasken inneholder en forseglet beholder med et tørkemiddel av molekyarsil. La beholderen være i flasken.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte

Flasker av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med skrulokk, som inneholder enten 30, 60 eller 180 tabletter, filmdrasjerte, sammen med en plastikkbeholder som inneholder et tørkemiddel av molekyarsil.

Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Flasker av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med skrulokk, som inneholder 30 tabletter, filmdrasjerte, sammen med en plastikkbeholder som inneholder et tørkemiddel av molekyarsil.

Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte

Flasker av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med skrulokk som inneholder enten 30 eller 90 tabletter, filmdrasjerte, sammen med en plastikkbeholder som inneholder et tørkemiddel av molekyarsil.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Håndtering

Pasienter må gjøres oppmerksomme på at de ikke må svelge beholderen med tørkemiddel som finnes i flasken.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Incyte Biosciences UK Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1 juli 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate,
Tafarnaubach,
Tredegar, NP22 3AA
Storbritannia

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

I hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig om formatet og innholdet i utdanningsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsformer og alle andre aspekter av programmet, med nasjonale myndigheter.

Det pedagogiske opplegget er rettet mot å gi informasjon som bidrar til å identifisere pasienter med behov for behandling så de kan forstå hvordan ponatinib skal brukes trygt, risikoen for pasientene, samt alvorlige bivirkninger der overvåking og dosejustering anbefales.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alle leger som forventes å forskrive ICLUSIG i hvert medlemsland hvor ICLUSIG markedsføres, er utstyrt med et Kjære helsepersonell-brev.

Nøkkelelementer i Kjære helsepersonell-brev:

- Viktigheten av å vurdere risikoen før man starter behandling med ponatinib.
 - Tilgjengelig data om forholdet mellom dose og risiko for vaskulære okklusive hendelser. Faktorer som må tas hensyn til hvis man vurderer dosereduksjon hos CP-KML-pasienter som har oppnådd en MCyR uten bivirkninger. Anbefaling for tett oppfølging av respons hvis det blir foretatt en dosereduksjon.
 - Anbefaling om å vurdere å seponere ponatinib hvis en komplett hematologisk respons ikke forekommer etter 3 måneder (90 dager).
 - Informasjon om viktige bivirkninger der overvåking og / eller dosejustering er anbefalt som beskrevet i preparatomtalen: pankreatitt, økt amylase og lipasenivåer, myelosuppresjon, unormale leverfunksjonstester, blødning, hjertesvikt / venstre ventrikkel dysfunksjon, vaskulære okklusive hendelser og hypertensjon.
 - Instruksjoner om behandling av uønskede hendelser basert på overvåking og dosejustering eller seponering av behandlingen.
- Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bestemme den optimale startdosen av Iclusig og vise at Iclusig er sikker og effektiv ved dosereduksjoner etter å ha oppnådd MCyR hos pasienter med CP-CML, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og presentere resultater fra en dose-respons-studie.	Juni 2019

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte
ponatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett, filmdrasjert inneholder 15 mg ponatinib (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

30 tabletter
60 tabletter
180 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ytterkartong:
Ikke svelg beholderen med tørkemiddel som finnes i flasken.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL.**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Incyte Biosciences UK Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/839/001	60 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/13/839/002	180 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/13/839/005	30 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFISERING FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ytterkartong:
Iclusig 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte
ponatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett, filmdrasjert inneholder 30 mg ponatinib (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ytterkartong:

Ikke svelg beholderen med tørkemiddel som finnes i flasken.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL.**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Incyte Biosciences UK Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/839/006 30 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFISERING FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytterkartong:
Iclusig 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte
ponatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett, filmdrasjert inneholder 45 mg ponatinib (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

30 tabletter
90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ytterkartong:
Ikke svelg beholderen med tørkemiddel som finnes i flasken.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL.**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Incyte Biosciences UK Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/839/003	30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/13/839/004	90 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFISERING FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ytterkartong:
Iclusig 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte
Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte
Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte
ponatinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Iclusig er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Iclusig
3. Hvordan du bruker Iclusig
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Iclusig
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Iclusig er og hva det brukes mot

Iclusig **brukes til å behandle** voksne med følgende typer **leukemi** som ikke lenger har nytte av behandling med andre legemidler, eller som har en viss genetisk forskjell som kalles en T315I-mutasjon:

- kronisk myelogen leukemi (KML): en type blodkreft der det er for mange unormale hvite blodceller i blodet og i benmargen (der blodcellene dannes).
- Philadelphia-kromosom-positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL): en type leukemi med for mange umodne hvite blodceller i blodet og bloddannende benmarg. Ved denne typen leukemi har noe av det genetiske materialet (DNA) blitt omorganisert og danner et unormalt kromosom, Philadelphia-kromosomet.

Iclusig tilhører en gruppe legemidler som kalles tyrosinkinasehemmere. Hos pasienter med KML og Ph+ ALL utløser en endring i DNA et signal som gjør at kroppen danner unormale hvite blodceller. Iclusig blokkerer dette signalet og stopper på den måten produksjonen av disse cellene.

2. Hva du må vite før du bruker Iclusig

Bruk ikke Iclusig

- dersom du er **allergisk** overfor ponatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Iclusig dersom du:

- har en lever- eller bukspyttkjertelsykdom eller nedsatt nyrefunksjon. Legen din vil kanskje ønske å ta ekstra forholdsregler.
- tidligere har misbrukt alkohol
- har hatt hjerteinfarkt eller hjerneslag
- har hatt blodpropp i blodårene
- har hatt nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene i én eller begge nyrer)
- har hjerteproblemer, inkludert hjertesvikt, uregelmessige hjerteslag og QT-forlengelse
- har høyt blodtrykk
- har hatt problemer med blødninger
- har, eller noen gang har hatt en hepatitt B-infeksjon (leverbetennelse som skyldes smitte med hepatitt B-viruset). Dette er fordi Iclusig kan føre til at hepatitt B blir aktiv igjen, noe som i enkelte tilfeller kan være livstruende. Før behandling startes vil du bli undersøkt nøye av legen din med tanke på tegn på en slik infeksjon.

Legen din vil utføre:

- vurdering av hjertefunksjon og tilstanden til arterier og vener
- en fullstendig blodtelling
Dette gjentas hver 2. uke i de første 3 månedene etter at du har begynt med behandlingen. Deretter utføres det månedlig eller som ordinert av legen.
- kontroll av serumproteinet som kalles lipase
Et serumprotein som kalles lipase vil bli sjekket hver 2. uke i de første 2 månedene og deretter med jevne mellomrom. Det kan bli nødvendig med pause i behandlingen eller reduksjon av dosen ved økning av lipase.
- leverfunksjonstester
Leverfunksjonstester utføres med jevne mellomrom, som ordinert av legen.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 18 år, da det ikke finnes tilgjengelige data for barn.

Andre legemidler og Iclusig

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Følgende legemidler kan påvirke eller bli påvirket av Iclusig:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** legemidler til behandling av soppinfeksjoner
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir:** legemidler til behandling av HIV-infeksjon
- **klaritromycin, telitromycin, troleandomycin:** legemidler til behandling av bakterieinfeksjoner
- **nefazodon:** et legemiddel til behandling av depresjon
- **johannesurt:** et naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon
- **karbamazepin:** et legemiddel til behandling av epilepsi, euforiske / depressive stadier og visse smertetilstander
- **fenobarbital, fenytoin:** legemidler til behandling av epilepsi
- **rifabutin, rifampicin:** legemidler til behandling av tuberkulose og visse andre infeksjoner
- **digoksin:** et legemiddel til behandling av hjertesvakhet
- **dabigatran:** et legemiddel til forebygging av blodpropp
- **kolkisin:** et legemiddel til behandling av anfall av urinsyregikt
- **pravastatin, rosuvastatin:** legemidler for å senke forhøyet kolesterolverdi
- **metotreksat:** et legemiddel til behandling av alvorlig leddbetennelse (revmatoid artritt), kreft og hudsykdommen psoriasis
- **sulfasalazin:** et legemiddel til behandling av alvorlig tarmbetennelse og revmatisk leddbetennelse

Inntak av Iclusig sammen med mat og drikke

Unngå grapefruktprodukter som for eksempel grapefruktjuice.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Råd om prevensjon til menn og kvinner**

Fertile **kvinner** som behandles med Iclusig bør unngå å bli gravide. **Menn** som behandles med Iclusig rådes til ikke å gjøre en kvinne gravid under behandlingen. Sikker prevensjon må benyttes under behandlingen.

Bruk Iclusig under graviditet **bare hvis legen din sier at det er helt nødvendig**, ettersom det er en potensiell risiko for fosterskader.

- **Amming**

Slutt å amme under behandlingen med Iclusig. Det er ikke kjent om Iclusig går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Du bør være spesielt forsiktig ved kjøring og bruk av maskiner ettersom pasienter som tar Iclusig kan oppleve synsforstyrrelser, svimmelhet, søvnighet og tretthet.

Iclusig inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor melkesukker (laktose), bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Iclusig

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Iclusig-behandling bør forskrives av en lege med erfaring i behandling av leukemi.

Iclusig er tilgjengelig som:

- en 45 mg tablett for den anbefalte dosen
- en 15 mg tablett og en 30 mg tablett til dosejusteringer

Den anbefalte startdosen er én 45 mg tablett én gang daglig.

Legen din kan redusere dosen du tar eller be deg midlertidig slutte å ta Iclusig dersom:

- en tilfredsstillende respons på behandlingen er oppnådd
- antallet hvite blodceller, kalt nøytrofiler, er redusert
- antallet blodplater er redusert
- det oppstår en alvorlig bivirkning som ikke påvirker blodet
 - betennelse i bukspyttkjertelen
 - forhøyede nivåer av serumproteinene lipase eller amylase
- du får hjerte- eller karproblemer.
- du har en leversykdom

Bruken av Iclusig kan gjenopptas med den samme eller en lavere dose etter at bivirkningen har opphørt eller er under kontroll. Legen kan vurdere om behandlingen virker på deg med jevne mellomrom.

Bruksanvisning

Svelg tablettene hele, med et glass vann. Tablettene kan tas med eller uten mat. Ikke knus eller oppløs tablettene.

Ikke svelg beholderen med tørkemiddel som finnes i flasken.

Behandlingens varighet

Sørg for å ta Iclusig daglig så lenge det er forskrevet. Dette er en langsiktig behandling.

Dersom du tar for mye av Iclusig

Snakk med legen din umiddelbart dersom dette skjer.

Dersom du har glemt å ta Iclusig

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta din neste dose til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med Iclusig

Ikke slutt å ta Iclusig uten legens tillatelse.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pasienter i alderen 65 år og eldre er mer tilbøyelige til å få bivirkninger.

Søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du opplever noen av de **følgende alvorlige** bivirkninger.

Dersom du får unormale resultater fra blodprøver, skal du kontakte legen umiddelbart.

Alvorlige bivirkninger (vanlige: forekommer hos 1 til 10 av 100 brukere):

- lungeinfeksjon
- betennelse i bukspyttkjertelen. Informer legen din umiddelbart dersom det oppstår betennelse i bukspyttkjertelen. Symptomer er kraftige smerter i mage og rygg.
- feber, ofte med andre tegn på infeksjon på grunn av redusert antall hvite blodceller
- hjerteinfarkt
- endringer i blodnivå:
 - redusert antall røde blodceller (symptomer inkluderer: svakhet, svimmelhet, tretthet (fatigue))
 - redusert antall blodplater (symptomer inkluderer: økt tendens til å blø eller få blåmerker)
 - redusert antall hvite blodceller kalt nøytrofiler (symptomer inkluderer: økt tendens til infeksjon)
 - økt nivå av serumproteinet kjent som lipase
- en hjerterytmeforstyrrelse, unormal puls
- hjertesvikt (symptomer inkluderer: svakhet, tretthet (fatigue), hovne ben)
- ubehagelig trykk, metthetsfølelse, klemming eller smerter i midten av brystet (angina pectoris) og brystmerter som ikke er relatert til hjertet
- høyt blodtrykk
- innsnevring av arteriene i hjernen
- problemer med blodkarene i hjertemuskelen
- blodinfeksjon
- nyreskader
- hovne eller røde hudområder som føles varme og ømme (cellulitt)
- dehydrering
- urinveisinfeksjon
- slag
- pustevansker
- væske i brystkassen (kan forårsake pustevansker)
- diaré
- blodpropp i en dyp vene, plutselig veneobstruksjon, blodpropp i en blodåre i lungene (symptomer inkluderer: hetetokter, rødme, rødhet i ansiktet, pustevansker)

- slag (symptomer inkluderer: vanskeligheter med å snakke eller bevege seg, søvnighet, migrene, unormale fornemmelser)
- problemer med blodsirkulasjonen (symptomer inkluderer: smerter i bena eller armene, kaldhet i hender og føtter)
- lavt blodtrykk
- bakterier i blodet
- blodpropp i halsarterien
- tykktarmbetennelse som følge av bakterien *C. difficile* (kolitt)
- forstoppelse
- redusert natrium i blodet
- hudkreft (plateepitelkarsinom i huden)
- besvimelse (synkope)
- økt tendens til å blø eller få blåmerker

Andre mulige bivirkninger som kan oppstå med følgende hyppigheter er:

Svært vanlige bivirkninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 brukere):

- infeksjon i øvre luftveier
- redusert matlyst
- søvnløshet
- hodepine, svimmelhet
- hoste
- diaré, oppkast, kvalme
- økt nivå i blodet av flere leverenzymer kalt:
 - alaninaminotransferase
 - asparataminotransferase
- utslett, tørr hud
- smerter i skjelett, ledd, rygg, armer eller ben, muskelkramper
- tretthet (fatigue), opphopning av væske i armer og/eller ben, feber, smerter

Vanlige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 av 100 brukere):

- betennelse i hårsekkene, hovne eller røde områder under huden som føles varme og ømme
- nedsatt funksjon av skjoldbruskkjertelen
- væskeansamling
- lavt kalsium-, fosfat- eller kaliumnivå i blodet
- forhøyede blodsukker- eller urinsyrenivå i blodet, høye blodfettverdier for triglyserider
- vekttap
- drypp
- nervelidelser i armer og/eller ben (som ofte fører til nummenhet og smerter i hender og føtter)
- letargi, migrene
- økt eller redusert følelse av berøring eller fornemmelse, unormal følelse som prikking, kribling og kløe
- tåkesyn, tørre øyne, infeksjon i øynene
- hevelse i øyelokk eller rundt øynene, forårsaket av for mye væske
- hjertebank
- smerter i ett eller begge ben når du går eller trener, som forsvinner etter noen minutters hvile
- hetetokter, rødme
- neseblødning, vanskelig for å produsere stemmelyder, hypertensjon i lungene
- økt nivå i blodet av lever- og bukspyttkjertelenzymer:
 - amylase
 - alkalisk fosfatase
 - gamma-glutamyltransferase
- halsbrann forårsaket av refluks av magesyrer, betennelse i munnen, opphovning i magen eller ubehag eller fordøyelsesbesvær, tørr munn
- økt nivå av bilirubin i blodet – det gule nedbrytingsproduktet av blodpigment
- smerter i muskler, skjelettsystemet eller nakke

- hudutslett, kløe, avskalling av huden, unormale hudfortykkninger, rødhet, blåmerker, smerter i huden, endringer i hudfarge, hårtap
- hevelse i ansiktsvev forårsaket av overflødig væske
- nattesvette, økt svetting
- manglende evne til å få eller opprettholde en ereksjon
- frysninger, influensalignende sykdom
- mageblødning (symptomer inkluderer: magesmerter, oppkast av blod)

Mindre vanlige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 av 1000 brukere):

- stoffskifteforstyrrelser forårsaket av nedbrytningsproduktet fra kreftceller som dør
- blødning i hjernen
- obstruksjon av blodkarene i øyet, synsforstyrrelser
- hjerteproblemer, brystmerter på venstre side, dysfunksjon av venstre hjertekammer
- innsnevring av blodårer, dårlig blodsirkulasjon, plutselig blodtrykksøkning
- nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene i én eller begge nyrer)
- sirkulasjonsproblemer i milten
- leverskade, gulsott (symptomer inkluderer: gulhet i huden og det hvite i øynene)

Ikke kjent (forekommer hos et ukjent antall brukere):

- en tidligere gjennomgått hepatitt B-infeksjon (leverinfeksjon) kan aktiveres på nytt (tilbakefall)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Iclusig

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på flasken og på esken etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Flasken inneholder en forseglet plastikkbeholder med tørkemiddel av molekyllarsil. La beholderen være i flasken. Ikke svelg tørkemiddelet i beholderen.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Iclusig

- Virkestoffet er ponatinib.
Hver 15 mg tablett, filmdrasjert inneholder 15 mg ponatinib (som ponatinibhydroklorid).
Hver 30 mg tablett, filmdrasjert inneholder 30 mg ponatinib (som ponatinibhydroklorid).
Hver 45 mg tablett, filmdrasjert inneholder 45 mg ponatinib (som ponatinibhydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, maisstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat, silika (kolloidal vannfri), magnesiumstearat, talkum, makrogol 4000, polyvinylalkohol, titandioksid (E171).

Hvordan Iclusig ser ut og innholdet i pakningen

Iclusig tabletter, filmdrasjerte er hvite, runde og avrundet på oversiden og undersiden.
Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte er ca. 6 mm i diameter med "A5" på den ene siden.
Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte er ca. 8 mm i diameter med "C7" på den ene siden.
Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte er ca. 9 mm i diameter med "AP4" på den ene siden.

Iclusig er tilgjengelig i plastflasker, som hver inneholder en beholder med tørkemiddel av molekylarsil. Flaskene er pakket i en pappeske.

Flasker med Iclusig 15 mg inneholder enten 30, 60 eller 180 tabletter, filmdrasjerte.

Flasker med Iclusig 30 mg inneholder 30 tabletter, filmdrasjerte.

Flasker med Iclusig 45 mg inneholder enten 30 eller 90 tabletter, filmdrasjerte.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Incyte Biosciences UK Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road, Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Storbritannia

Tilvirker

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Str. 378
93055 Regensburg
Tyskland

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate,
Tafarnaubach,
Tredegar, NP22 3AA
Storbritannia

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.