

**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 filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg ponatinib (som hydroklorid).

### *Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg laktosemonohydrat.

### Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg ponatinib (som hydroklorid).

### *Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg laktosemonohydrat.

### Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 45 mg ponatinib (som hydroklorid).

### *Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver filmdrasjerte tablett 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 filmdrasjert tablett som er ca. 6 mm i diameter, preget med "A5" på den ene siden.

### Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte

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

### Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte

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

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Iclusig er indisert til voksne pasienter med

- kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase, akselerert fase eller blastfase, 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.
- Philadelphiakromosom-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

Behandlingen bør startes opp 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.

Seponering av ponatinib bør vurderes hvis en komplett hematologisk respons ikke er oppnådd etter 3 måneder (90 dager).

Risikoen for arterielle okklusive hendelser vil trolig være doserelatert. En reduksjon av dosen med Iclusig til 15 mg bør vurderes 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 10<sup>9</sup>/l) og trombocytopeni (trombocytter < 50 x 10<sup>9</sup>/l) som ikke er relatert til leukemi er oppsummert i tabell 1.

**Tabell 1 Dosemodifikasjoner ved myelosuppresjon**

ANC* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l eller trombocytter < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Første forekomst: <ul style="list-style-type: none"><li>Iclusig bør avbrytes og gjenopptas ved samme dose inntil ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l og trombocytter ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l</li></ul>
	Gjentakelse på 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Iclusig bør avbrytes og gjenopptas ved dosen på 30 mg inntil ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l og trombocytter ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l</li></ul>
	Gjentakelse på 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Iclusig bør avbrytes og gjenopptas ved dosen på 15 mg inntil ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l og trombocytter ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l</li></ul>
*ANC = absolutt nøytrofittall	

### 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 asymptomatisk forhøyet lipase/amylase	Iclusig bør fortsettes med samme dose
Kun Grad 3 eller 4 asymptomatisk forhøyet lipase/amylase (> 2,0 x IULN*)	Forekomst ved 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Iclusig bør avbrytes og gjenopptas med dose på 30 mg etter bedring til ≤ Grad 1 (&lt; 1,5 x IULN)</li></ul> Forekomst ved 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Iclusig bør avbrytes og gjenopptas med dose på 15 mg etter bedring til ≤ Grad 1 (&lt; 1,5 x IULN)</li></ul> Forekomst ved 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Seponering av Iclusig bør vurderes</li></ul>
Grad 3 pankreatitt	Forekomst ved 45 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Iclusig bør avbrytes og gjenopptas med dose på 30 mg etter bedring til &lt; Grad 2</li></ul> Forekomst ved 30 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Iclusig bør avbrytes og gjenopptas med dose på 15 mg etter bedring til &lt; Grad 2</li></ul> Forekomst ved 15 mg: <ul style="list-style-type: none"><li>Seponering av Iclusig bør vurderes</li></ul>
Grad 4 pankreatitt	Iclusig bør seponeres
*IULN = institusjonens øvre normalgrense	

### Hepatisk toksisitet

Doseringsavbrudd eller seponering kan være nødvendig som beskrevet i tabell 3.

**Tabell 3   Anbefalt doseringsendring ved hepatisk toksisitet**

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

\*ULN = laboratoriets øvre normalgrense

### 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

Iclusig er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele. Pasientene må ikke knuse eller løse opp tablettene. Iclusig kan tas til eller utenom måltider.

Pasienter må gjøres oppmerksomme på at de ikke må svelge tørkemiddelet som finnes i boksen.

## 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 redusert antall trombocytter, anemi eller nøyтроpeni utviklet dette i løpet av de 3 første månedene av behandling. Hyppigheten av disse bivirkningene er større hos pasienter med akselerert fase KML (AP-KML) eller blastfase KML (BP-KML)/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 forbundet i noen tilfeller med permanent nedsettelse eller tap av synsevne, stenose av store arterielle kar i hjernen, alvorlig perifer vaskulær sykdom, renal arteriestenose (forbundet med forverret, 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 (behandlingsfremkallende frekvenser). Noen pasienter opplevde mer enn én type hendelse. Bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær, og perifer vaskulær okklusjon (behandlingsfremkallende 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 (behandlingsfremkallende frekvenser). Alvorlige bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingsfremkallende 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 (behandlingsfremkallende frekvenser). Alvorlige bivirkninger i form av venøs tromboembolisme forekom hos 5 % av pasientene (behandlingsfremkallende 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 forverring, labil eller behandlingsresistent hypertensjon, bør behandlingen avbrytes og undersøkelse av pasienten med tanke på renal arteriestenose bør vurderes.

Behandlingsfremkallet 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 ventrikkeldysfunksjon forekom hos Iclusig-behandlede pasienter, inkludert hendelser knyttet til tidligere vaskulære okklusive hendelser. Pasientene bør overvåkes for tegn eller symptomer som tyder på hjertesvikt og de bør behandles som klinisk indisert, inkludert avbrudd av Iclusig. Seponering av ponatinib bør vurderes 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. Iclusig bør avbrytes, og pasienten bør undersøkes med tanke på alvorlig eller svært alvorlig blødning.

#### *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 tyrosinkinasehemmere. 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 med 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, total laktasemangel 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 enkeltdose 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 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.

### Virkestoffer 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 % 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.



## Virkestoffer 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 gjøre en kvinne gravid under behandlingen. En sikker prevensjonsmetode må benyttes under behandlingen. Det er ukjent om ponatinib påvirker effekten av systemiske hormonelle prevensjonsmidler. En alternativ prevensjonsmetode eller tilleggsprevensjon 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, alle pasienter som fremdeles tok en daglig dose på 45 mg anbefalt å redusere dosen, selv om de ikke hadde noen bivirkninger. Dette som en respons på den fortsatte forekomsten av vaskulære okklusive hendelser i den kliniske studien. På tidspunktet for rapporten hadde alle eksisterende 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/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 KML/Ph+ ALL-pasienter).

De vanligste alvorlige bivirkningene > 2 % (behandlingsfremkallende frekvenser) var pneumoni (7,1 %), pankreatitt (5,8 %), pyreksi (4,5 %), magesmerter (4,5 %), hjerteinfarkt (4,0 %), atrieflimmer (4,0 %), perifer arteriell okklusiv sykdom (3,8 %), anemi (3,6 %), angina pectoris (3,3 %), redusert antall trombocytter (3,1 %), febril nøyotropeni (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 (behandlingsrelaterte frekvenser) forekom hos henholdsvis 9 %, 7 % og 7 % av Iclusig-behandlede pasienter. Alvorlige venøse okklusive hendelser (behandlingsfremkallende frekvenser) forekom hos 5 % av pasientene.

Bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingsfremkallende 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 (behandlingsfremkallende 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.

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

#### Tabell over bivirkninger

Bivirkninger som ble rapportert hos alle KML- og Ph+ ALL-pasienter er presentert i tabell 4. Frekvenskategoriene er svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), 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**

Organklassesystem	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 antall trombocytter, redusert nøytrofittall
	Vanlige	pancytopeni, febril nøyotropeni, redusert antall hvite blodceller, redusert antall lymfocytter
Endokrine sykdommer	Vanlige	hypotyreoidisme
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

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
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, koronararteriesykdom, angina pectoris, perikardeffusjon, atrieflimmer, redusert ejsjonsfraksjon, 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 (ALAT), økt aspartataminotransferase (ASAT)
	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, muskelkramper
	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, nøytropeni, og anemi var høyere hos pasienter med AP-KML og BP-KML/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 forekom sjelden (trombocytopeni 4 %, nøytropeni 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).

##### *Alvorlige kutane bivirkninger*

Alvorlige hudreaksjoner (som Stevens-Johnsons syndrom) har vært rapportert i forbindelse med noen BCR-ABL tyrosinkinase-hemmere. Pasientene skal informeres om å rapportere mistenkte hudreaksjoner umiddelbart, spesielt dersom reaksjonene er forbundet med blemmedannelse, hudavskalling, systemiske symptomer eller slimhinner er påvirket.

**Tabell 5 Forekomst av klinisk relevante grad 3/4\* laboratorieavvik hos  $\geq 2$  % 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) (%)
<b>Hematologi</b>				
Trombocytopeni (reduert antall trombocytter)	40	35	49	46
Nøytropeni (reduert ANC)	34	23	52	52
Leukopeni (reduert WBC)	25	12	37	53
Anemi (reduert Hgb)	20	8	31	46
Lymfopeni	17	10	25	28
<b>Biokjemi</b>				
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: antineoplastiske midler, 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 og T315I mutant ABL med  $IC_{50}$ -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 %)  $\geq$  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  $IC_{50}$ -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 én 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-KML 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 effektendepunktet 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 effektendepunktet 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**

<b>Pasientens karakteristika ved registrering</b>	<b>Total sikkerhetspopulasjon n=449</b>
<b>Alder</b>	
Median, år (område)	59 (18 - 94)
<b>Kjønn, n (%)</b>	
Menn	238 (53 %)
<b>Rase, n (%)</b>	
Asiatisk	59 (13 %)
Svart/afroamerikaner	25 (6 %)
Hvit	352 (78 %)
Annet	13 (3 %)
<b>ECOG funksjonsstatus, n (%)</b>	
ECOG=0 eller 1	414 (92 %)
<b>Sykdomshistorikk</b>	
Median tid fra diagnose til første dose, år (område)	6,09 (0,33 – 28,47)
Resistent mot tidligere TKI-terapi <sup>a*</sup> , 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 (%) <sup>b</sup>	
Ingen	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
<sup>a*</sup> av 427 pasienter som rapporterte tidligere TKI-terapi med dasatinib eller nilotinib	
<sup>b</sup> 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)
<b>Cytogenetisk respons</b>			
Major(MCyR) <sup>a</sup> % (95 % KI)	55 % (49-62)	51 % (44-58)	70 % (58-81)
Komplett (CCyR) % (95 % KI)	46 % (40-52)	40 % (33-47)	66 % (53-77)
<b>Major molekylær respons<sup>b</sup></b> % (95 % KI)	39 % (33-46)	34 % (27-40)	58 % (45-70)
<sup>a</sup> 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. <sup>b</sup> Målt i perifert blod. Definert som et ≤ 0,1 % forhold mellom BCR-ABL- og ABL-transkripsjoner på den internasjonale skalaen (IS) (dvs. ≤ 0,1 % BCR-ABL <sup>IS</sup> , 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 TKIs oppnådde høyere cytogenetiske, hematologiske og molekylære responser. Av CP-KML-pasienter som tidligere hadde vært behandlet med én, to, tre eller fire TKIs, 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) en 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 eksisterende pasienter på 48 måneder, hadde median varighet for MCyR og MMR ennå ikke blitt nådd. Basert på Kaplan-Meier-estimer vil anslagsvis 82 % (95 % KI: [74 %–88 %]) av CP-KML-pasientene (median varighet av behandlingen: 32,2 måneder) som oppnådde en MCyR forventes å opprettholde denne responsen ved 48 måneder og 61 % (95 % KI: [51 %–79 %]) av CP-KML-pasientene som oppnådde en 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-KML.

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)
<b>Hematologisk responsfrekvens</b>						
Major <sup>a</sup> (MaHR) % (95 % KI)	57 % (45-68)	57 % (44-69)	56 % (31-79)	31 % (20-44)	32 % (18-49)	29 % (13-51)
Komplett <sup>b</sup> (CHR) % (95 % KI)	51 % (39-62)	49 % (37-62)	56 % (31-79)	21 % (12-33)	24 % (11-40)	17 % (5-37)
<b>Major cytogenetisk respons<sup>c</sup></b> % (95 % KI)	39 % (28-50)	34 % (23-47)	56 % (31-79)	23 % (13-35)	18 % (8-34)	29 % (13-51)
<sup>a</sup> 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. <sup>b</sup> CHR: WBC = institusjonens UNL, ANC = 1000/mm <sup>3</sup> , trombocytter = 100 000/mm <sup>3</sup> , 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 (inkludert ingen hepatomegali eller splenomegali). <sup>c</sup> 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)
<b>Hematologisk responsfrekvens</b>			
Major <sup>a</sup> (MaHR) % (95 % KI)	41 % (24-59)	50 % (19-81)	36 % (17-59)
Komplett <sup>b</sup> (CHR) % (95 % KI)	34 % (19-53)	40 % (12-74)	32 % (14-55)
<b>Major cytogenetisk respons<sup>c</sup></b> % (95 % KI)	47 % (29-65)	60 % (26-88)	41 % (21-64)
<sup>a</sup> 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. <sup>b</sup> CHR: WBC ≤ institusjonens UNL, ANC ≥ 1000/mm <sup>3</sup> , trombocytter ≥ 100 000/mm <sup>3</sup> , 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 (inkludert ingen hepatomegali eller splenomegali). <sup>c</sup> 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			

Median tid til MaHR hos pasienter med AP-KML, BP-KML, og Ph+ ALL var 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  $\geq 3$  (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 anbefaling av potensiell 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 (data per 7. april 2014)**

	Siste dose ved starten av første vaskulære okklusive hendelse		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>Oppnådd MCyR ved 45 mg (n=86)</b>	19	6	0
<b>Oppnådd MCyR ved 30 mg (n=45)</b>	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 potensiell 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 av 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 (data per 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
<b>Ingen dosereduksjon</b>	19	13 (68 %)	18	11 (61 %)
<b>Dosereduksjon kun til 30 mg</b>	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 %)	--	--
<b>Enhver dosereduksjon til 15 mg</b>	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 31 CP-KML-pasienter 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 samlet 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<sub>max</sub> 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  $AUC_{(0-\tau)}$  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 ponatinib-eksponering ( $C_{max}$  og AUC) i plasma 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-resistensprotein BCRP. Ponatinib er ikke et substrat for humant 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 [<sup>14</sup>C]-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 feces 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 har 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, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, reproduksjonstoksitet, fototoksitet 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 toksisitetstester 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 toksisitetstester 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-toksitetsstudien og 1, 2,5 og 5 mg/kg i 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-nivåer og en tendens mot økte TSH-nivåer ble observert i 4-ukers toksisitetstudien 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 toksisitetstudier 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 behandlingsfasene før og like etter avvenning. Ponatinib påvirket ikke negativt viktige utviklingsmessige parametre i den juvenile toksisitetstudien.

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 plasmæksponeringsnivå 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

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Natriumstivelsesglykolat

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

#### Tablettedrasjering

Talkum

Makrogol 4000

Poly(vinylalkohol)

Titandioksid (E171)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Boksen inneholder en forseglet beholder med et tørkemiddel av molekylarsil. La tørkemiddelet være i boksen.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte

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

#### Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med skrulokk, som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter, sammen med en plastbeholder som inneholder et tørkemiddel av molekylarsil.

#### Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte

Bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med skrulokk som inneholder enten 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter, sammen med en plastbeholder som inneholder et tørkemiddel av molekylarsil.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **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

Dato for siste fornyelse:

## **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. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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-KML, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og presentere resultater fra en dose-respons-studie.	August 2021

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

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

**YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte  
ponatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett 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 tørkemiddelet som finnes i boksen.

**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/1/13/839/001	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 UMLEVERING****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:  
SN:  
NN:

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

**YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte  
ponatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett 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 tørkemiddelet som finnes i boksen.

**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 UMLEVERING**

**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:  
SN:  
NN:

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

**YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte  
ponatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett 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 tørkemiddelet som finnes i boksen.

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASIFISERING FOR UTLEVERING****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:  
SN:  
NN:

## **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** (blodkreft) 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 blodkreft 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 leversykdom 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 pasienter bli undersøkt nøye av lege med tanke på tegn på slik infeksjon.

Legen din vil utføre:

- vurdering av hjertefunksjon og tilstanden til arterier (pulsårer) og vener (samleårer)
- 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 bestemt 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 plantebasert legemiddel som brukes til å behandle depresjon
- **karbamazepin:** et legemiddel til behandling av epilepsi, euforiske/depressive tilstander 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 hjertesvakhhet
- **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 produkter med grapefrukt, 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 bilkjøring og bruk av maskiner, ettersom pasienter som tar Iclusig kan oppleve synsforstyrrelser, svimmelhet, søvnlighet og tretthet.

### **Iclusig inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, 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 (blodkreft).

Iclusig er tilgjengelig som:

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

**Den anbefalte startdosen er én 45 mg filmdrasjert 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 hendelsen har opphørt eller er under kontroll. Legen kan vurdere din respons på behandlingen med jevne mellomrom.

### **Bruksanvisning**

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

Ikke svelg tørkemiddelet som finnes i boksen.

### **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:** kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):

- lungeinfeksjon (kan forårsake pustevansker)
- 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 (symptomene omfatter: plutselig økt hjerterytme/hjertebank, brystsmerter, kortpustethet)
- 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 brystsmerter som ikke er relatert til hjertet
- høyt blodtrykk
- innsnevring av arteriene i hjernen
- problemer med blodkarene i hjertemuskelen
- blodinfeksjon
- hovne eller røde hudområder som føles varme og ømme (cellulitt)
- dehydrering
- 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)
- blodpropp i hovedarteriene som fører blodet til hodet eller halsen (halsarterien)
- forstoppelse
- redusert natrium i blodet
- økt tendens til å blø eller få blåmerker

**Andre** mulige bivirkninger som kan oppstå med følgende hyppigheter er:

**Svært vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):

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

**Vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 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
- nerverlidelser 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
- mageblødning (symptomer omfatter: magesmerte, blodig oppkast)
- økt nivå av bilirubin i blodet – det gule nedbrytingsproduktet av blodpigment (symptomer omfatter: mørkegul urin)
- smerter i skjelettsystemet eller nakke
- hudutslett, kløe, avskalling av huden, unormale hudfortykninger, 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

**Mindre vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 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)
- plagsomt utslett med blemmer eller hudavskalling som er spredt ut over kroppen og som opptrer sammen med tretthet. Informer legen din umiddelbart dersom du opplever disse symptomene.

### **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 boksen og på esken etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Boksen inneholder en forseglet plastbeholder med tørkemiddel av molekyllarsil. La tørkemiddelet være i boksen. Ikke svelg tørkemiddelet i boksen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Iclusig**

- Virkestoffet er ponatinib.  
Hver 15 mg filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg ponatinib (som ponatinibhydroklorid).  
Hver 30 mg filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg ponatinib (som ponatinibhydroklorid).  
Hver 45 mg filmdrasjerte tablett inneholder 45 mg ponatinib (som ponatinibhydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat, silika (kolloidal vannfri), magnesiumstearat, talkum, makrogol 4000, polyvinylalkohol, titandioksid (E171). Se avsnitt 2 "Iclusig inneholder laktose".

## Hvordan Iclusig ser ut og innholdet i pakningen

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

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

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

Bokser med Iclusig 30 mg inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

## Tilvirkere

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Str. 378  
93055 Regensburg  
Tyskland

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>.