

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 filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Iclusig er indisert ved behandling av voksne pasienter med

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

Dosering

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

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

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

Risikoen for vaskulære okklusive hendelser vil trolig være doserelatert. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å gjøre formelle anbefalinger om dosereduksjon (ved fravær av bivirkninger) hos pasienter med kronisk fase (CP) KML som har oppnådd uttalt cytogenetisk respons. Hvis det vurderes å redusere dosen, må man ta hensyn til følgende faktorer i en individuell nytte-/risikovurdering: 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 filmdrasjerte tabletter tilgjengelig.

Myelosuppresjon

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

Tabell 1 Dosemodifikasjoner ved myelosuppresjon

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

Vaskulær okklusjon

Hos en pasient som står i fare for å utvikle en arteriell eller venøs okklusiv hendelse, skal Iclusig umiddelbart seponeres. 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 trombotiske hendelser. Behandling med Iclusig skal seponeres midlertidig dersom hypertensjonen ikke blir kontrollert medisinsk.

Pankreatitt

Anbefalte modifikasjoner for pankreatiske bivirkninger er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2 Dosemodifikasjoner for pankreatitt og forhøyet lipase / amylase

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

Eldre pasienter

Av de 449 pasientene i den kliniske studien av Iclusig, var 155 (35 %) \geq 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 alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 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 \geq 50 ml / min bør kunne trygt få Iclusig uten dosejustering. Forsiktighet bør utvises ved administrasjon av Iclusig hos pasienter med estimert kreatininclearance på < 50 ml / min, eller nyresykdom i sluttstadiet.

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Viktige bivirkninger

Myelosuppresjon

Iclusig er forbundet med alvorlig (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad 3 eller 4) trombocytopeni, nøytropeni, og anemi. Hyppigheten av disse bivirkningene er større hos pasienter med akselerert fase KML (AP-KML) eller blastfase KML (BP-CML)/Ph+ ALL enn i kronisk fase KML (CP-KML). En fullstendig blodtelling skal utføres hver 2. uke de første 3 månedene og deretter månedlig eller når klinisk indisert. Myelosuppresjon var vanligvis reversibel og ble som oftest håndtert ved å seponere Iclusig midlertidig eller ved å redusere dosen (se pkt. 4.2).

Vaskulær okklusjon

Arterielle og venøse tromboser og okklusjoner, inkludert fatalt hjerteinfarkt, hjerneslag, stenose av store arterielle kar i hjernen, alvorlig perifer vaskulær sykdom, 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. Vaskulære okklusive bivirkninger var hyppigere med stigende alder, og hos pasienter som tidligere hadde hatt iskemi, hypertensjon, diabetes, eller hyperlipidemi.

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

I fase 2-studien forekom bivirkninger som arteriell og venøs okklusjon hos 23 % av pasientene (behandlingskrevende frekvenser). Noen pasienter har opplevd mer enn én type hendelse. Bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær, og perifer vaskulær okklusjon (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos henholdsvis 9,6 %, 7,3 % og 6,9 % av Iclusig-behandlede pasienter. Venøse okklusive hendelser (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos 5,0 % av pasientene.

I fase 2-studien forekom alvorlige bivirkninger som arteriell og venøs okklusjon hos 18 % av pasientene (behandlingskrevende frekvenser). Alvorlige bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingskrevende frekvenser), forekom hos henholdsvis 6,7 %, 5,6 % og 5,1 % av Iclusig-behandlede pasienter. Alvorlige venøse okklusive hendelser (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos 4,5 % av pasientene (se pkt. 4.8).

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

Hypertensjon kan bidra til risiko for arterielle trombotiske hendelser. 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).

Behandlingskrevende hypertensjon oppstod hos Iclusig-behandlede pasienter. Pasienter kan kreve presserende klinisk intervensjon for hypertensjon assosiert med forvirring, hodepine, brystsmertesmerter eller kortpustethet.

Kongestiv hjertesvikt

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

Pankreatitt og serumlipase

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

Unormal leverfunksjon

Iclusig kan medføre forhøyet ALAT, ASAT, bilirubin og alkalisk fosfatase. Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingen innledes og overvåkes med jevne mellomrom, når klinisk indisert.

Hemoragi

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

Legemiddelinteraksjoner

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

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

QT-forlengelse

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

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Laktose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkestoffer som kan øke serumkonsentrasjonen av ponatinib

CYP3A-hemmere

Ponatinib metaboliseres av CYP3A4.

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

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

Substanser som kan redusere serumkonsentrasjonen av ponatinib

CYP3A-induktorer

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

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

Substanser som ponatinib kan endre plasmakonsentrasjonen av

Transportsubstrater

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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

Effekten av Iclusig på mannlig og kvinnelig fertilitet er ukjent.

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. På tidspunktet for rapporten hadde blivende pasienter en minimum oppfølging på 27 måneder. Median varighet av Iclusig-behandlingen var 866 dager hos CP-KML-pasienter, 590 dager hos AP-KML-pasienter og 86 dager hos BP-KML/Ph+ ALL-pasienter. Median doseintensitet var 36 mg eller 80 % av den forventede 45 mg dosen.

De vanligste alvorlige bivirkningene > 1 % (behandlingsrelaterte frekvenser) var pankreatitt (5,6 %), pyreksi (4,2 %), magesmerter (4,0 %), hjerteinfarkt (3,6 %), atrieflimmer (3,3 %), anemi (3,3 %), redusert platetall (3,1 %), febril nøytropeni (2,9 %), hjertesvikt (2,0 %), økt lipase (1,8 %), dyspné (1,6 %), diaré (1,6 %), redusert nøytrofiltall (1,3 %), pancytopeni (1,3 %) og perikardialeffusjon (1,3 %).

Alvorlige bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos henholdsvis 6,7 %, 5,6 % og 5,1 % av Iclusig-behandlede pasienter. Alvorlige venøse okklusive hendelser (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos 4,5 % av pasientene.

Totalt sett var de vanligste bivirkningene (≥ 20 %) redusert platetall, utslett, tørr hud og magesmerter.

Bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos henholdsvis 9,6 %, 7,3 % og 6,9 % av Iclusig-behandlede pasienter. Venøse okklusive hendelser (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos 5,0 % av pasientene. Samlet sett har bivirkninger som arteriell og venøs okklusjon forekommet hos 23 % av Iclusig-behandlede pasienter i fase 2-studien, mens alvorlige bivirkninger forekom hos 18 % av pasientene. Noen pasienter har opplevd mer enn én type hendelse.

Hyppigheten av behandlingsrelaterte bivirkninger som førte til seponering var 14 % hos CP-KML, 7 % hos AP-CML og 4 % hos BP-KML/Ph+ ALL.

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger som ble rapportert hos alle KML og Ph+ ALL er presentert i tabell 3.

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

Tabell 3 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
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	anemi, redusert platetall, redusert nøytrofiltall
	Vanlige	pancytopeni, febril nøytropeni, redusert antall hvite blodceller
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	redusert matlyst
	Vanlige	dehydrering, væskeretensjon, hypokalsemi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypofosfatemi, hypertriglyseridemi, hypokalemi, vekttap
	Mindre vanlige	tumorlysesyndrom
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	hodepine, svimmelhet
	Vanlige	cerebrovaskulært tilfelle, hjerneinfarkt, perifer nevropati, slapphet, migrene, hyperestesi, hypoestesi, parestesi, transitorisk iskemisk anfall
	Mindre vanlige	cerebral arteriestenose
Øyesykdommer	Vanlige	tåkesyn, tørre øyne, periorbital ødem, øyelokksødem
	Mindre vanlige	retinal venetrombose, retinalveneokklusjon, retinal arterieokklusjon, synssvekkelse
Hjertesykdommer	Vanlige	hjertesvikt, hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt, koronarsykdom, angina pectoris, perikardeffusjon, atrieflimmer, redusert ejeksjonsfraksjon
	Mindre vanlige	myokardiskemi, akutt koronarsyndrom, hjerteubehag, iskemisk kardiomyopati, arteriospasm koronarsykdom, venstre ventrikkeldysfunksjon, atrieflutter
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
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
	Mindre vanlige	mageblødning

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	økt alaninaminotransferase, økt asparataminotransferase
	Vanlige	økt bilirubinnivå i blodet, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt gamma-glutamyltransferase
	Mindre vanlige	levertoksisitet, 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
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
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 trombosier. Pasienter med og uten kardiovaskulære risikofaktorer, inkludert pasienter i alderen 50 år eller yngre, opplevde disse hendelsene. Vaskulære 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-CML/Ph+ ALL enn hos pasienter med CP-KML (se tabell 5). Myelosuppresjon ble rapportert hos pasienter med normale laboratorieverdier ved "baseline" samt hos pasienter med pre-eksisterende laboratorieavvik.

Seponering på grunn av myelosuppresjon skjedde sjelden (trombocytopeni 4,5 %, nøytropeni og anemi < 1 % hver).

Tabell 4 Forekomst av klinisk relevante Grad 3/4 * laboratorieavvik hos ≥ 2 % av pasientene i alle sykdomsgrupper

Laboratorieundersøkelser	Alle pasienter (n=449) (%)	CP-KML (n=270) (%)	AP-KML (n=85) (%)	BP-KML/P h+ ALL (n=94) (%)
Hematologi				
Trombocytopeni (antall blodplater redusert)	40	35	49	46
Nøytropeni (ANC redusert)	34	23	52	52
Leukopeni (WBC redusert)	25	12	37	53
Anemi (Hgb redusert)	20	8	31	46
Lymfopeni	17	10	25	28
Biokjemi				
Økt lipase	13	12	13	14
Fosfor redusert	9	9	12	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 kalium	2	2	1	3
Økt alkalisk fosfatase	2	1	4	2
Bilirubin	1	< 1	2	1
Redusert kalium	2	< 1	5	2
Økt amylase	3	3	2	3
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. Enkeltdoser på 165 mg og anslagsvis 540 mg hos to pasienter resulterte ikke i noen klinisk signifikante bivirkninger. Flere doser på 90 mg per dag i 12 dager hos en pasient resulterte i lungebetennelse, systemisk inflammatorisk respons, atrieflimmer og asymptomatisk, moderat perikardeffusjon. Behandlingen ble avbrutt, bivirkningene opphørte og Iclusig ble startet på nytt med 45 mg én gang daglig. Ved en eventuell overdose av Iclusig, bør pasienten observeres og gis egnet støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Ponatinib er en potent pan-BCR-ABL-hemmer med strukturelle elementer, inkludert en karbon/karbon-trippelbinding, som muliggjør binding med høy affinitet til native BCR-ABL og mutante former av ABL-kinase. Ponatinib hemmer tyrosinkinase-aktiviteten til Abl T315I mutant

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

Ponatinib fremkalte tumorsvinn og forlenget overlevelse hos mus med svulster som uttrykte nativ eller T315I-mutant BCR-ABL. Ved doser på 30 mg eller høyere overskrider plasma steady state-konsentrasjoner av ponatinib vanligvis 21 ng / ml (40 nM). Ved doser på 15 mg eller høyere viste 32 av 34 pasienter (94 %) \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 IC₅₀-verdier under 20 nM og har demonstrert cellulær aktivitet mot RET, FLT3 og KIT og medlemmer av FGFR-, PDGFR- og VEGFR-familier av kinaser.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

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

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

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

Flere sekundære effektendepunkter ble inkludert for alle pasienter: bekreftet MCyR, responstid, responsens varighet, progresjonsfri overlevelse og total overlevelse.

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 5 nedenfor.

Tabell 5 Demografi og sykdomskarakteristika

Pasientens karakteristika ved registrering	Total sikkerhetspopulasjon n=449
Alder	
Median, år (område)	59 (18 - 94)
Kjønn, n (%)	
Menn	238 (53 %)
Rase, n (%)	
Asiatisk	59 (13 %)
Svart/Afrikansk-amerikaner	25 (6 %)
Hvit	352 (78 %)
Annet	13 (3 %)
ECOG Performance Status, n (%)	
ECOG=0 eller 1	414 (92 %)
Sykdomshistorikk	
Median tid fra diagnose til første dose, år (område)	6,09 (0,33 – 28,47)
Resistent mot tidligere TKI-terapi*, 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 (%)	
Ingen	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
* av 427 pasienter som rapporterte tidligere TKI-terapi med dasatinib eller nilotinib	

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 6, tabell 7 og tabell 8.

Tabell 6 Effekt av Iclusig hos resistente eller intolerante KML-pasienter i kronisk fase

	Samlet (n=267)	Resistente eller intolerante	
		R/I kohort (n=203)	T315I kohort (n=64)
Cytogenetisk respons			
Major(MCyR) ^a % (95 % KI)	54 % (48-60)	49 % (42-56)	70 % (58-81)
Komplett (CCyR) % (95 % KI)	44 % (38-50)	37 % (31-44)	66 % (53-77)
Major molekylær respons^b % (95 % KI)	30 % (24-36)	23 % (18-30)	50 % (37-63)
^a Primært endepunkt for CP-KML-kohortene var MCyR, som kombinerer både komplette (ingen påvisbare Ph+ celler) og partielle (1 % til 35 % Ph+ celler) cytotogenetiske responser. ^b Målt i perifert blod. Definert som et forhold $\leq 0,1$ % mellom BCR-ABL- og ABL-transkripsjoner på den internasjonale skalaen (IS) (dvs. $\leq 0,1$ % BCR-ABL ^{IS} , pasienter må ha b2a2/b3a2 (P210) transkripsjon), i perifert blod målt ved kvantitativ reverstranskriptase-polymerasekjedereaksjon (qRT PCR).			

CP-KML-pasienter som hadde fått færre tidligere TKIer oppnådde høyere cytotogenetiske, hematologiske og molekylære responser. Av CP-KML-pasienter som tidligere hadde vært behandlet med én, to eller tre TKIer, oppnådde henholdsvis 81 % (13/16), 61 % (65/105) og 46 % (66/143) en MCyR mens de fikk Iclusig.

Av CP-KML-pasienter uten påvist mutasjon ved registrering, oppnådde 46 % (63/136) MCyR.

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

Hos CP-KML-pasienter som oppnådde MCyR, var median tid til MCyR 84 dager (område: 49 - 334 dager) og hos pasienter som oppnådde MMR, var median tid til MMR 167 dager (område: 55 til 421 dager). På tidspunktet for oppdatert rapportering med minimum oppfølging for alle blivende pasienter på 27 måneder, hadde median varighet for MCyR og MMR ennå ikke blitt nådd. Basert på Kaplan-Meier-estimer vil anslagsvis 87 % (95 % KI: [78 %-92 %]) av CP-KML-pasientene (median varighet av behandlingen: 866 dager) som oppnådde MCyR og 66 % (95 % KI: [55 %-75 %]) av CP-KML-pasientene som oppnådde MMR opprettholde denne responsen etter 24 måneder.

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

	Akselerert fase KML			Blastfase KML		
	Samlet (n=83)	Resistente eller intolerante		Samlet (n=62)	Resistente eller intolerante	
		R/I Kohort (n=65)	T315I Kohort (n=18)		R/I Kohort (n=38)	T315I Kohort (n=24)
Hematologisk responsfrekvens						
Major^a (MaHR) % (95 % KI)	58 % (47-69)	60 % (47-72)	50 % (26 - 74)	31 % (20 – 44)	32 % (18 – 49)	29 % (13 – 51)
Komplett^b (CHR) % (95 % KI)	47 % (36-58)	46 % (34-49)	50 % (26-74)	21 % (12-33)	24 % (11-40)	17 % (5-37)
Major cytogenetisk respons ^c % (95 % KI)	39 % (28-50)	34 % (23-47)	56 % (31-79)	23 % (13-35)	18 % (8-34)	29 % (13-51)

^a Det primære endepunktet for AP-KML- og BP-KML/Ph+ ALL-kohorter var MaHR (major hematologisk respons), som kombinerer komplett hematologisk respons uten tegn på leukemi.
^b CHR: WBC = institusjonens UNL, ANC = 1000 / mm³, blodplater = 100 000 / mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, blaster i benmarg ≤ 5 %, <5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofiler <5 % i perifert blod, ingen ekstramedullær involvering (blant annet ingen hepatomegali eller splenomegali).
^c MCyR kombinerer både komplette (ingen påvisbare Ph+ celler) og partielle (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetiske responser.

Tabell 8 Effekt av Iclusig hos resistente eller intolerante Ph+ ALL-pasienter

	Samlet (n=32)	Resistente eller intolerante	
		R/I Kohort (n=10)	T315I Kohort (n=22)
Hematologisk responsfrekvens			
Major^a (MaHR) % (95 % KI)	41 % (24-59)	50 % (19-81)	36 % (17-59)
Komplett^b (CHR) % (95 % KI)	34 % (19-53)	40 % (12-73)	32 % (14-55)
Major cytogenetisk respons^c % (95 % KI)	47 % (29-65)	60 % (26-88)	41 % (21-64)

^a Det primære endepunktet i AP-KML og BP-KML/Ph+ ALL-kohorter var MaHR (major hematologisk respons), som kombinerer komplett hematologisk respons uten tegn på leukemi.
^b CHR: WBC ≤ institusjonens UNL, ANC ≥ 1000 / mm³, blodplater ≥ 100,000 / mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, blaster i benmarg ≤ 5 %, <5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofiler <5 % i perifert blod, ingen ekstramedullær involvering (blant annet ingen hepatomegali eller splenomegali).
^c MCyR kombinerer både komplette (ingen påvisbare Ph+ celler) og partielle (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetiske responser.

Hos AP-KML- og BP-KML/Ph+ ALLE-pasienter som oppnådde MaHR, var median tid til MaHR hos pasienter med AP-CML, BP-CML, og Ph+ ALL henholdsvis 21 dager (område: 12 til 176 dager), 29 dager (område: 12 til 113 dager) og 20 dager (område: 11 til 168 dager). På tidspunktet for oppdatert rapportering med minimum oppfølging for alle blivende pasienter på 27 måneder, ble

median varighet av MaHR for pasienter med AP-KML (median varighet av behandlingen: 590 dager), BP-KML (median varighet av behandlingen: 89 dager) og Ph+ ALL (median varighet av behandlingen: 81 dager) estimert til henholdsvis 13,1 måneder (område: 1,2 til 35,8+ måneder), 6,1 måneder (område: 1,8 til 31,8+ måneder) og 3,3 måneder (område: 1,8 til 13,0+ måneder).

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

Sikkerhet

I fase 2-studien oppnådde 87 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 132 pasientene. De fleste av disse hendelsene inntraff ved dosen der pasienten oppnådde MCyR, færre hendelser inntraff etter dosereduksjon.

Tabell 9 Første vaskulære okklusive hendelse hos CP-KML-pasienter som oppnådde MCyR ved 45 mg eller 30 mg (datautdrag 7. april 2014)

	Siste dose ved starten av første vaskulære okklusive hendelse		
	45 mg	30 mg	15 mg
Oppnådd MCyR ved 45 mg (n=87)	19	6	0
Oppnådd MCyR ved 30 mg (n=45)	1	13	5

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 10 viser disse dataene for pasienter som oppnådde MCyR og MMR ved 45 mg. Tilsvarende data er tilgjengelig for pasienter som oppnådde MCyR og MMR ved 30 mg.

De fleste pasientene som gjennomgikk en dosereduksjon opprettholdt responsen (MCyR og MMR) under hele tiden ved tilgjengelig oppfølging. De fleste pasientene som til slutt reduserte dosen til 15 mg, hadde i utgangspunktet redusert dosen til 30 mg i en periode. En del av pasientene har ikke gjennomgått noen dosereduksjon, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ytterligere data om vedlikehold av responsen er nødvendig for å gi en formell anbefaling om dosejusteringer ved fravær av bivirkninger, som en risikominimerings aktivitet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tabell 10 Vedlikehold av responsen hos CP-KML-pasienter som oppnådde MCyR eller MMR ved 45 mg dose (datautdrag 7. april 2014)

	Oppnådde MCyR ved 45 mg (n=87)		Oppnådde MMR ved 45 mg (n=63)	
	Antall pasienter	Vedlikeholdt MCyR	Antall pasienter	Vedlikeholdt MMR
Ingen dosereduksjon	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
Dosereduksjon kun til 30 mg	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90 dager reduksjon ved 30 mg	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180 dager reduksjon ved 30 mg	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360 dager reduksjon ved 30 mg	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
Enhver dosereduksjon til 15 mg	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90 dager reduksjon ved 15 mg	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180 dager reduksjon ved 15 mg	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360 dager reduksjon ved 15 mg	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Den anti-leukemiske aktiviteten til Iclusig ble også undersøkt i en fase 1 doseopptrappingsstudie som omfattet 65 pasienter med KML og Ph+ ALL; studien er pågående. Av 43 CP-KML-pasienter oppnådde pasienter med 31 CP-KML en MCyR med en median varighet på 25,3 måneder ved oppfølging (område: 1,7 til 38,4 måneder). På tidspunktet for rapportering var 25 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 tripliket ble utført ved "baseline" og ved steady state for å evaluere effekten av ponatinib på QT-intervallet. Ingen klinisk signifikante endringer i gjennomsnittlig QTc-intervall (dvs. > 20 ms) fra "baseline" ble påvist i studien. Farmakokinetiske-farmakodynamiske modeller viser heller ikke noen sammenheng mellom eksponering og effekt, med en estimert gjennomsnittlig endring av QTcF på -6,4 ms (øvre konfidensintervall -0,9 ms) ved C_{max} for gruppen på 60 mg.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Iclusig hos barn fra fødselen til yngre enn 1 år hos pasienter med KML og Ph+ ALL. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Iclusig hos pediatrike 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 plasma ponatinib-eksponering (C_{max} og AUC) annerledes enn ved fastende forhold. Iclusig kan administreres med eller uten mat. Samtidig administrering av Iclusig med en potent hemmer av magesyresekresjon resulterte i en mindre reduksjon i ponatinib C_{max} uten noen reduksjon i $AUC_{0-\infty}$.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

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

Eliminasjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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).

Vesentlige faktorer som påvirker farmakokinetikken til ponatinib

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettens kjerne

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumstivelsesglykolat

Kolloidal vannfri silika,

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Talkum

Makrogol 4000

Poly(vinylalkohol)

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Destruksjon:

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Håndtering:

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/839/001
EU/1/13/839/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1 juli 2013

10. OPPDATERINGSDATO

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

▼ 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 45 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Filmdrasjert tablett (tablett).

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 ved behandling av voksne pasienter med

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

Dosering

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

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

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

Risikoen for vaskulære okklusive hendelser vil trolig være doserelatert. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å gjøre formelle anbefalinger om dosereduksjon (ved fravær av bivirkninger) hos pasienter med kronisk fase (CP) KML som har oppnådd uttalt cytogenetisk respons. Hvis det vurderes å redusere dosen, må man ta hensyn til følgende faktorer i en individuell nytte-/risikovurdering: 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 filmdrasjerte tabletter tilgjengelig.

Myelosuppresjon

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

Tabell 1 Dosemodifikasjoner ved myelosuppresjon

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

Vaskulær okklusjon

Hos en pasient som står i fare for å utvikle en arteriell eller venøs okklusiv hendelse, skal Iclusig umiddelbart seponeres. 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 trombotiske hendelser. Behandling med Iclusig skal seponeres midlertidig dersom hypertensjonen ikke blir kontrollert medisinsk.

Pankreatitt

Anbefalte modifikasjoner for pankreatiske bivirkninger er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2 Dosemodifikasjoner for pankreatitt og forhøyet lipase / amylase

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

Eldre pasienter

Av de 449 pasientene i den kliniske studien av Iclusig, var 155 (35 %) \geq 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 alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 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 \geq 50 ml / min bør kunne trygt få Iclusig uten dosejustering. Forsiktighet bør utvises ved administrasjon av Iclusig hos pasienter med estimert kreatininclearance på < 50 ml / min, eller nyresykdom i sluttstadiet.

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Viktige bivirkninger

Myelosuppresjon

Iclusig er forbundet med alvorlig (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad 3 eller 4) trombocytopeni, nøytropeni, og anemi. Hyppigheten av disse bivirkningene er større hos pasienter med akselerert fase KML (AP-KML) eller blastfase KML (BP-CML)/Ph+ ALL enn i kronisk fase KML (CP-KML). En fullstendig blodtelling skal utføres hver 2. uke de første 3 månedene og deretter månedlig eller når klinisk indisert. Myelosuppresjon var vanligvis reversibel og ble som oftest håndtert ved å seponere Iclusig midlertidig eller ved å redusere dosen (se pkt. 4.2).

Vaskulær okklusjon

Arterielle og venøse tromboser og okklusjoner, inkludert fatalt hjerteinfarkt, hjerneslag, stenose av store arterielle kar i hjernen, alvorlig perifer vaskulær sykdom, 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. Vaskulære okklusive bivirkninger var hyppigere med stigende alder, og hos pasienter som tidligere hadde hatt iskemi, hypertensjon, diabetes, eller hyperlipidemi.

Risikoen for vaskulære okklusive hendelser vil sannsynligvis være doserelaterte (se pkt. 4.2 og 5.1). I fase 2-studien forekom bivirkninger som arteriell og venøs okklusjon hos 23 % av pasientene (behandlingskrevende frekvenser). Noen pasienter har opplevd mer enn én type hendelse. Bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær, og perifer vaskulær okklusjon (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos henholdsvis 9,6 %, 7,3 % og 6,9 % av Iclusig-behandlede pasienter. Venøse okklusive hendelser (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos 5,0 % av pasientene.

I fase 2-studien forekom alvorlige bivirkninger som arteriell og venøs okklusjon hos 18 % av pasientene (behandlingskrevende frekvenser). Alvorlige bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingskrevende frekvenser), forekom hos henholdsvis 6,7 %, 5,6 % og 5,1 % av Iclusig-behandlede pasienter. Alvorlige venøse okklusive hendelser (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos 4,5 % av pasientene (se pkt. 4.8).

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

Hypertensjon kan bidra til risiko for arterielle trombotiske hendelser. 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).

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

Pankreatitt og serumlipase

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

Unormal leverfunksjon

Iclusig kan medføre forhøyet ALAT, ASAT, bilirubin og alkalisk fosfatase. Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingen innledes og overvåkes med jevne mellomrom, når klinisk indisert.

Hemoragi

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

Legemiddelinteraksjoner

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

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

QT-forlengelse

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

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Laktose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkestoffer som kan øke serumkonsentrasjonen av ponatinib

CYP3A-hemmere

Ponatinib metaboliseres av CYP3A4.

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

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

Substanser som kan redusere serumkonsentrasjonen av ponatinib

CYP3A-induktorer

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

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

Substanser som ponatinib kan endre plasmakonsentrasjonen av

Transportsubstrater

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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

Effekten av Iclusig på mannlig og kvinnelig fertilitet er ukjent.

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. På tidspunktet for rapporten hadde blivende pasienter en minimum oppfølging på 27 måneder. Median varighet av Iclusig-behandlingen var 866 dager hos CP-KML-pasienter, 590 dager hos AP-KML-pasienter og 86 dager hos BP-KML/Ph+ ALL-pasienter. Median doseintensitet var 36 mg eller 80 % av den forventede 45 mg dosen.

De vanligste alvorlige bivirkningene > 1 % (behandlingsrelaterte frekvenser) var pankreatitt (5,6 %), pyreksi (4,2 %), magesmerter (4,0 %), hjerteinfarkt (3,6 %), atrieflimmer (3,3 %), anemi (3,3 %), redusert platetall (3,1 %), febril nøytropeni (2,9 %), hjertesvikt (2,0 %), økt lipase (1,8 %), dyspné (1,6 %), diaré (1,6 %), redusert nøytrofilitall (1,3 %), pancytopeni (1,3 %) og perikardialeffusjon (1,3 %).

Alvorlige bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos henholdsvis 6,7 %, 5,6 % og 5,1 % av Iclusig-behandlede pasienter. Alvorlige venøse okklusive hendelser (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos 4,5 % av pasientene.

Totalt sett var de vanligste bivirkningene (≥ 20 %) redusert platetall, utslett, tørr hud og magesmerter.

Bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos henholdsvis 9,6 %, 7,3 % og 6,9 % av Iclusig-behandlede pasienter. Venøse okklusive hendelser (behandlingskrevende frekvenser) forekom hos 5,0 % av pasientene. Samlet sett har bivirkninger som arteriell og venøs okklusjon forekommet hos 23 % av Iclusig-behandlede pasienter i fase 2-studien, mens alvorlige bivirkninger forekom hos 18 % av pasientene. Noen pasienter har opplevd mer enn én type hendelse.

Hypypigheten av behandlingsrelaterte bivirkninger som førte til seponering var 14 % hos CP-KML, 7 % hos AP-CML og 4 % hos BP-KML/Ph+ ALL.

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger som ble rapportert hos alle KML og Ph+ ALL er presentert i tabell 3.

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

Tabell 3 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
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	anemi, redusert platetall, redusert nøytrofiltall
	Vanlige	pancytopeni, febril nøytropeni, redusert antall hvite blodceller
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	redusert matlyst
	Vanlige	dehydrering, væskeretensjon, hypokalsemi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypofosfatemi, hypertriglyseridemi, hypokalemi, vekttap
	Mindre vanlige	tumorlysesyndrom
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	hodepine, svimmelhet
	Vanlige	cerebrovaskulært tilfelle, hjerneinfarkt, perifer nevropati, slapphet, migrene, hyperestesi, hypoestesi, parestesi, transitorisk iskemisk anfall
	Mindre vanlige	cerebral arteriestenose
Øyesykdommer	Vanlige	tåkesyn, tørre øyne, periorbital ødem, øyelokksødem
	Mindre vanlige	retinal venetrombose, retinalveneokklusjon, retinal arterieokklusjon, synssvekkelse
Hjertesykdommer	Vanlige	hjertesvikt, hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt, koronarsykdom, angina pectoris, perikardeffusjon, atrieflimmer, redusert ejectivesjonsfraksjon
	Mindre vanlige	myokardiskemi, akutt koronarsyndrom, hjerteubehag, iskemisk kardiomyopati, arteriospasm koronarsykdom, venstre ventrikkeldysfunksjon, atrieflutter
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
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, munntørighet
	Mindre vanlige	mageblødning

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	økt alaninaminotransferase, økt asparataminotransferase
	Vanlige	økt bilirubinnivå i blodet, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt gamma-glutamyltransferase
	Mindre vanlige	levertoksisitet, 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
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
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. Vaskulære 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-CML/Ph+ ALL enn hos pasienter med CP-KML (se tabell 5). Myelosuppresjon ble rapportert hos pasienter med normale laboratorieverdier ved "baseline" samt hos pasienter med pre-eksisterende laboratorieavvik.

Seponering på grunn av myelosuppresjon skjedde sjelden (trombocytopeni 4,5 %, nøytropeni og anemi < 1 % hver).

Tabell 4 Forekomst av klinisk relevante Grad 3/4 * laboratorieavvik hos ≥ 2 % av pasientene i alle sykdomsgrupper

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Ponatinib er en potent pan-BCR-ABL-hemmer med strukturelle elementer, inkludert en karbon/karbon trippelbinding, som muliggjør binding med høy affinitet til native BCR-ABL og mutante former av ABL-kinase. Ponatinib hemmer tyrosinkinase-aktiviteten til Abl T315I mutant ABL med IC₅₀-verdier

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

Ponatinib fremkalte tumorsvinn og forlenget overlevelse hos mus med svulster som uttrykte nativ eller T315I-mutant BCR-ABL. Ved doser på 30 mg eller høyere overskrider plasma steady state-konsentrasjoner av ponatinib vanligvis 21 ng / ml (40 nM). Ved doser på 15 mg eller høyere viste 32 av 34 pasienter (94 %) \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 IC₅₀-verdier under 20 nM og har demonstrert cellulær aktivitet mot RET, FLT3 og KIT og medlemmer av FGFR-, PDGFR- og VEGFR-familier av kinaser.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

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

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

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

Flere sekundære effektendepunkter ble inkludert for alle pasienter: bekreftet MCyR, responstid, responsens varighet, progresjonsfri overlevelse og total overlevelse.

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 5 nedenfor.

Tabell 5 Demografi og sykdomskarakteristika

Pasientens karakteristika ved registrering	Total sikkerhetspopulasjon n=449
Alder	
Median, år (område)	59 (18 - 94)
Kjønn, n (%)	
Menn	238 (53 %)
Rase, n (%)	
Asiatisk	59 (13 %)
Svart/Afrikansk-amerikaner	25 (6 %)
Hvit	352 (78 %)
Annet	13 (3 %)
ECOG Performance Status, n (%)	
ECOG=0 eller 1	414 (92 %)
Sykdomshistorikk	
Median tid fra diagnose til første dose, år (område)	6,09 (0,33 – 28,47)
Resistent mot tidligere TKI-terapi*, 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 (%)	
Ingen	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
* av 427 pasienter som rapporterte tidligere TKI-terapi med dasatinib eller nilotinib	

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 6, tabell 7 og tabell 8.

Tabell 6 Effekt av Iclusig hos resistente eller intolerante KML-pasienter i kronisk fase

	Samlet (n=267)	Resistente eller intolerante	
		R/I kohort (n=203)	T315I kohort (n=64)
Cytogenetisk respons			
Major(MCyR) ^a % (95 % KI)	54 % (48-60)	49 % (42-56)	70 % (58-81)
Komplett (CCyR) % (95 % KI)	44 % (38-50)	37 % (31-44)	66 % (53-77)
Major molekylær respons^b % (95 % KI)	30 % (24-36)	23 % (18-30)	50 % (37-63)
^a Primært endepunkt for CP-KML-kohortene var MCyR, som kombinerer både komplette (ingen påvisbare Ph+ celler) og partielle (1 % til 35 % Ph+ celler) cytotogenetiske responser. ^b Målt i perifert blod. Definert som et forhold $\leq 0,1$ % mellom BCR-ABL- og ABL-transkripsjoner på den internasjonale skalaen (IS) (dvs. $\leq 0,1$ % BCR-ABL ^{IS} , pasienter må ha b2a2/b3a2 (P210) transkripsjon), i perifert blod målt ved kvantitativ reverstranskriptase-polymerasekjedereaksjon (qRT PCR).			

CP-KML-pasienter som hadde fått færre tidligere TKIer oppnådde høyere cytotogenetiske, hematologiske og molekylære responser. Av CP-KML-pasienter som tidligere hadde vært behandlet med én, to eller tre TKIer, oppnådde henholdsvis 81 % (13/16), 61 % (65/105) og 46 % (66/143) en MCyR mens de fikk Iclusig.

Av CP-KML-pasienter uten påvist mutasjon ved registrering, oppnådde 46 % (63/136) MCyR.

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

Hos CP-KML-pasienter som oppnådde MCyR, var median tid til MCyR 84 dager (område: 49 - 334 dager) og hos pasienter som oppnådde MMR, var median tid til MMR 167 dager (område: 55 til 421 dager). På tidspunktet for oppdatert rapportering med minimum oppfølging for alle blivende pasienter på 27 måneder, hadde median varighet for MCyR og MMR ennå ikke blitt nådd. Basert på Kaplan-Meier-estimer vil anslagsvis 87 % (95 % KI: [78 %-92 %]) av CP-KML-pasientene (median varighet av behandlingen: 866 dager) som oppnådde MCyR og 66 % (95 % KI: [55 %- 75 %]) av CP-KML-pasientene som oppnådde MMR opprettholde denne responsen etter 24 måneder.

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

	Akselerert fase KML			Blastfase KML		
	Samlet (n=83)	Resistente eller intolerante		Samlet (n=62)	Resistente eller intolerante	
		R/I Kohort (n=65)	T315I Kohort (n=18)		R/I Kohort (n=38)	T315I Kohort (n=24)
Hematologisk responsfrekvens						
Major^a (MaHR) % (95 % KI)	58 % (47-69)	60 % (47-72)	50 % (26 - 74)	31 % (20 – 44)	32 % (18 – 49)	29 % (13 – 51)
Komplett^b (CHR) % (95 % KI)	47 % (36-58)	46 % (34-49)	50 % (26-74)	21 % (12-33)	24 % (11-40)	17 % (5-37)
Major cytogenetisk respons^c % (95 % KI)	39 % (28-50)	34 % (23-47)	56 % (31-79)	23 % (13-35)	18 % (8-34)	29 % (13-51)

^a Det primære endepunktet for AP-KML- og BP-KML/Ph+ ALL-kohorter var MaHR (major hematologisk respons), som kombinerer komplett hematologisk respons uten tegn på leukemi.
^b CHR: WBC = institusjonens UNL, ANC = 1000 / mm³, blodplater = 100 000 / mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, blaster i benmarg ≤ 5 %, <5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofiler <5 % i perifert blod, ingen ekstramedullær involvering (blant annet ingen hepatomegali eller splenomegali).
^c MCyR kombinerer både komplette (ingen påvisbare Ph+ celler) og partielle (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetiske responser.

Tabell 8 Effekt av Iclusig hos resistente eller intolerante Ph+ ALL-pasienter

	Samlet (n=32)	Resistente eller intolerante	
		R/I Kohort (n=10)	T315I Kohort (n=22)
Hematologisk responsfrekvens			
Major^a (MaHR) % (95 % KI)	41 % (24-59)	50 % (19-81)	36 % (17-59)
Komplett^b (CHR) % (95 % KI)	34 % (19-53)	40 % (12-73)	32 % (14-55)
Major cytogenetisk respons^c % (95 % KI)	47 % (29-65)	60 % (26-88)	41 % (21-64)

^a Det primære endepunktet i AP-KML og BP-KML/Ph+ ALL-kohorter var MaHR (major hematologisk respons), som kombinerer komplett hematologisk respons uten tegn på leukemi.
^b CHR: WBC ≤ institusjonens UNL, ANC ≥ 1000 / mm³, blodplater ≥ 100,000 / mm³, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, blaster i benmarg ≤ 5 %, <5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofiler <5 % i perifert blod, ingen ekstramedullær involvering (blant annet ingen hepatomegali eller splenomegali).
^c MCyR kombinerer både komplette (ingen påvisbare Ph+ celler) og partielle (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetiske responser.

Hos AP-KML- og BP-KML/Ph+ ALLE-pasienter som oppnådde MaHR, var median tid til MaHR hos pasienter med AP-CML, BP-CML, og Ph+ ALL henholdsvis 21 dager (område: 12 til 176 dager), 29 dager (område: 12 til 113 dager) og 20 dager (område: 11 til 168 dager). På tidspunktet for oppdatert rapportering med minimum oppfølging for alle blivende pasienter på 27 måneder, ble

median varighet av MaHR for pasienter med AP-KML (median varighet av behandlingen: 590 dager), BP-KML (median varighet av behandlingen: 89 dager) og Ph+ ALL (median varighet av behandlingen: 81 dager) estimert til henholdsvis 13,1 måneder (område: 1,2 til 35,8+ måneder), 6,1 måneder (område: 1,8 til 31,8+ måneder) og 3,3 måneder (område: 1,8 til 13,0+ måneder).

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

Sikkerhet

I fase 2-studien oppnådde 87 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 132 pasientene. De fleste av disse hendelsene inntraff ved dosen der pasienten oppnådde MCyR; færre hendelser inntraff etter dosereduksjon.

Tabell 9 Første vaskulære okklusive hendelse hos CP-KML-pasienter som oppnådde MCyR ved 45 mg eller 30 mg (datautdrag 7. april 2014)

	Siste dose ved starten av første vaskulære okklusive hendelse		
	45 mg	30 mg	15 mg
Oppnådd MCyR ved 45 mg (n=87)	19	6	0
Oppnådd MCyR ved 30 mg (n=45)	1	13	5

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 10 viser disse dataene for pasienter som oppnådde MCyR og MMR ved 45 mg. Tilsvarende data er tilgjengelig for pasienter som oppnådde MCyR og MMR ved 30 mg.

De fleste pasientene som gjennomgikk en dosereduksjon opprettholdt responsen (MCyR og MMR) under hele tiden ved tilgjengelig oppfølging. De fleste pasientene som til slutt reduserte dosen til 15 mg, hadde i utgangspunktet redusert dosen til 30 mg i en periode. En del av pasientene har ikke gjennomgått noen dosereduksjon, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ytterligere data om vedlikehold av responsen er nødvendig for å gi en formell anbefaling om dosejusteringer ved fravær av bivirkninger, som en risikominimerings aktivitet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tabell 10 Vedlikehold av responsen hos CP-KML-pasienter som oppnådde MCyR eller MMR ved 45 mg dose (datautdrag 7. april 2014)

	Oppnådde MCyR ved 45 mg (n=87)		Oppnådde MMR ved 45 mg (n=63)	
	Antall pasienter	Vedlikeholdt MCyR	Antall pasienter	Vedlikeholdt MMR
Ingen dosereduksjon	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
Dosereduksjon kun til 30 mg	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90 dager reduksjon ved 30 mg	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180 dager reduksjon ved 30 mg	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360 dager reduksjon ved 30 mg	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
Enhver dosereduksjon til 15 mg	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90 dager reduksjon ved 15 mg	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180 dager reduksjon ved 15 mg	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360 dager reduksjon ved 15 mg	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Den anti-leukemiske aktiviteten til Iclusig ble også undersøkt i en fase 1 doseopptrappingsstudie som omfattet 65 pasienter med KML og Ph+ ALL; studien er pågående. Av 43 CP-KML-pasienter oppnådde pasienter med 31 CP-KML en MCyR med en median varighet på 25,3 måneder ved oppfølging (område: 1,7 til 38,4 måneder). På tidspunktet for rapportering var 25 CP-KML-pasienter i MCyR (median varighet for MCyR hadde ikke blitt nådd).

Hjertets elektrofysiologi

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

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Iclusig hos barn fra fødselen til yngre enn 1 år hos pasienter med KML og Ph+ ALL. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Iclusig hos pediatriske KML- og Ph+ ALL-pasienter i aldersgruppen 1 til < 18 år (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal konsentrasjon av ponatinib kan observeres ca. 4 timer etter peroral administrering. Innenfor området for klinisk relevante doser evaluert hos pasienter (15 mg til 60 mg), viste ponatinib doseproporsjonal økning i både C_{max} og AUC. Det geometriske gjennomsnitt (CV %) av C_{max} og $AUC_{(0-\tau)}$ 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 plasma ponatinib-eksponering (C_{max} og AUC) annerledes enn ved fastende forhold. Iclusig kan administreres med eller uten mat. Samtidig administrering av Iclusig med en potent hemmer av magesyresekresjon resulterte i en mindre reduksjon i ponatinib C_{max} uten noen reduksjon i $AUC_{0-\infty}$.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

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

Eliminasjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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).

Vesentlige faktorer som påvirker farmakokinetikken til ponatinib

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Iclusig har blitt evaluert i studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, reproduksjonstoksikitet og fototoksikitet.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettens kjerne

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumstivelsesglykolat

Kolloidal vannfri silika

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Talkum

Makrogol 4000

Poly(vinylalkohol)

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flasker av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med skrulokk som inneholder enten 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/839/003
EU/1/13/839/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1 juli 2013

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER 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 TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (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.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

En oppdatert RMP skal sendes innen 24 november 2014.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

I hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig om formatet og innholdet i utdanningsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsformer og alle andre aspekter av programmet, med nasjonale myndigheter. Det pedagogiske opplegget er rettet mot å gi informasjon som bidrar til å identifisere pasienter med behov for behandling så de kan forstå hvordan ponatinib skal brukes trygt, risikoen for pasientene, samt alvorlige bivirkninger der overvåking og dosejustering anbefales.

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

Nøkkelelementer i Kjære helsepersonell-brev:

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

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

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

-

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iclusig 15 mg filmdrasjerte tabletter
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

60 tabletter
180 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til peroral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ytterkartong:

Ikke svelg beholderen med tørkemiddel som finnes i flasken.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/839/001 60 filmdrasjerte tablett
EU/1/13/839/002 180 filmdrasjerte tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Ytterkartong:
Iclusig 15 mg

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

YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iclusig 45 mg filmdrasjerte tabletter
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)

Til peroral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ytterkartong:

Ikke svelg beholderen med tørkemiddel som finnes i flasken.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Ytterkartong:
Iclusig 45 mg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Iclusig 15 mg filmdrasjerte tabletter

Iclusig 45 mg filmdrasjerte tabletter

ponatinib

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Iclusig er og hva det brukes mot

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Iclusig

Bruk ikke Iclusig

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

Advarsler og forholdsregler

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

- har en lever- eller bukspyttkjertelsykdom eller nedsatt nyrefunksjon. Legen din vil kanskje ønske å ta ekstra forholdsregler.
- tidligere har misbrukt alkohol
- har hatt hjerteinfarkt eller hjerneslag
- har hatt blodpropp i blodårene
- har hjerteproblemer, inkludert hjertesvikt, uregelmessige hjerteslag og QT-forlengelse
- har høyt blodtrykk
- har hatt problemer med blødninger

Legen din vil utføre:

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Iclusig

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

Følgende legemidler kan påvirke eller bli påvirket av Iclusig:

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

Inntak av Iclusig sammen med mat og drikke

Unngå grapefruktprodukter som for eksempel grapefruktjuice.

Graviditet og amming

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

- **Råd om prevensjon til menn og kvinner**
Fertile **kvinner** som behandles med Iclusig bør unngå å bli gravide. **Menn** som behandles med Iclusig rådes til ikke å gjøre en kvinne gravid under behandlingen. Sikker prevensjon må benyttes under behandlingen.
Bruk Iclusig under graviditet **bare hvis legen din sier at det er helt nødvendig**, ettersom det er en potensiell risiko for fosterskader.
- **Amming**
Slutt å amme under behandlingen med Iclusig. Det er ikke kjent om Iclusig går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Iclusig inneholder laktose

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

3. Hvordan du bruker Iclusig

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

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

Iclusig er tilgjengelig som:

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

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

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

- 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.

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

Bruksanvisning

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

Ikke svelg beholderen med tørkemiddel som finnes i flasken.

Behandlingens varighet

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

Dersom du tar for mye av Iclusig

Snakk med legen din umiddelbart dersom dette skjer.

Dersom du har glemt å ta Iclusig

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

Dersom du avbryter behandling med Iclusig

Ikke slutt å ta Iclusig uten legens tillatelse.

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

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

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

- betennelse i bukspyttkjertelen. Informer legen din umiddelbart dersom det oppstår betennelse i bukspyttkjertelen. Symptomer er kraftige smerter i mage og rygg.
- feber, ofte med andre tegn på infeksjon på grunn av redusert antall hvite blodceller
- hjerteinfarkt
- endringer i blodnivå:
 - redusert antall røde blodceller (symptomer inkluderer: svakhet, svimmelhet, tretthet (fatigue))
 - redusert antall blodplater (symptomer inkluderer: økt tendens til å blø eller få blåmerker)
 - redusert antall hvite blodceller kalt nøytrofiler (symptomer inkluderer: økt tendens til infeksjon)
 - økt nivå av serumproteinet kjent som lipase
- en hjerterytmeforstyrrelse, unormal puls
- hjertesvikt (symptomer inkluderer: svakhet, tretthet (fatigue), hovne ben)
- 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 fotnemmelse)
- problemer med blodsirkulasjonen (symptomer inkluderer: smerter i bena eller armene, kaldhet i de ytre ekstremiteter av lemmene)
- økt tendens til å blø eller få blåmerker

Andre mulige bivirkninger som kan oppstå med følgende hyppigheter er:

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

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

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

- lungeinfeksjon, blodinfeksjon, betennelse i hårsekkene
- væskeansamling
- dehydrering (uttørring)
- lavt kalsium-, fosfat- eller kaliumnivå i blodet
- forhøyede blodsukker- eller urinsyrenivå i blodet, høye blodfettverdier for triglyserider
- vekttap
- mini hjerneslag, hjerneinfarkt
- nervelidelser i armer og/eller ben (som ofte fører til nummenhet og smerter i hender og føtter)
- letargi, migrene
- økt eller redusert følelse av berøring eller fornemmelse, unormal følelse som prikking, kribling og kløe
- tåkesyn, tørre øyne
- hevelse i øyelokk eller rundt øynene, forårsaket av for mye væske
- ubehagelig trykk, fylde, press eller smerter i midten av brystet (angina pectoris)
- hjertebank
- smerter i ett eller begge ben når du går eller trener, som forsvinner etter noen minutters hvile
- hetetokter, rødme
- væske i brystkassen (kan forårsake pustevansker), neseblødning, vanskelig for å produsere stemmelyder, hypertensjon i lungene
- økt nivå i blodet av lever- og bukspyttkjertelenzmer:
 - amylase
 - alkalisk fostatase
 - gamma-glutamyltransferase
- halsbrann forårsaket av refluks av magesyrer, betennelse i munnen, opphovning i magen eller ubehag eller fordøyelsesbesvær, tørr munn
- økt nivå av bilirubin i blodet – det gule nedbrytningsproduktet av blodpigment
- smerter i muskler, skjelettsystemet, nakke eller bryst
- hudutslett, kløe, avskalling av huden, rødhet, blåmerker, smerter i huden, hårtap
- hevelse i ansiktsvev forårsaket av overflødig væskenattsvette, økt svetting
- brystmerter ikke forbundet med hjertet
- manglende evne til å få eller opprettholde en ereksjon
- frysninger, influensalignende sykdom

Mindre vanlige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 av 1 000 brukere):

- stoffskifteforstyrrelser forårsaket av nedbrytningsproduktet fra kreftceller som dør
- innsnevring av arteriene i hjernen
- obstruksjon av blodkarene i øyet, synsforstyrrelser
- hjerteproblemer, problemer i blodkarene i hjertemuskelen, brystmerter på venstre side, dysfunksjon av venstre hjertekammer
- innsnevring av blodårer, dårlig blodsirkulasjon
- sirkulasjonsproblemer i milten

- mageblødning (symptomer inkluderer: magesmerter, oppkast av blod)
- leverskade, gulsott (symptomer inkluderer: gulhet i huden og det hvite i øynene)

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Iclusig

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Iclusig

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

Hvordan Iclusig ser ut og innholdet i pakningen

Iclusig 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 45 mg filmdrasjerte tabletter er ca. 9 mm i diameter med "AP4" på den ene siden.

Iclusig er tilgjengelig i plastflasker, som hver inneholder en beholder med tørkemiddel av molekylarsil. Flaskene er pakket i en pappeske.
Flasker med Iclusig 15 mg inneholder enten 60 eller 180 filmdrasjerte tabletter.
Flasker med Iclusig 45 mg inneholder enten 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Storbritannia

Tilvirker

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Str. 378
93055 Regensburg
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

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