

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iclusig 15 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 15 mg ponatinib (som hydroklorid).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 40 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vit, bikonvex, rund, filmdragerad tablett med en diameter på cirka 6 mm, med ”A5” präglad på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Iclusig är avsett för vuxna patienter med

- kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris som är resistent mot dasatinib eller nilotinib; som är intolerant mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation
- Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistent mot dasatinib; som är intolerant mot dasatinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation.

Se avsnitt 4.2 avseende bedömning av kardiovaskulär status innan behandlingen inleds och avsnitt 4.4 avseende situationer där alternativ behandling kan övervägas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in av en läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med leukemi. Hematologiskt stöd som trombocytttransfusion och hematopoetiska tillväxtfaktorer kan användas under behandling om det är kliniskt motiverat.

Innan behandling med ponatinib inleds ska patientens kardiovaskulära status bedömas, inklusive sjukdomshistoria och kroppsundersökning, och kardiovaskulära riskfaktorer ska hanteras aktivt. Kardiovaskulär status ska även fortsättningsvis övervakas och medicinsk och stödjande behandling för sjukdomstillstånd med en kardiovaskulär risk ska optimeras under behandling med ponatinib.

Dosering

Rekommenderad startdos är 45 mg ponatinib en gång dagligen. För standarddosen på 45 mg en gång dagligen finns det en filmdragerad tablett på 45 mg att tillgå. Behandling ska fortgå så länge patienten inte visar tecken på sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Patienter bör övervakas avseende behandlingssvar i enlighet med sedvanliga kliniska riktlinjer.

Överväg att avbryta behandlingen om ett fullständigt hematologiskt svar inte har uppnåtts efter 3 månaders (90 dagars) behandling med ponatinib.

Risken för vaskulära ocklusiva händelser är sannolikt dosrelaterad. Det finns inte tillräckligt med data tillgängligt för att ge formella rekommendationer om dosreduktion (i frånvaro av biverkningar) för patienter med KML i kronisk fas (CP) som har uppnått ett betydande cytogenetiskt svar (major cytogenetic response, MCyR). Om dosreduktion övervägs bör följande faktorer tas i beaktande vid den individuella nytta-riskbedömningen: kardiovaskulär risk, biverkningar vid behandlingen med ponatinib, tidslängd till cytogenetiskt svar och BCR-ABL-transkriptnivåer (se avsnitt 4.4 och 5.1). Vid eventuell dosreduktion rekommenderas en noggrann övervakning av behandlingssvar.

Hantering av toxicitet:

Dosjusteringar eller dosavbrott ska övervägas för att hantera hematologisk och icke-hematologisk toxicitet. Vid svåra biverkningar ska uppehåll i behandlingen göras.

Hos patienter där biverkningarna har gått tillbaka eller mildrats i svårighetsgrad, kan Iclusig återinsättas och upptrappning till den dagliga dos som gavs innan biverkningarna uppkom kan övervägas, om det bedöms vara kliniskt lämpligt.

För en dos på 30 mg eller 15 mg en gång dagligen finns det 15 mg filmdragerade tabletter att tillgå.

Myelosuppression

Dosjusteringar för neutropeni ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/\text{liter}$) och trombocytopeni (trombocyt $< 50 \times 10^9/\text{liter}$) utan samband med leukemi summeras i tabell 1.

Tabell 1 Dosjusteringar för myelosuppression

ANC* $< 1,0 \times 10^9/\text{liter}$ eller trombocyt $< 50 \times 10^9/\text{liter}$	Första uppkomsten: <ul style="list-style-type: none">Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta initial 45 mg-dos efter återhämtning till $ANC \geq 1,5 \times 10^9/\text{liter}$ och trombocyt $\geq 75 \times 10^9/\text{liter}$
	Andra uppkomsten: <ul style="list-style-type: none">Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta den med 30 mg efter återhämtning till $ANC \geq 1,5 \times 10^9/\text{liter}$ och trombocyt $\geq 75 \times 10^9/\text{liter}$
	Tredje uppkomsten: <ul style="list-style-type: none">Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta den med 15 mg efter återhämtning till $ANC \geq 1,5 \times 10^9/\text{liter}$ och trombocyt $\geq 75 \times 10^9/\text{liter}$
*ANC = absolut antal neutrofiler	

Vaskulär ocklusion

Om man misstänker att en patient håller på att utveckla en arteriell eller venös ocklusiv händelse ska behandlingen med Iclusig avbrytas omedelbart. En bedömning av nytta-riskförhållandet ska vara vägledande för beslut om behandling med Iclusig ska återupptas (se avsnitt 4.4 och 4.8) när händelsen har gått över.

Hypertoni kan öka risken för arteriella trombosor. Behandlingen med Iclusig ska avbrytas tillfälligt om hypertonin inte är under kontroll med läkemedel.

Pankreatit

Rekommenderade justeringar vid pankreasbiverkningar summeras i tabell 2.

Tabell 2 Dosjusteringar vid pankreatit och förhöjt lipas/amylas

Grad 2-pankreatit och/eller asymtomatisk höjning av lipas/amylas	Fortsätt behandlingen med Iclusig med samma dos
Grad 3 eller 4 asymtomatisk förhöjning av endast lipas/amylas (> 2,0 x IULN*)	Uppkomst med 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta den med 30 mg efter återhämtning till ≤ grad 1 (< 1,5 x IULN) Återfall med 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta den med 15 mg efter återhämtning till ≤ grad 1 (< 1,5 x IULN) Återfall med 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Överväg att avsluta behandlingen med Iclusig
Grad 3-pankreatit	Uppkomst med 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta den med 30 mg efter återhämtning till < grad 2 Återfall med 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta den med 15 mg efter återhämtning till < grad 2 Återfall med 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Överväg att avsluta behandlingen med Iclusig
Grad 4-pankreatit	Avsluta behandlingen med Iclusig

*IULN = det institutionella övre normala gränsvärdet

Äldre patienter

Av de 449 patienterna i den kliniska studien av Iclusig, var 155 (35 %) ≥ 65 år. Jämfört med patienter < 65 år är det mer sannolikt att äldre patienter får biverkningar.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion kan få den rekommenderade startdosen. Försiktighet rekommenderas vid administrering av Iclusig till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Utsöndring via njurarna är inte någon huvudsaklig elimineringsväg för ponatinib. Iclusig har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion. Det bör vara säkert att ge Iclusig till patienter med en beräknad kreatininclearance på ≥ 50 ml/min. utan dosjustering. Försiktighet rekommenderas vid administrering av Iclusig till patienter med en beräknad kreatininclearance på < 50 ml/min., eller med njursvikt i terminalfas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Iclusig för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela. Patienter får inte krossa eller lösa upp tabletterna. Iclusig kan tas med eller utan mat.

Patienter ska informeras om att inte svälja behållaren med torkmedlet som finns i flaskan.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Viktiga biverkningar

Myelosuppression

Iclusig associeras med svår (grad 3 eller 4 enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) trombocytopeni, neutropeni och anemi. Frekvensen av dessa händelser är högre hos patienter med KML i accelererad fas (AP-KML) eller KML i blastkris (BP-KML)/Ph+ ALL än hos patienter med KML i kronisk fas (CP-KML). En komplett blodstatus bör tas varannan vecka under första 3 månaderna och därefter varje månad eller så ofta som det är kliniskt motiverat. Myelosuppression var i allmänhet reversibel och kunde vanligtvis hanteras med ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med Iclusig eller en dossänkning (se avsnitt 4.2).

Vaskulär ocklusion

Arteriell och venös ocklusion, inklusive fatal myokardinfarkt, stroke, stenosis i stora arteriella kärl i hjärnan, svår perifer vaskulär sjukdom, och behov av brådskande ingrepp för revaskularisering har uppkommit hos patienter som behandlats med Iclusig. Patienter med och utan kardiovaskulära riskfaktorer, inklusive patienter i åldern 50 år och yngre, drabbades av dessa händelser. Biverkningar i form av vaskulär ocklusion var mer frekventa i takt med stigande ålder och hos patienter med tidigare ischemi, hypertoni, diabetes eller hyperlipidemi i anamnesen.

Risken för vaskulära ocklusiva händelser är sannolikt dosrelaterad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

I fas 2-prövningen förekom arteriella och venösa ocklusiva biverkningar hos 23 % av patienterna (behandlingsutlöst frekvens). Vissa patienter upplevde fler än en typ av händelse. Arteriella kardiovaskulära, cerebrovaskulära biverkningar och perifer vaskulär ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 9,6 %, 7,3 % respektive 6,9 % av patienterna som behandlats med Iclusig. Venös ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 5,0 % av patienterna.

I fas 2-prövningen förekom allvarliga arteriella och venösa ocklusiva biverkningar hos 18 % av patienterna (behandlingsutlöst frekvens). Allvarliga arteriella kardiovaskulära, cerebrovaskulära biverkningar och perifer vaskulär ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 6,7 %, 5,6 % respektive 5,1 % av patienterna som behandlats med Iclusig. Allvarlig venös ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 4,5 % av patienterna (se avsnitt 4.8).

Iclusig ska inte användas till patienter med myokardinfarkt, tidigare revaskularisering eller stroke i anamnesen, såvida inte den möjliga nyttan med behandling överväger den potentiella risken (se avsnitt 4.2 och 4.8). För dessa patienter bör även andra behandlingsalternativ övervägas innan behandling med ponatinib inleds.

Innan behandling med ponatinib inleds ska patientens kardiovaskulära status bedömas, inklusive sjukdomshistoria och kroppundersökning, och de kardiovaskulära riskfaktorerna ska hanteras aktivt. Kardiovaskulär status ska övervakas kontinuerligt och medicinsk och understödjande behandling som används för sjukdomstillstånd med kardiovaskulär risk ska optimeras under behandling med ponatinib.

Övervakning avseende tecken på tromboembolism och vaskulär ocklusion ska utföras och behandling med Iclusig ska avbrytas omedelbart vid konstaterad vaskulär ocklusion. En bedömning av nytta-riskförhållandet ska vara vägledande för beslut om behandling med Iclusig ska återupptas (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hypertoni kan bidra till risken för arteriella tromboser. Under behandling med Iclusig ska blodtrycket övervakas och hanteras vid varje besök på kliniken och hypertoni ska behandlas till normalvärdet. Behandlingen med Iclusig ska avbrytas temporärt om inte hypertoni är under kontroll med läkemedel (se avsnitt 4.2).

Behandlingsutlöst hypertoni har förekommit hos patienter som behandlats med Iclusig. Patienter kan behöva akut klinisk åtgärd för hypertoni förenad med förvirring, huvudvärk, bröstsmärta och andfåddhet.

Kongestiv hjärtsvikt

Dödlig och allvarlig hjärtsvikt eller vänsterkammardysfunktion förekom hos patienter som behandlats med Iclusig, inklusive händelser som var relaterade till tidigare vaskulära ocklusiva händelser. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på hjärtsvikt och behandla så som är kliniskt indicerat, inklusive avbrytande av behandling med Iclusig. Utsättning av ponatinib ska övervägas hos patienter som utvecklar allvarlig hjärtsvikt (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Pankreatit och serumlipas

Iclusig associeras med pankreatit. Frekvensen av pankreatit är högre under de första 2 månadernas användning. Kontrollera serumlipas varannan vecka under de första 2 månaderna och därefter regelbundet. Uppehåll i doseringen eller dossänkning kan krävas. Om lipasförhöjningar åtföljs av buksymtom bör uppehåll i behandlingen med Iclusig göras och patienter bör bedömas med avseende på tecken på pankreatit (se avsnitt 4.2). Försiktighet rekommenderas för patienter med pankreatit eller alkoholmissbruk i anamnesen. Patienter med svår eller mycket svår hypertriglyceridemi bör behandlas på lämpligt sätt för att minska risken för pankreatit.

Avvikande leverfunktion

Iclusig kan leda till förhöjningar av ALAT, ASAT, bilirubin och alkaliskt fosfat. Leverfunktionsprover bör tas innan behandlingen inleds och leverfunktionen bör kontrolleras regelbundet, så ofta som det är kliniskt motiverat.

Hemorragi

Allvarlig blödning och hemorragi, inklusive dödsfall, har förekommit hos patienter som behandlats med Iclusig. Incidensen av allvarliga blödningar var högre hos patienter med AP-KML, BP-KML och Ph+ ALL. Cerebral hemorragi och gastrointestinal hemorragi var de mest vanligt rapporterade allvarliga blödningarna. De flesta hemorragiska händelser, men inte alla, förekom hos patienter med trombocytopeni av grad 3/4. Vid allvarlig eller svår hemorragi ska behandlingen med Iclusig avbrytas och utvärdering utföras.

Läkemedelsinteraktioner

Försiktighet bör iaktas om Iclusig används samtidigt med måttliga och starka CYP3A-hämmare och måttliga och starka CYP3A-inducerare (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av ponatinib och antikoagulantia ska ske med försiktighet hos patienter med risk för blödningar (se ”Myelosuppression” och ”Hemorragi”). Formella studier av ponatinib tillsammans med antikoagulantia har inte utförts.

QT-förlängning

Potentialen för förlängning av QT-intervallet med Iclusig bedömdes på 39 leukemipatienter utan att någon kliniskt signifikant QT-förlängning kunde observeras (se avsnitt 5.1). Någon grundlig QT-studie har dock inte utförts och därför kan man inte utesluta en kliniskt signifikant effekt på QT.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion kan få den rekommenderade startdosen. Försiktighet rekommenderas vid administrering av Iclusig till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas vid administrering av Iclusig till patienter med en beräknad kreatininclearance på < 50 ml/min. eller njursvikt i terminalfas (se avsnitt 4.2).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanser som kan öka serumkoncentrationerna av ponatinib

CYP3A-hämmare

Ponatinib metaboliseras av CYP3A4.

Samtidig administrering av en oral engångsdos på 15 mg Iclusig och ketokonazol (400 mg dagligen), en stark CYP3A-hämmare, ledde till blygsamma ökning av den systemiska exponeringen för ponatinib, med ponatinib-värden för $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} som var 78 % respektive 47 % högre än de värden som sågs när enbart ponatinib administrerades.

Försiktighet bör iaktas och en reduktion av startdosen av Iclusig till 30 mg bör övervägas vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare som klaritromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin, troleandomycin, vorikonazol och grapefruktjuice.

Substanser som kan sänka serumkoncentrationerna av ponatinib

CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av en engångsdos på 45 mg av Iclusig vid närvaro av rifampin (600 mg dagligen), en stark CYP3A-inducerare, till 19 friska försökspersoner, minskade $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} för ponatinib med 62 % respektive 42 %, jämfört med administrering av enbart ponatinib.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare som karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin och johannesört med ponatinib ska undvikas, och alternativ till CYP3A4-induceraren ska sökas, såvida inte nyttan överväger den möjliga risken för underexponering av ponatinib.

Substanser som kan få förändrade serumkoncentrationer på grund av ponatinib

Transportörs substrat

In vitro är ponatinib en hämmare av P-gp och BCRP. Därför kan ponatinib ha potentialen att öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp (t.ex. digoxin, dabigatran, kolkicin, pravastatin) eller BCRP (t.ex. metotrexat, rosuvastatin, sulfasalazin) och därmed öka deras terapeutiska effekt och biverkningar. Noggrann klinisk övervakning rekommenderas när ponatinib administreras tillsammans med dessa läkemedel.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor som behandlas med Iclusig ska informeras om att inte bli gravida och män som behandlas med Iclusig ska informeras om att inte avla barn under behandlingen. En effektiv preventivmetod ska användas under behandling. Det är okänt om ponatinib påverkar effektiviteten hos systemiska hormonella preventivmedel. En alternativ eller ytterligare preventivmetod bör användas.

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av Iclusig till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Iclusig ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Om läkemedlet används under graviditet måste patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om Iclusig utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska och toxikologiska data kan inte utesluta potentiell utsöndring i bröstmjolk. Amning ska avbrytas under behandling med Iclusig.

Fertilitet

Effekten av Iclusig på manlig och kvinnlig fertilitet är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Iclusig har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som letargi, yrsel och dimsyn har associerats med Iclusig. Därför rekommenderas försiktighet vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Biverkningarna som beskrivs i detta avsnitt identifierades i en singelarm-, öppen, internationell multicenterprövning på 449 patienter med KML och Ph+ ALL som var resistenta eller intoleranta mot tidigare TKI-terapi inklusive patienter med en BCR-ABL T315I-mutation. Alla patienter fick 45 mg Iclusig en gång dagligen. Dosjusteringar till 30 mg en gång dagligen eller 15 mg en gång dagligen var tillåtna för hanteringen av behandlingstoxicitet. Vid tiden för rapportering hade alla pågående patienter en uppföljning på minst 27 månader. Medianlängden för behandlingen med Iclusig var 866 dagar för patienter med CP-KML, 590 dagar för patienter med AP-KML och 86 dagar för patienter med BP-KML/Ph+ ALL. Medianen för dosintensitet var 36 mg eller 80 % av den förväntade dosen på 45 mg.

De vanligaste allvarliga biverkningarna > 1 % (behandlingsutlöst frekvens) var pankreatit (5,6 %), pyrexia (4,2 %), buksmärta (4,0 %), myokardinfarkt (3,6 %), förmaksflimmer (3,3 %), anemi (3,3 %), minskat trombocyttal (3,1 %), febril neutropeni (2,9 %), hjärtsvikt (2,0 %), förhöjt lipas (1,8 %), dyspné (1,6 %), diarré (1,6 %), minskat neutrofilantal (1,3 %), pancytopeni (1,3 %) och perikardiell utgjutning (1,3 %).

Allvarliga arteriella kardiovaskulära och cerebrovaskulära biverkningar samt perifer vaskulär ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 6,7 %, 5,6 % respektive 5,1 % av patienterna som behandlats med Iclusig. Allvarlig venös ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 4,5 % av patienterna.

Totalt var de vanligaste biverkningarna (≥ 20 %) minskat trombocyttal, utslag, torr hud och buksmärta.

Arteriella kardiovaskulära och cerebrovaskulära biverkningar samt perifer vaskulär ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 9,6 %, 7,3 % respektive 6,9 % av patienterna som behandlats med Iclusig. Venös ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 5,0 % av patienterna. Totalt förekom arteriell och venös ocklusion hos 23 % av patienterna som behandlats med Iclusig i fas 2-prövningen, med allvarliga biverkningar hos 18 % av patienterna. Vissa patienter hade fler än en typ av biverkning.

Frekvenserna av behandlingsrelaterade biverkningar som ledde till avbrott var 14 % för CP-KML, 7 % för AP-KML och 4 % för BP-KML/Ph+ ALL.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar som rapporterades för alla patienter med KML och Ph+ ALL presenteras i tabell 3. Frekvenskategorierna är mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga

($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Biverkningar som observerats hos patienter med KML och Ph+ ALL – frekvens rapporterad per incidens av behandlingsframkallade händelser

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	övre luftvägsinfektion
	Vanliga	pneumoni, sepsis, follikulit
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi, minskat antal trombocyter, minskat antal neutrofiler
	Vanliga	pancytopeni, febril neutropeni, minskat antal vita blodkroppar
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	minskad aptit
	Vanliga	dehydrering, vätskeretention, hypokalcemi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypofosfatemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi, viktninskning
	Mindre vanliga	tumörlyssyndrom
Psykiska störningar	Mycket vanliga	insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	huvudvärk, yrsel
	Vanliga	cerebrovaskulär sjukdom, cerebral infarkt, perifer neuropati, letargi, migrän, hyperestesi, hypoestesi, parestesi, transitorisk ischemisk attack
	Mindre vanliga	stenos i cerebral artär
Ögon	Vanliga	dimsyn, torra ögon, periorbitalt ödem, ödem i ögonlock
	Mindre vanliga	trombos i retinal ven, ocklusion i retinal ven, ocklusion i retinal artär, synnedsättning
Hjärtat	Vanliga	hjärtsvikt, myokardinfarkt, kongestiv hjärtsvikt, kransartärsjukdom, angina pectoris, perikardiell utgjutning, förmaksflimmer, minskad ejektionsfraktion
	Mindre vanliga	myokardischemi, akut koronart syndrom, hjärtbesvär, ischemisk kardiomyopati, koronar artärspasm, dysfunktion i vänster kammare, förmaksfladder
Blodkärl	Mycket vanliga	hypertoni
	Vanliga	perifer arteriell ocklusiv sjukdom, perifer ischemi, perifer artärstenos, claudicatio intermittens, djup ventrombos, värmevallning, flush
	Mindre vanliga	nedsatt perifer cirkulation, mjältinfarkt, venös embolism, venös trombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	dyspné, hosta
	Vanliga	lungembolism, pleurautgjutning, epistaxis, dysfoni, pulmonell hypertoni
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	buksmärta, diarré, kräkning, förstoppning, illamående, förhöjt lipas
	Vanliga	pankreatit, ökat blodamylas, gastroesofageal refluxsjukdom, stomatit, dyspepsi, abdominell distension, magbesvär, muntorrhet
	Mindre vanliga	gastrisk blödning

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	ökat alaninaminotransferas, ökat aspartataminotransferas
	Vanliga	ökat blodbilirubin, ökat alkaliskt fosfatase i blodet, ökat gamma-glutamyltransferas
	Mindre vanliga	levertoxicitet, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	utslag, torr hud
	Vanliga	kliande utslag, exfoliativt utslag, erytem, alopecia, klåda, hudexfoliation, nattsvettning, hyperhidros, petekier, ekkymos, smärta i huden, exfoliativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	skelettsmärta, artralgi, myalgi, extremitetssmärta, ryggsmärta, muskelspasmer
	Vanliga	muskuloskeletal smärta, nacksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	utmattning, asteni, perifera ödem, pyrexia, smärta
	Vanliga	frossa, influensaliknande sjukdom, icke-kardiell bröstsmärta, palpabel knöl, ansiktsödem

Beskrivning av selekterade biverkningar

Vaskulär ocklusion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Allvarlig vaskulär ocklusion har uppkommit hos patienter som behandlats med Iclusig, inklusive kardiovaskulära, cerebrovaskulära och perifera vaskulära händelser, och venösa trombohändelser. Patienter med och utan kardiovaskulära riskfaktorer, inklusive patienter i åldern 50 år och yngre, drabbades av dessa händelser. Biverkningar i form av vaskulär ocklusion var mer frekventa i takt med stigande ålder och hos patienter med tidigare ischemi, hypertoni, diabetes eller hyperlipidemi i anamnesen.

Myelosuppression

Myelosuppression rapporterades ofta i alla patientpopulationer. Frekvensen av grad 3 eller 4 för trombocytopeni, neutropeni och anemi var högre hos patienter med AP-KML och BP-KML/Ph+ ALL än hos patienter med CP-KML (se tabell 4). Myelosuppression rapporterades hos patienter med normala laboratorievärden vid baslinjen liksom hos patienter med redan tidigare avvikande laboratorievärden.

Avbrott på grund av myelosuppression var infrekventa (trombocytopeni 4,5 %, neutropeni och anemi < 1 % vardera).

Tabell 4 Incidens av kliniskt relevanta avvikande laboratorievärden av grad 3/4* hos $\geq 2\%$ av patienterna oavsett sjukdomsgrupp

Laboratorieanalys	Alla patienter (N=449) (%)	CP-KML (N=270) (%)	AP-KML (N=85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Hematologi				
Trombocytopeni (minskat trombocytantal)	40	35	49	46
Neutropeni (ökat ANC)	34	23	52	52
Leukopeni (minskat WBC-tal)	25	12	37	53
Anemi (ökat Hgb)	20	8	31	46
Lymfopeni	17	10	25	28
Biokemi				
Lipasökning	13	12	13	14
Fosforminskning	9	9	12	9
Glukosökning	7	7	12	1
ALAT-ökning	6	4	8	7
Natriumminskning	5	5	6	2
ASAT-ökning	4	3	6	3
Kaliumökning	2	2	1	3
Alkaliskt fosfatas-ökning	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Kaliumminskning	2	<1	5	2
Amylasökning	3	3	2	3
Kalciumminskning	1	<1	2	1
ALAT=alaninaminotransferas, ANC=absolut neutrofilantal, ASAT=aspartataminotransferas, Hgb=hemoglobin, WBC=vita blodceller. *Rapporterat med användning av CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) från National Cancer Institute, version 4.0.				

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Enstaka rapporter om oavsiktlig överdosering med Iclusig rapporterades i kliniska prövningar. Engångsdoser om 165 mg och beräknade 540 mg till två patienter ledde inte till några kliniskt signifikanta biverkningar. Flergångsdoser om 90 mg per dag i 12 dagar till en patient ledde till pneumoni, systemiskt inflammatoriskt svar, förmaksflimmer och asymtomatisk, måttlig perikardiell utgjutning. Behandlingen avbröts, biverkningarna försvann och Iclusig återupptogs med 45 mg en gång dagligen. I händelse av en överdosering av Iclusig ska patienten observeras och lämplig stödjande behandling ska sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiskt medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE24

Ponatinib är en stark total BCR-ABL-hämmare med strukturella element, inklusive en kol-kol-trippelbindning, vilket möjliggör hög affinitetsbindning till nativt BCR-ABL och mutantformer av ABL-kinaset. Ponatinib hämmar tyrosinkinaset för ABL och T315I-mutant

ABL med IC₅₀-värden på 0,4 respektive 2,0 nM. I cellulära analyser kunde ponatinib övervinna resistens mot imatinib, dasatinib och nilotinib som medierades av mutationer i BCR-ABL-kinasdomänen. I prekliniska mutagenesstudier fastställdes att 40 nM var den koncentration av ponatinib som räckte för att hämma viabiliteten hos celler som uttryckte alla testade BCR-ABL-mutanter med > 50 % (inklusive T315I) och undertrycka uppkomsten av mutantkloner. I en cellbaserad accelererad mutagenesanalys detekterades ingen mutation i BCR-ABL som kunde ge resistens mot 40 nM ponatinib. Ponatinib framkallade tumörkrimpning och förlängd överlevnad hos möss med tumörer som uttryckte nativt eller T315I-mutant BCR-ABL. Vid doser på 30 mg eller mer brukar i typfallet dalvärdeskoncentrationerna av ponatinib i plasma vid steady state överskrida 21 ng/ml (40 nM). Vid doser på 15 mg eller mer uppvisade 32 av 34 patienter (94 %) en minskning på ≥ 50 % av CRKL-fosforylering, en biomarkör för BCR-ABL-hämning, i mononukleära celler i perifert blod. Ponatinib hämmar aktiviteten av andra kliniskt relevanta kinaser med IC₅₀-värden under 20 nM och har visat en cellulär aktivitet mot RET, FLT3 och KIT samt medlemmar av FGFR-, PDGFR- och VEGFR-familjen av kinaser.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för Iclusig till patienter med KML och Ph+ ALL som var resistenta eller intoleranta mot tidigare terapi med tyrosinkinashämmare (TKI) utvärderades i en singelarm-, öppen, internationell multicenterprövning. Alla patienterna fick 45 mg Iclusig en gång dagligen med möjlighet till dosreduktion och dosavbrott följt av dosåterupptag och doseskalering. Patienter placerades i en av sex kohorter baserat på sjukdomsfas (CP-KML, AP-KML eller BP-KML/Ph+ ALL), resistens eller intolerans (R/I) mot dasatinib eller nilotinib samt förekomst av T315I-mutationen. Prövningen pågår.

Resistens vid CP-KML definierades som oförmåga att uppnå antingen ett fullständigt hematologiskt svar (vid 3 månader), ett litet cytogenetiskt svar (vid 6 månader) eller ett betydande cytogenetiskt svar (vid 12 månader) under behandling med dasatinib eller nilotinib. Även patienter med CP-KML som förlorade svaret eller utvecklade en kinasdomänmutation utan något fullständigt cytogenetiskt svar eller progredierade till AP-KML eller BP-KML oavsett tidpunkt under behandling med dasatinib eller nilotinib betraktades som resistenta. Resistens vid AP-KML och BP-KML/Ph+ ALL definierades som oförmåga att uppnå antingen ett betydande hematologiskt svar (AP-KML vid 3 månader, BP-KML/Ph+ ALL vid 1 månad), förlust av betydande hematologiskt svar (oavsett tidpunkt) eller utveckling av kinasdomänmutation utan något betydande hematologiskt svar under behandling med dasatinib eller nilotinib.

Intolerans definierades som att behandlingen med dasatinib eller nilotinib avbröts på grund av biverkningar trots optimal hantering av dessa utan något fullständigt cytogenetiskt svar för patienter med CP-KML eller betydande hematologiskt svar för patienter med AP-KML, BP-KML eller Ph+ ALL.

Det primära effektmåttet vid CP-KML var betydande cytogenetiskt svar (major cytogenetic response, MCyR), vilket innefattade fullständiga och partiella cytogenetiska svar (complete cytogenetic response, CCyR och partial cytogenetic response, PCyR). De sekundära effektmåtten vid CP-KML var fullständigt hematologiskt svar (complete haematological response, CHR) och betydande molekyllärt svar (major molecular response, MMR).

Det primära effektmåttet vid AP-KML och BP-KML/Ph+ ALL var betydande hematologiskt svar (major haematological response, MaHR), definierat som antingen ett fullständigt hematologiskt svar (CHR) eller inga tecken på leukemi (no evidence of leukemia, NEL). De sekundära effektmåtten vid AP-KML och BP-KML/Ph+ ALL var MCyR och MMR.

För samtliga patienter inkluderade ytterligare sekundära effektmått: bekräftad MCyR, tid till svar, svarets varaktighet, progressionsfri överlevnad och total överlevnad.

Till prövningen rekryterades 449 patienter av vilka 444 var kvalificerade för analys: 267 patienter med CP-KML (R/I-kohort: n=203, T315I-kohort: n=64), 83 patienter med AP-KML (R/I-kohort: n=65, T315I-kohort: n=18), 62 patienter med BP-KML (R/I-kohort: n=38, T315I-kohort: n=24) och 32

patienter med Ph+ ALL (R/I-kohort: n=10, T315I-kohort: n=22). Ett tidigare MCyR eller bättre (MCyR, MMR eller CMR) på dasatinib eller nilotinib uppnåddes endast av 26 % av patienterna med CP-KML och ett tidigare MaHR eller bättre (MaHR, MCyR, MMR eller CMR) uppnåddes endast av 21 % och 24 % av patienterna med AP-KML respektive BP-KML/Ph+ALL. Demografiska egenskaper vid baslinjen beskrivs i tabell 5 nedan.

Tabell 5 Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper

Patientegenskaper vid inträdet i studien	Total säkerhetspopulation N=449
Ålder	
Median, år (intervall)	59 (18–94)
Kön, n (%)	
Manligt	238 (53 %)
Etnicitet, n (%)	
Asiatisk	59 (13 %)
Svart/Afroamerikansk	25 (6 %)
Vit	352 (78 %)
Övrigt	13 (3 %)
ECOG-funktionsstatus, n (%)	
ECOG=0 eller 1	414 (92 %)
Sjukdomsanamnes	
Mediantid från diagnos till första dos, år (intervall)	6,09 (0,33–28,47)
Resistent mot tidigare TKI-terapi*, n (%)	374 (88 %)
Tidigare TKI-terapi – antal regimer, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	262 (58 %)
BCR-ABL-mutation detekterad vid inträdet, n (%)	
Ingen	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
* av 427 patienter som rapporterade tidigare TKI-terapi med dasatinib eller nilotinib	

Totalt hade 55 % av patienterna en eller flera BCR-ABL-kinasdomänmutationer vid inträdet i studien, varav de mest frekventa var: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) och E359V (4 %). Hos 67 % av CP-KML-patienterna i R/I-kohorten detekterades inga mutationer vid inträdet i studien.

Effektresultat summeras i tabell 6, tabell 7 och tabell 8.

Tabell 6 Effekt av Iclusig hos resistent eller intolerant patienter med KML i kronisk fas

	Totalt (N=267)	Resistent eller intolerant	
		R/I-kohort (N=203)	T315I-kohort (N=64)
Cytogenetiskt svar			
Betydande (MCyR) ^a % (95 % KI)	54 % (48–60)	49 % (42–56)	70 % (58–81)
Fullständigt (CCyR) % (95 % KI)	44 % (38–50)	37 % (31–44)	66 % (53–77)
Betydande molekyllärt svar^b % (95 % KI)	30 % (24–36)	23 % (18–30)	50 % (37–63)
<p>^a Primärt effektmått för CP-KML-kohorter var MCyR, vilket kombinerar både fullständiga (inga detekterbara Ph+-celler) och partiella (1 % till 35 % Ph+-celler) cytogenetiska svar.</p> <p>^b Uppmätt i perifert blod. Definieras som en kvot på $\leq 0,1$ % för BCR-ABL och ABL-transkript på den internationella skalan (International Scale, IS) (dvs. $\leq 0,1$ % BCR-ABL^{IS}; patienter måste ha b2a2/b3a2 (p210)-transkriptet), i perifert blod uppmätt med kvantitativ omvänt transkriptas-polymeraskedjereaktion (qRT PCR).</p>			

Patienter med CP-KML som fick färre tidigare TKI:er uppnådde högre cytogenetiska, hematologiska och molekyllära svar. Av de patienter med CP-KML som tidigare behandlats med en, två eller tre tidigare TKI:er uppnådde 81 % (13/16), 61 % (65/105) respektive 46 % (66/143) ett MCyR på Iclusig.

Av patienterna med CP-KML utan någon detekterad mutation vid inträdet uppnådde 46 % (63/136) ett MCyR.

För varje BCR-ABL-mutation som detekterades hos fler än en patient med CP-KML vid inträdet, uppnåddes ett MCyR efter behandling med Iclusig.

För patienter med CP-KML som uppnådde MCyR, var mediantiden till MCyR 84 dagar (intervall: 49 till 334 dagar) och för patienter som uppnådde MMR var mediantiden till MMR 167 dagar (intervall: 55 till 421 dagar). Vid tiden för uppdaterad rapportering med uppföljning för alla pågående patienter på minst 27 månader, hade medianlängden för MCyR och MMR ännu inte uppnåtts. Baserat på Kaplan-Meier-beräkningarna är det tänkt att 87 % (95 % KI: [78 % – 92 %]) av patienterna med CP-KML (median för behandlingens längd: 866 dagar) som uppnådde ett MCyR och 66 % (95 % KI: [55 % – 75 %]) av patienterna med CP-KML som uppnådde ett MMR ska upprätthålla det svaret vid 24 månader.

Tabell 7 Effekt av Iclusig hos resistent eller intolerant KML-patienter i avancerad fas

	KML i accelererad fas			KML i blastkris		
	Totalt (N=83)	Resistent eller intolerant		Totalt (N=62)	Resistent eller intolerant	
		R/I-kohort (N=65)	T315I-kohort (N=18)		R/I-kohort (N=38)	T315I-kohort (N=24)
Frekvens för hematologiskt svar						
Betydande ^a (MaHR) % (95 % KI)	58 % (47–69)	60 % (47–72)	50 % (26–74)	31 % (20–44)	32 % (18–49)	29 % (13–51)
Fullständigt ^b (CHR) % (95 % KI)	47 % (36–58)	46 % (34–49)	50 % (26–74)	21 % (12–33)	24 % (11–40)	17 % (5–37)
Betydande cytogenetiskt svar^c % (95 % KI)	39 % (28–50)	34 % (23–47)	56 % (31–79)	23 % (13–35)	18 % (8–34)	29 % (13–51)
^a Primärt effektmått för AP-KML- och BP-KML/Ph+ ALL-kohorterna var MaHR, vilket kombinerar fullständiga hematologiska svar och inga tecken på leukemi. ^b CHR: WBC ≤ institutionell ULN, ANC ≥1 000/mm ³ , trombocyter ≥100 000/mm ³ , inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, benmärgsblaster ≤ 5 %, < 5 % myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, basofiler < 5 % i perifert blod, ingen extramedullär involvering (inklusive ingen hepatomegali eller splenomegali). ^c MCyR kombinerar både fullständiga (inga detekterbara Ph+-celler) och partiella (1 % till 35 % Ph+-celler) cytogenetiska svar.						

Tabell 8 Effekt av Iclusig hos resistent eller intolerant patienter med Ph+ ALL

	Totalt (N=32)	Resistent eller intolerant	
		R/I-kohort (N=10)	T315I-kohort (N=22)
Frekvens för hematologiskt svar			
Betydande ^a (MaHR) % (95 % KI)	41 % (24–59)	50 % (19–81)	36 % (17–59)
Fullständigt ^b (CHR) % (95 % KI)	34 % (19–53)	40 % (12–73)	32 % (14–55)
Betydande cytogenetiskt svar^c % (95 % KI)	47 % (29–65)	60 % (26–88)	41 % (21–64)
^a Primärt effektmått för AP-KML- och BP-KML/Ph+ ALL-kohorterna var MaHR, vilket kombinerar fullständiga hematologiska svar och inga tecken på leukemi. ^b CHR: WBC ≤ institutionell ULN, ANC ≥1 000/mm ³ , trombocyter ≥100 000/mm ³ , inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, benmärgsblaster ≤ 5 %, < 5 % myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, basofiler < 5 % i perifert blod, ingen extramedullär involvering (inklusive ingen hepatomegali eller splenomegali). ^c MCyR kombinerar både fullständiga (inga detekterbara Ph+-celler) och partiella (1 % till 35 % Ph+-celler) cytogenetiska svar.			

Mediantiden till MaHR var 21 dagar för patienter med AP-KML, BP-KML och Ph+ ALL (intervall: 12 till 176 dagar), 29 dagar (intervall: 12 till 113 dagar) respektive 20 dagar (intervall: 11 till 168 dagar). Vid tiden för uppdaterad rapportering med uppföljning för alla pågående patienter på minst 27 månader beräknades medianlängden för MaHR för patienter med AP-KML (medianlängd för behandlingen: 590 dagar), BP-KML (medianlängd för behandlingen: 89 dagar) och Ph+ ALL (medianlängd för behandlingen: 81 dagar) till 13,1 månader (intervall: 1,2 till 35,8+ månader), 6,1 månader (intervall: 1,8 till 31,8+ månader) respektive 3,3 månader (intervall: 1,8 till 13,0 månader).

För alla patienter i fas 2-prövningen indikerade förhållandet mellan dosintensitet och säkerhet att det finns signifikanta ökningsgrad ≥ 3 -biverkningar (hjärtsvikt, artärtrombos, hypertoni, trombocytopeni, pankreatit, neutropeni, utslag, ALAT-höjning, ASAT-höjning, lipashöjning, myelosuppression) över dosintervallet 15 till 45 mg en gång dagligen.

I analysen av förhållandet mellan dosintensitet och säkerhet i fas 2-prövningen drogs slutsatsen att efter justering för kovariater, har den totala dosintensiteten ett signifikant samband med en ökad risk för vaskulär ocklusion, med en oddskvot på cirka 1,6 för varje ökning med 15 mg. Dessutom tyder resultat från logistiska regressionsanalyser av data från patienter i fas 1-prövningen på ett samband mellan systemisk exponering (AUC) och förekomst av arteriella tromboshändelser. En dosreduktion väntas därför minska risken för vaskulära ocklusiva biverkningar, men analysen tyder på att det kan finnas en ”överföringseffekt” av högre doser, vilket kan innebära att det kan ta flera månader innan en dosreduktion manifesteras som en riskreduktion. Andra kovariater som visar ett statistiskt signifikant samband med uppkomsten av vaskulära ocklusiva biverkningar i denna analys är ischemisk sjukdom i anamnesen samt ålder.

Dosreduktion för CP-KML-patienter

I fas 2-prövningen rekommenderades dosreduktion vid biverkningar; dessutom introducerades nya rekommendationer i oktober 2013 med prospektiv dosreduktion för alla CP-KML-patienter i frånvaro av biverkningar med syfte att reducera risken för vaskulär ocklusion.

Säkerhet

I fas 2-prövningen uppnådde 87 CP-KML-patienter MCyR vid en dos på 45 mg, och 45 CP-KML-patienter uppnådde MCyR efter en dosreduktion till 30 mg, främst på grund av biverkningar. Vaskulära ocklusiva händelser förekom hos 44 av dessa 132 patienter. De flesta av dessa biverkningar förekom vid den dos vid vilken patienten uppnådde MCyR; färre händelser förekom efter dosreduktion.

Tabell 9 Första vaskulära ocklusiva biverkningen hos CP-KML-patienter som uppnått MCyR vid 45 mg eller 30 mg (datautdrag 7 april 2014)

	Senaste dosen vid debut av första vaskulära ocklusiva händelse		
	45 mg	30 mg	15 mg
Uppnått MCyR vid 45 mg (N=87)	19	6	0
Uppnått MCyR vid 30 mg (N=45)	1	13	5

Effekt

Preliminära data från fas 2-prövningen avseende upprätthållande av behandlingssvar (MCyR och MMR) för alla CP-KML-patienter som genomgått dosreduktion, oavsett orsak, är tillgängliga. I tabell 10 visas dessa data för patienter som uppnått MCyR och MMR vid 45 mg; liknande data är tillgängliga för patienter som uppnått MCyR och MMR vid 30 mg. Majoriteten av patienterna som genomgått dosreduktion bevarade behandlingssvaret (MCyR och MMR) under hela den för närvarande tillgängliga uppföljningen. De flesta patienter som i slutändan reducerade dosen till 15 mg hade initialt fått dosen reducerad till 30 mg under en period. En andel av patienterna dosreducerades inte, baserat på individuell nytta-riskbedömning.

Det behövs ytterligare data avseende bevarande av behandlingssvar för att en formell rekommendation för dosmodifieringar i frånvaro av en biverkning ska kunna ges som en riskminimeringsstrategi (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Tabell 10 Bevarat svar för CP-KML-patienter som uppnått MCyR eller MMR vid en dos på 45 mg (datautdrag 7 april 2014)

	Uppnått MCyR vid 45 mg (N=87)		Uppnått MMR vid 45 mg (N=63)	
	Antal patienter	Bevarat MCyR	Antal patienter	Bevarat MMR
Ingen dosreduktion	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
Endast dosreduktion till 30 mg	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90 dagars reduktion vid 30 mg	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180 dagars reduktion vid 30 mg	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360 dagars reduktion vid 30 mg	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
Alla dosreduktioner till 15 mg	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90 dagars reduktion vid 15 mg	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180 dagars reduktion vid 15 mg	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360 dagars reduktion vid 15 mg	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Anti-leukemiaktiviteten för Iclusig utvärderades också i en fas 1-doseskaleringsstudie som innefattade 65 patienter med KML och Ph+ ALL; studien pågår. Av 43 patienter med CP-KML uppnådde 31 patienter med CP-KML ett MCyR med en medianvaraktighet för uppföljning på 25,3 månader (intervall: 1,7 till 38,4 månader). Vid tiden för rapportering var 25 patienter med CP-KML i MCyR (medianvaraktighet för MCyR hade inte uppnåtts).

Hjärtelektrofysiologi

Potentialen för förlängning av QT-intervallet för Iclusig bedömdes hos 39 leukemipatienter som fick 30 mg, 45 mg eller 60 mg Iclusig en gång dagligen. Serie-EKG:n i tre exemplar togs vid start och vid steady state för att utvärdera effekten av ponatinib på QT-intervall. Inga kliniskt signifikanta förändringar i det genomsnittliga QTc-intervallet (dvs. > 20 ms) från baslinjen detekterades i studien. Dessutom visar inte de farmakokinetiska-farmakodynamiska modellerna något samband mellan exponering och effekt, med en beräknad genomsnittlig QTcF-förändring på -6,4 ms (övre konfidensintervall -0,9 ms) vid C_{max} för gruppen som fick 60 mg.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Iclusig, för barn från födseln till barn som är under 1 år gamla för KML och Ph+ ALL. Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Iclusig, för barn från 1 år till barn som är under 18 år för KML och Ph+ ALL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximala koncentrationer av ponatinib observeras cirka 4 timmar efter oral administrering. Inom intervallet för kliniskt relevanta doser som utvärderats på patienter (15 mg till 60 mg), uppvisade ponatinib dosproportionella öknningar av både C_{max} och AUC. Geometriska medelvärden (CV %) för C_{max} - och $AUC_{(0-t)}$ -exponeringar som uppnåtts för ponatinib 45 mg dagligen vid steady state var 77 ng/ml (50 %) respektive 1 296 ng•timme/ml (48 %). Efter en måltid med antingen högt eller lågt fettinnehåll, skilde sig inte ponatinib-exponeringarna (C_{max} och AUC) från fastande tillstånd. Iclusig kan administreras med eller utan mat. Samtidig administrering av Iclusig och en stark hämmare av magsyrasekretion ledde till en liten reduktion av C_{max} för ponatinib utan någon reduktion av $AUC_{0-\infty}$.

Distribution

Ponatinib är i hög grad bundet (> 99%) till plasmaproteiner *in vitro*. Kvoten blod/plasma för ponatinib är 0,96. Ponatinib ersätts inte genom samtidig administrering av ibuprofen, nifedipin, propranolol, salicylsyra eller warfarin. Vid dagliga doser på 45 mg är det geometriska medelvärde (CV %) för den uppenbara steady state-volymen för distribution 1 101 liter (94 %) vilket tyder på att ponatinib i hög grad distribueras i det extravaskulära rummet. *In vitro*-studier tydde på att ponatinib antingen inte är något substrat eller är ett svagt substrat för både P-gp och bröstcancerresistent protein, BCRP.

Ponatinib är inte något substrat för de humana, organiska, anjontransporterande polypeptiderna OATP1B1 och OATP1B3 eller den organiska katjontransportören OCT-1.

Metabolism

Ponatinib metaboliseras till en inaktiv karboxylsyra av esteraser och/eller amidaser, och metaboliseras av CYP3A4 till en N-desmetylm metabolit som är 4 gånger mindre aktiv än ponatinib. Karboxylsyran och N-desmetylm metaboliten utgör 58 % respektive 2 % av de cirkulerande nivåerna av ponatinib.

Vid terapeutiska serumkoncentrationer hämmade inte ponatinib OATP1B1 eller OATP1B3, OCT1 eller OCT2, de organiska anjontransportörerna OAT1 eller OAT3, eller gallsaltutförselpumpen (BSEP) *in vitro*. Därför är det osannolikt att kliniska läkemedelsinteraktioner skulle uppkomma som en följd av ponatinib-medierad hämning av substrat för dessa transportörer. *In vitro*-studier visar att det är osannolikt att kliniska läkemedelsinteraktioner uppkommer som en följd av ponatinib-medierad hämning av metabolismen av substrat för CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A eller CYP2D6.

En *in vitro*-studie på humana hepatocyter indikerade att det även är osannolikt att kliniska läkemedelsinteraktioner uppkommer som en följd av ponatinib-medierad induktion av metabolismen av substrat för CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A.

Eliminering

Efter engångs- och flergångsdoser på 45 mg av Iclusig, var den terminala elimineringshalveringstiden för ponatinib 22 timmar, och steady state-förhållandena brukar uppnås inom 1 vecka med kontinuerlig dosering. Vid dosering en gång dagligen stiger plasmaexponeringarna för ponatinib cirka 1,5-faldigt mellan den första dosen och steady state-förhållandena. Även om plasmaexponeringen för ponatinib ökade till steady state-nivåer med kontinuerlig dosering, så förutsäger en populationsfarmakokinetisk analys en begränsad ökning av tydlig oral clearance inom de första två veckorna med kontinuerlig dosering, vilket inte anses vara kliniskt relevant. Ponatinib elimineras främst via feces. Efter en oral engångsdos av [¹⁴C]-märkt ponatinib, återfanns cirka 87 % av den radioaktiva dosen i feces och cirka 5 % i urinen. Oförändrat ponatinib stod för 24 % respektive < 1 % av den administrerade dosen i feces och urin, resten av dosen bestod av metaboliter.

Nedsatt njurfunktion

Iclusig har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion. Även om utsöndring via njurarna inte är någon huvudsaklig elimineringsväg för ponatinib, har potentialen för att måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ska påverka hepatisk eliminering inte fastställts (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

En engångsdos på 30 mg ponatinib administrerades till patienter med lindrigt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion och till friska försökspersoner med normal leverfunktion. C_{max} för ponatinib var jämförbar hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner med normal leverfunktion. Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion var C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ för ponatinib lägre och elimineringshalveringstiden i plasma för ponatinib var längre hos patienter med lindrigt, måttligt till gravt nedsatt leverfunktion men inte signifikant kliniskt annorlunda än hos friska försökspersoner med normal leverfunktion.

Jämfört med friska försökspersoner med normal leverfunktion sågs inga större skillnader i PK för ponatinib hos patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion. Någon reduktion av startdosen av Iclusig till patienter med nedsatt leverfunktion är inte nödvändig (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Inre faktorer som påverkar farmakokinetiken för ponatinib

Inga specifika studier har utförts för att utvärdera effekterna av kön, ålder, etnicitet och kroppsvikt på farmakokinetiken för ponatinib. En integrerad populationsfarmakokinetisk analys som slutfördes för ponatinib tyder på att ålder kan vara prediktivt för variabilitet för ponatinib-märkbar oral clearance (CL/F). Kön, etnicitet och kroppsvikt var inte prediktiva när det gällde att förklara variationer i ponatinibs farmakokinetik mellan olika patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Iclusig har utvärderats i studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionstoxicitet och fototoxicitet.

Ponatinib uppvisade inga gentoxiska egenskaper när det utvärderades i de sedvanliga *in vitro*- och *in vivo*-systemen.

Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer som var likartade med kliniska exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning beskrivs nedan.

Uttömning av lymfoida organ observerades i studier av allmäntoxicitet på råttor och cynomolgus-apor. Effekterna visade sig vara reversibla efter utsättning av behandlingen.

Hyper-/hypoplastiska förändringar av kondrocyterna i tillväxtzonen noterades i studier av allmäntoxicitet på råttor.

Hos råttor återfanns inflammatoriska förändringar åtföljda av öknings av nivåerna av neutrofiler, monocyter, eosinofiler och fibrinogen i förhuds- och clitoriskörtlar efter långvarig dosering.

Hudförändringar i form av krustor, hyperkeratos eller erytem observerades i toxicitetsstudier på cynomolgus-apor. Torr, fjällande hud observerades i toxicitetsstudier på råttor.

I en studie på råttor observerades diffusa hornhinneödem med infiltration av neutrofila celler, och hyperplastiska förändringar i linsepitet som tydde på en lindrig fototoxisk reaktion sågs hos djur som behandlades med 5 och 10 mg/kg ponatinib.

Hos cynomolgus-apor noterades systoliska blåsljud på hjärtat utan makroskopiska eller mikroskopiska motsvarigheter hos enskilda djur som behandlades med 5 och 45 mg/kg i toxicitetsstudien med engångsdoser och vid 1, 2,5 och 5 mg/kg i 4-veckorsstudien av allmäntoxicitet. Den kliniska relevansen för dessa fynd är okänd.

En follikulär atrofi i sköldkörteln, oftast åtföljd av en reduktion av T3-nivåer och en tendens till ökade TSH-nivåer observerades i 4-veckorsstudien av allmäntoxicitet på cynomolgus-apor.

Ponatinib-relaterade mikroskopiska fynd i äggstockar (ökad follikulär atresi) och testiklar (minimal könsellsdegenerering) hos djur som behandlades med 5 mg/kg ponatinib noterades i studier av allmäntoxicitet på cynomolgus-apor.

Vid doser på 3, 10 och 30 mg/kg producerade ponatinib öknings av urinproduktion och elektrolytutskott och gav upphov till en minskning av gastrisk tömning i studier av säkerhetsfarmakologi på råttor.

Hos råttor observerades embryofetal toxicitet i form av förlust av foster efter implantation, reducerad fostervikt och multipla mjukdels- och skelettförändringar vid doser som var toxiska för modern. Multipla fetala mjukdels- och skelettförändringar observerades även vid doser som inte var toxiska för modern.

Hos juvenila råttor observerades mortalitet relaterad till inflammatoriska effekter hos djur som behandlades med 3 mg/kg/dag, och minskning av kroppsviktsökning observerades vid doser på 0,75, 1,5 och 3 mg/kg/dag under behandlingsfaserna före avvänjning och tidigt efter avvänjning. Ponatinib hade ingen negativ påverkan på viktiga utvecklingsparametrar i studien av juvenil toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykolat

Kolloidal vattenfri kisel

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Talk

Makrogol 4000

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalbehållaren. Ljuskänsligt.

Burken innehåller en försluten behållare som innehåller torkmedel i form av en molekylsikt. Behållaren ska vara kvar i burken.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkar av polyetylen med hög densitet (HDPE) med skruvlock, innehållande antingen 60 eller 180 filmdragerade tabletter, tillsammans med en plastbehållare som innehåller torkmedel i form av en molekylsikt..

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Destruktion:

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Hantering:

Patienter ska informeras om att inte svälja behållaren med torkmedel som finns i flaskan.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1 juli 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iclusig 45 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 45 mg ponatinib (som hydroklorid).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 120 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vit, bikonvex, rund, filmdragerad tablett med en diameter på cirka 9 mm, med ”AP4”präglat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Iclusig är avsett för vuxna patienter med

- kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris som är resistent mot dasatinib eller nilotinib; som är intolerant mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation
- Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistent mot dasatinib; som är intolerant mot dasatinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation.

Se avsnitt 4.2 avseende bedömning av kardiovaskulär status innan behandlingen inleds och avsnitt 4.4 avseende situationer där alternativ behandling kan övervägas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in av en läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med leukemi. Hematologiskt stöd som trombocytttransfusion och hematopoetiska tillväxtfaktorer kan användas under behandling om det är kliniskt motiverat.

Innan behandling med ponatinib inleds ska patientens kardiovaskulära status bedömas, inklusive sjukdomshistoria och kroppsundersökning, och kardiovaskulära riskfaktorer ska hanteras aktivt. Kardiovaskulär status ska även fortsättningsvis övervakas och medicinsk och stödjande behandling för sjukdomstillstånd med en kardiovaskulär risk ska optimeras under behandling med ponatinib.

Dosering

Rekommenderad startdos är 45 mg ponatinib en gång dagligen. För standarddosen på 45 mg en gång dagligen finns det en filmdragerad tablett på 45 mg att tillgå. Behandling ska fortgå så länge patienten inte visar tecken på sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Patienter bör övervakas avseende behandlingssvar i enlighet med sedvanliga kliniska riktlinjer.

Överväg att avbryta behandlingen om ett fullständigt hematologiskt svar inte har uppnåtts efter 3 månaders (90 dagars) behandling med ponatinib.

Risken för vaskulära ocklusiva händelser är sannolikt dosrelaterad. Det finns inte tillräckligt med data tillgängligt för att ge formella rekommendationer om dosreduktion (i frånvaro av biverkningar) för patienter med KML i kronisk fas (CP) som har uppnått ett betydande cytogenetiskt svar (major cytogenetic response, MCyR). Om dosreduktion övervägs bör följande faktorer tas i beaktande vid den individuella nytta-riskbedömningen: kardiovaskulär risk, biverkningar vid behandlingen med ponatinib, tidslängd till cytogenetiskt svar och BCR-ABL-transkriptnivåer (se avsnitt 4.4 och 5.1). Vid eventuell dosreduktion rekommenderas en noggrann övervakning av behandlingssvar.

Hantering av toxicitet:

Dosjusteringar eller dosavbrott ska övervägas för att hantera hematologisk och icke-hematologisk toxicitet. Vid svåra biverkningar ska uppehåll i behandlingen göras.

Hos patienter där biverkningarna har gått tillbaka eller mildrats i svårighetsgrad, kan Iclusig återinsättas och upptrappning till den dagliga dos som gavs innan biverkningarna uppkom kan övervägas, om det bedöms vara kliniskt lämpligt.

För en dos på 30 mg eller 15 mg en gång dagligen finns det 15 mg filmdragerade tabletter att tillgå.

Myelosuppression

Dosjusteringar för neutropeni ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/\text{liter}$) och trombocytopeni (trombocyt $< 50 \times 10^9/\text{liter}$) utan samband med leukemi summeras i tabell 1.

Tabell 1 Dosjusteringar för myelosuppression

ANC* $< 1,0 \times 10^9/\text{liter}$ eller trombocyt $< 50 \times 10^9/\text{liter}$	Första uppkomsten: <ul style="list-style-type: none">Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta initial 45 mg-dos efter återhämtning till $ANC \geq 1,5 \times 10^9/\text{liter}$ och trombocyt $\geq 75 \times 10^9/\text{liter}$
	Andra uppkomsten: <ul style="list-style-type: none">Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta den med 30 mg efter återhämtning till $ANC \geq 1,5 \times 10^9/\text{liter}$ och trombocyt $\geq 75 \times 10^9/\text{liter}$
	Tredje uppkomsten: <ul style="list-style-type: none">Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta den med 15 mg efter återhämtning till $ANC \geq 1,5 \times 10^9/\text{liter}$ och trombocyt $\geq 75 \times 10^9/\text{liter}$
*ANC = absolut antal neutrofiler	

Vaskulär ocklusion

Om man misstänker att en patient håller på att utveckla en arteriell eller venös ocklusiv händelse ska behandlingen med Iclusig avbrytas omedelbart. En bedömning av nytta-riskförhållandet ska vara vägledande för beslut om behandling med Iclusig ska återupptas (se avsnitt 4.4 och 4.8) när händelsen har gått över.

Hypertoni kan öka risken för arteriella tromboser. Behandlingen med Iclusig ska avbrytas tillfälligt om hypertonin inte är under kontroll med läkemedel.

Pankreatit

Rekommenderade justeringar vid pankreasbiverkningar summeras i tabell 2.

Tabell 2 Dosjusteringar vid pankreatit och förhöjt lipas/amylas

Grad 2-pankreatit och/eller asymtomatisk höjning av lipas/amylas	Fortsätt behandlingen med Iclusig med samma dos
Grad 3 eller 4 asymtomatisk förhöjning av endast lipas/amylas (> 2,0 x IULN*)	Uppkomst med 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta den med 30 mg efter återhämtning till ≤ grad 1 (< 1,5 x IULN) Återfall med 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta den med 15 mg efter återhämtning till ≤ grad 1 (< 1,5 x IULN) Återfall med 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Överväg att avsluta behandlingen med Iclusig
Grad 3-pankreatit	Uppkomst med 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta den med 30 mg efter återhämtning till < grad 2 Återfall med 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gör uppehåll i behandlingen med Iclusig och återuppta den med 15 mg efter återhämtning till < grad 2 Återfall med 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Överväg att avsluta behandlingen med Iclusig
Grad 4-pankreatit	Avsluta behandlingen med Iclusig

*IULN = det institutionella övre normala gränsvärdet

Äldre patienter

Av de 449 patienterna i den kliniska studien av Iclusig, var 155 (35 %) ≥ 65 år. Jämfört med patienter < 65 år är det mer sannolikt att äldre patienter får biverkningar.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion kan få den rekommenderade startdosen. Försiktighet rekommenderas vid administrering av Iclusig till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Utsöndring via njurarna är inte någon huvudsaklig elimineringsväg för ponatinib. Iclusig har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion. Det bör vara säkert att ge Iclusig till patienter med en beräknad kreatininclearance på ≥ 50 ml/min. utan dosjustering. Försiktighet rekommenderas vid administrering av Iclusig till patienter med en beräknad kreatininclearance på < 50 ml/min., eller med njursvikt i terminalfas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Iclusig för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela. Patienter får inte krossa eller lösa upp tabletterna. Iclusig kan tas med eller utan mat.

Patienter ska informeras om att inte svälja behållaren med torkmedel som finns i flaskan.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Viktiga biverkningar

Myelosuppression

Iclusig associeras med svår (grad 3 eller 4 enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) trombocytopeni, neutropeni och anemi. Frekvensen av dessa händelser är högre hos patienter med KML i accelererad fas (AP-KML) eller KML i blastkris (BP-KML)/Ph+ ALL än hos patienter med KML i kronisk fas (CP-KML). En komplett blodstatus bör tas varannan vecka under första 3 månaderna och därefter varje månad eller så ofta som det är kliniskt motiverat. Myelosuppression var i allmänhet reversibel och kunde vanligtvis hanteras med ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med Iclusig eller en dossänkning (se avsnitt 4.2).

Vaskulär ocklusion

Arteriell och venös ocklusion, inklusive fatal myokardinfarkt, stroke, stenosis i stora arteriella kärl i hjärnan, svår perifer vaskulär sjukdom, och behov av brådskande ingrepp för revaskularisering har uppkommit hos patienter som behandlats med Iclusig. Patienter med och utan kardiovaskulära riskfaktorer, inklusive patienter i åldern 50 år och yngre, drabbades av dessa händelser. Biverkningar i form av vaskulär ocklusion var mer frekventa i takt med stigande ålder och hos patienter med tidigare ischemi, hypertoni, diabetes eller hyperlipidemi i anamnesen.

Risken för vaskulära ocklusiva händelser är sannolikt dosrelaterad (se avsnitt 4.2 och 5.1).

I fas 2-prövningen förekom arteriella och venösa ocklusiva biverkningar hos 23 % av patienterna (behandlingsutlöst frekvens). Vissa patienter upplevde fler än en typ av händelse. Arteriella kardiovaskulära, cerebrovaskulära biverkningar och perifer vaskulär ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 9,6 %, 7,3 % respektive 6,9 % av patienterna som behandlats med Iclusig. Venös ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 5,0 % av patienterna.

I fas 2-prövningen förekom allvarliga arteriella och venösa ocklusiva biverkningar hos 18 % av patienterna (behandlingsutlöst frekvens). Allvarliga arteriella kardiovaskulära, cerebrovaskulära biverkningar och perifer vaskulär ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 6,7 %, 5,6 % respektive 5,1 % av patienterna som behandlats med Iclusig. Allvarlig venös ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 4,5 % av patienterna (se avsnitt 4.8).

Iclusig ska inte användas till patienter med myokardinfarkt, tidigare revaskularisering eller stroke i anamnesen, såvida inte den möjliga nyttan med behandling överväger den potentiella risken (se avsnitt 4.2 och 4.8). För dessa patienter bör även andra behandlingsalternativ övervägas innan behandling med ponatinib inleds.

Innan behandling med ponatinib inleds ska patientens kardiovaskulära status bedömas, inklusive sjukdomshistoria och kroppundersökning, och de kardiovaskulära riskfaktorerna ska hanteras aktivt. Kardiovaskulär status ska övervakas kontinuerligt och medicinsk och understödjande behandling som används för sjukdomstillstånd med kardiovaskulär risk ska optimeras under behandling med ponatinib.

Övervakning avseende tecken på tromboembolism och vaskulär ocklusion ska utföras och behandling med Iclusig ska avbrytas omedelbart vid konstaterad vaskulär ocklusion. En bedömning av nytta-riskförhållandet ska vara vägledande för beslut om behandling med Iclusig ska återupptas (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hypertoni kan bidra till risken för arteriella trombosor. Under behandling med Iclusig ska blodtrycket övervakas och hanteras vid varje besök på kliniken och hypertoni ska behandlas till normalvärdet. Behandlingen med Iclusig ska avbrytas temporärt om inte hypertoni är under kontroll med läkemedel (se avsnitt 4.2).

Behandlingsutlöst hypertoni har förekommit hos patienter som behandlats med Iclusig. Patienter kan behöva akut klinisk åtgärd för hypertoni förenad med förvirring, huvudvärk, bröstsmärta och andfåddhet.

Kongestiv hjärtsvikt

Dödlig och allvarlig hjärtsvikt eller vänsterkammardysfunktion förekom hos patienter som behandlats med Iclusig, inklusive händelser som var relaterade till tidigare vaskulära ocklusiva händelser. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på hjärtsvikt och behandla så som är kliniskt indicerat, inklusive avbrytande av behandling med Iclusig. Utsättning av ponatinib ska övervägas hos patienter som utvecklar allvarlig hjärtsvikt (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Pankreatit och serumlipas

Iclusig associeras med pankreatit. Frekvensen av pankreatit är högre under de första 2 månadernas användning. Kontrollera serumlipas varannan vecka under de första 2 månaderna och därefter regelbundet. Uppehåll i doseringen eller dossänkning kan krävas. Om lipasförhöjningar åtföljs av buksymtom bör uppehåll i behandlingen med Iclusig göras och patienter bör bedömas med avseende på tecken på pankreatit (se avsnitt 4.2). Försiktighet rekommenderas för patienter med pankreatit eller alkoholmissbruk i anamnesen. Patienter med svår eller mycket svår hypertriglyceridemi bör behandlas på lämpligt sätt för att minska risken för pankreatit.

Avvikande leverfunktion

Iclusig kan leda till förhöjningar av ALAT, ASAT, bilirubin och alkaliskt fosfat. Leverfunktionsprover bör tas innan behandlingen inleds och leverfunktionen bör kontrolleras regelbundet, så ofta som det är kliniskt motiverat.

Hemorragi

Allvarlig blödning och hemorragi, inklusive dödsfall, har förekommit hos patienter som behandlats med Iclusig. Incidensen av allvarliga blödningar var högre hos patienter med AP-KML, BP-KML och Ph+ ALL. Cerebral hemorragi och gastrointestinal hemorragi var de mest vanligt rapporterade allvarliga blödningarna. De flesta hemorragiska händelser, men inte alla, förekom hos patienter med trombocytopeni av grad 3/4. Vid allvarlig eller svår hemorragi ska behandlingen med Iclusig avbrytas och utvärdering utföras.

Läkemedelsinteraktioner

Försiktighet bör iaktas om Iclusig används samtidigt med måttliga och starka CYP3A-hämmare och måttliga och starka CYP3A-inducerare (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av ponatinib och antikoagulantia ska ske med försiktighet hos patienter med risk för blödningar (se ”Myelosuppression” och ”Hemorragi”). Formella studier av ponatinib tillsammans med antikoagulantia har inte utförts.

QT-förlängning

Potentialen för förlängning av QT-intervallet med Iclusig bedömdes på 39 leukemipatienter utan att någon kliniskt signifikant QT-förlängning kunde observeras (se avsnitt 5.1). Någon grundlig QT-studie har dock inte utförts och därför kan man inte utesluta en kliniskt signifikant effekt på QT.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion kan få den rekommenderade startdosen. Försiktighet rekommenderas vid administrering av Iclusig till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas vid administrering av Iclusig till patienter med en beräknad kreatininclearance på < 50 ml/min. eller njursvikt i terminalfas (se avsnitt 4.2).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanser som kan öka serumkoncentrationerna av ponatinib

CYP3A-hämmare

Ponatinib metaboliseras av CYP3A4.

Samtidig administrering av en oral engångsdos på 15 mg Iclusig och ketokonazol (400 mg dagligen), en stark CYP3A-hämmare, ledde till blygsamma ökning av den systemiska exponeringen för ponatinib, med ponatinib-värden för $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} som var 78 % respektive 47 % högre än de värden som sågs när enbart ponatinib administrerades.

Försiktighet bör iaktas och en reduktion av startdosen av Iclusig till 30 mg bör övervägas vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare som klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin, troleandomycin, vorikonazol och grapefruktjuice.

Substanser som kan sänka serumkoncentrationerna av ponatinib

CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av en engångsdos på 45 mg av Iclusig vid närvaro av rifampin (600 mg dagligen), en stark CYP3A-inducerare, till 19 friska försökspersoner, minskade $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} för ponatinib med 62 % respektive 42 %, jämfört med administrering av enbart ponatinib.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare som karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin och johannesört med ponatinib ska undvikas, och alternativ till CYP3A4-induceraren ska sökas, såvida inte nyttan överväger den möjliga risken för underexponering av ponatinib.

Substanser som kan få förändrade serumkoncentrationer på grund av ponatinib

Transportörs substrat

In vitro är ponatinib en hämmare av P-gp och BCRP. Därför kan ponatinib ha potentialen att öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp (t.ex. digoxin, dabigatran, kolkicin, pravastatin) eller BCRP (t.ex. metotrexat, rosuvastatin, sulfasalazin) och därmed öka deras terapeutiska effekt och biverkningar. Noggrann klinisk övervakning rekommenderas när ponatinib administreras tillsammans med dessa läkemedel.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor som behandlas med Iclusig ska informeras om att inte bli gravida och män som behandlas med Iclusig ska informeras om att inte avla barn under behandlingen. En effektiv preventivmetod ska användas under behandling. Det är okänt om ponatinib påverkar effektiviteten hos systemiska hormonella preventivmedel. En alternativ eller ytterligare preventivmetod bör användas.

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av Iclusig till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Iclusig ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Om läkemedlet används under graviditet måste patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om Iclusig utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska och toxikologiska data kan inte utesluta potentiell utsöndring i bröstmjolk. Amning ska avbrytas under behandling med Iclusig.

Fertilitet

Effekten av Iclusig på manlig och kvinnlig fertilitet är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Iclusig har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som letargi, yrsel och dimsyn har associerats med Iclusig. Därför rekommenderas försiktighet vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Biverkningarna som beskrivs i detta avsnitt identifierades i en singelarm-, öppen, internationell multicenterprövning på 449 patienter med KML och Ph+ ALL som var resistenta eller intoleranta mot tidigare TKI-terapi inklusive patienter med en BCR-ABL T315I-mutation. Alla patienter fick 45 mg Iclusig en gång dagligen. Dosjusteringar till 30 mg en gång dagligen eller 15 mg en gång dagligen var tillåtna för hanteringen av behandlingstoxicitet. Vid tiden för rapportering hade alla pågående patienter en uppföljning på minst 27 månader. Medianlängden för behandlingen med Iclusig var 866 dagar för patienter med CP-KML, 590 dagar för patienter med AP-KML och 86 dagar för patienter med BP-KML/Ph+ ALL. Medianen för dosintensitet var 36 mg eller 80 % av den förväntade dosen på 45 mg.

De vanligaste allvarliga biverkningarna > 1 % (behandlingsutlöst frekvens) var pankreatit (5,6 %), pyrexia (4,2 %), buksmärta (4,0 %), myokardinfarkt (3,6 %), förmaksflimmer (3,3 %), anemi (3,3 %), minskat trombocyttal (3,1 %), febril neutropeni (2,9 %), hjärtsvikt (2,0 %), förhöjt lipas (1,8 %), dyspné (1,6 %), diarré (1,6 %), minskat neutrofilantal (1,3 %), pancytopeni (1,3 %) och perikardiell utgjutning (1,3 %).

Allvarliga arteriella kardiovaskulära och cerebrovaskulära biverkningar samt perifer vaskulär ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 6,7 %, 5,6 % respektive 5,1 % av patienterna som behandlats med Iclusig. Allvarlig venös ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 4,5 % av patienterna.

Totalt var de vanligaste biverkningarna (≥ 20 %) minskat trombocyttal, utslag, torr hud och buksmärta.

Arteriella kardiovaskulära och cerebrovaskulära biverkningar samt perifer vaskulär ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 9,6 %, 7,3 % respektive 6,9 % av patienterna som behandlats med Iclusig. Venös ocklusion (behandlingsutlöst frekvens) förekom hos 5,0 % av patienterna. Totalt förekom arteriell och venös ocklusion hos 23 % av patienterna som behandlats med Iclusig i fas 2-prövningen, med allvarliga biverkningar hos 18 % av patienterna. Vissa patienter hade fler än en typ av biverkning.

Frekvenserna av behandlingsrelaterade biverkningar som ledde till avbrott var 14 % för CP-KML, 7 % för AP-KML och 4 % för BP-KML/Ph+ ALL.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar som rapporterades för alla patienter med KML och Ph+ ALL presenteras i tabell 3. Frekvenskategorierna är mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga

($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Biverkningar som observerats hos patienter med KML och Ph+ ALL – frekvens rapporterad per incidens av behandlingsframkallade händelser

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	övre luftvägsinfektion
	Vanliga	pneumoni, sepsis, follikulit
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi, minskat antal trombocyter, minskat antal neutrofiler
	Vanliga	pancytopeni, febril neutropeni, minskat antal vita blodkroppar
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	minskad aptit
	Vanliga	dehydrering, vätskeretention, hypokalcemi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypofosfatemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi, viktninskning
	Mindre vanliga	tumörlyssyndrom
Psykiska störningar	Mycket vanliga	insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	huvudvärk, yrsel
	Vanliga	cerebrovaskulär sjukdom, cerebral infarkt, perifer neuropati, letargi, migrän, hyperestesi, hypoestesi, parestesi, transitorisk ischemisk attack
	Mindre vanliga	stenos i cerebral artär
Ögon	Vanliga	dimsyn, torra ögon, periorbitalt ödem, ödem i ögonlock
	Mindre vanliga	trombos i retinal ven, ocklusion i retinal ven, ocklusion i retinal artär, synnedsättning
Hjärtat	Vanliga	hjärtsvikt, myokardinfarkt, kongestiv hjärtsvikt, kransartärsjukdom, angina pectoris, perikardiell utgjutning, förmaksflimmer, minskad ejektionsfraktion
	Mindre vanliga	myokardischemi, akut koronart syndrom, hjärtbesvär, ischemisk kardiomyopati, koronar artärspasm, dysfunktion i vänster kammare, förmaksfladder
Blodkärl	Mycket vanliga	hypertoni
	Vanliga	perifer arteriell ocklusiv sjukdom, perifer ischemi, perifer artärstenos, claudicatio intermittens, djup ventrombos, värmevallning, flush
	Mindre vanliga	nedsatt perifer cirkulation, mjältinfarkt, venös embolism, venös trombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	dyspné, hosta
	Vanliga	lungembolism, pleurautgjutning, epistaxis, dysfoni, pulmonell hypertoni
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	buksmärta, diarré, kräkning, förstoppning, illamående, förhöjt lipas
	Vanliga	pankreatit, ökat blodamylas, gastroesofageal refluxsjukdom, stomatit, dyspepsi, abdominell distension, magbesvär, muntorrhet
	Mindre vanliga	gastrisk blödning

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	ökat alaninaminotransferas, ökat aspartataminotransferas
	Vanliga	ökat blodbilirubin, ökat alkaliskt fosfatas i blodet, ökat gamma-glutamyltransferas
	Mindre vanliga	levertoxicitet, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	utslag, torr hud
	Vanliga	kliande utslag, exfoliativt utslag, erytem, alopecia, klåda, hudexfoliation, nattsvettning, hyperhidros, petekier, ekkymos, smärta i huden, exfoliativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	skelettsmärta, artralgi, myalgi, extremitetssmärta, ryggsmärta, muskelspasmer
	Vanliga	muskuloskeletal smärta, nacksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	utmattning, asteni, perifera ödem, pyrexia, smärta
	Vanliga	frossa, influensaliknande sjukdom, icke-kardiell bröstsmärta, palpabel knöl, ansiktsödem

Beskrivning av selekterade biverkningar

Vaskulär ocklusion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Allvarlig vaskulär ocklusion har uppkommit hos patienter som behandlats med Iclusig, inklusive kardiovaskulära, cerebrovaskulära och perifera vaskulära händelser, och venösa trombohändelser. Patienter med och utan kardiovaskulära riskfaktorer, inklusive patienter i åldern 50 år och yngre, drabbades av dessa händelser. Biverkningar i form av vaskulär ocklusion var mer frekventa i takt med stigande ålder och hos patienter med tidigare ischemi, hypertoni, diabetes eller hyperlipidemi i anamnesen.

Myelosuppression

Myelosuppression rapporterades ofta i alla patientpopulationer. Frekvensen av grad 3 eller 4 för trombocytopeni, neutropeni och anemi var högre hos patienter med AP-KML och BP-KML/Ph+ ALL än hos patienter med CP-KML (se tabell 4). Myelosuppression rapporterades hos patienter med normala laboratorievärden vid baslinjen liksom hos patienter med redan tidigare avvikande laboratorievärden.

Avbrott på grund av myelosuppression var infrekventa (trombocytopeni 4,5 %, neutropeni och anemi < 1 % vardera).

Tabell 4 Incidens av kliniskt relevanta avvikande laboratorievärden av grad 3/4* hos $\geq 2\%$ av patienterna oavsett sjukdomsgrupp

Laboratorieanalys	Alla patienter (N=449) (%)	CP-KML (N=270) (%)	AP-KML (N=85) (%)	BP-KML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Hematologi				
Trombocytopeni (minskat trombocytantal)	40	35	49	46
Neutropeni (ökat ANC)	34	23	52	52
Leukopeni (minskat WBC-tal)	25	12	37	53
Anemi (ökat Hgb)	20	8	31	46
Lymfopeni	17	10	25	28
Biokemi				
Lipasökning	13	12	13	14
Fosforminskning	9	9	12	9
Glukosökning	7	7	12	1
ALAT-ökning	6	4	8	7
Natriumminskning	5	5	6	2
ASAT-ökning	4	3	6	3
Kaliumökning	2	2	1	3
Alkaliskt fosfatas-ökning	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Kaliumminskning	2	<1	5	2
Amylasökning	3	3	2	3
Kalciumminskning	1	<1	2	1
ALAT=alaninaminotransferas, ANC=absolut neutrofilantal, ASAT=aspartataminotransferas, Hgb=hemoglobin, WBC=vita blodceller. *Rapporterat med användning av CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) från National Cancer Institute, version 4.0.				

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.](#)

4.9 Överdoser

Enstaka rapporter om oavsiktlig överdosering med Iclusig rapporterades i kliniska prövningar. Engångsdoser om 165 mg och beräknade 540 mg till två patienter ledde inte till några kliniskt signifikanta biverkningar. Flergångsdoser om 90 mg per dag i 12 dagar till en patient ledde till pneumoni, systemiskt inflammatoriskt svar, förmaksflimmer och asymtomatisk, måttlig perikardiell utgjutning. Behandlingen avbröts, biverkningarna försvann och Iclusig återupptogs med 45 mg en gång dagligen. I händelse av en överdosering av Iclusig ska patienten observeras och lämplig stödjande behandling ska sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiskt medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE24

Ponatinib är en stark total BCR-ABL-hämmare med strukturella element, inklusive en kol-kol-trippelbindning, vilket möjliggör hög affinitetsbindning till nativt BCR-ABL och mutantformer av ABL-kinaset. Ponatinib hämmar tyrosinkinaset för ABL och T315I-mutant

ABL med IC₅₀-värden på 0,4 respektive 2,0 nM. I cellulära analyser kunde ponatinib övervinna resistens mot imatinib, dasatinib och nilotinib som medierades av mutationer i BCR-ABL-kinasdomänen. I prekliniska mutagenesstudier fastställdes att 40 nM var den koncentration av ponatinib som räckte för att hämma viabiliteten hos celler som uttryckte alla testade BCR-ABL-mutanter med > 50 % (inklusive T315I) och undertrycka uppkomsten av mutantkloner. I en cellbaserad accelererad mutagenesanalys detekterades ingen mutation i BCR-ABL som kunde ge resistens mot 40 nM ponatinib. Ponatinib framkallade tumörkrympning och förlängd överlevnad hos möss med tumörer som uttryckte nativt eller T315I-mutant BCR-ABL. Vid doser på 30 mg eller mer brukar i typfallet dalvärdeskoncentrationerna av ponatinib i plasma vid steady state överskrida 21 ng/ml (40 nM). Vid doser på 15 mg eller mer uppvisade 32 av 34 patienter (94 %) en minskning på ≥ 50 % av CRKL-fosforylering, en biomarkör för BCR-ABL-hämning, i mononukleära celler i perifert blod. Ponatinib hämmar aktiviteten av andra kliniskt relevanta kinaser med IC₅₀-värden under 20 nM och har visat en cellulär aktivitet mot RET, FLT3 och KIT samt medlemmar av FGFR-, PDGFR- och VEGFR-familjen av kinaser.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för Iclusig till patienter med KML och Ph+ ALL som var resistenta eller intoleranta mot tidigare terapi med tyrosinkinashämmare (TKI) utvärderades i en singelarm-, öppen, internationell multicenterprövning. Alla patienterna fick 45 mg Iclusig en gång dagligen med möjlighet till dosreduktion och dosavbrott följt av dosåterupptag och doseskalering. Patienter placerades i en av sex kohorter baserat på sjukdomsfas (CP-KML, AP-KML eller BP-KML/Ph+ ALL), resistens eller intolerans (R/I) mot dasatinib eller nilotinib samt förekomst av T315I-mutationen. Prövningen pågår.

Resistens vid CP-KML definierades som oförmåga att uppnå antingen ett fullständigt hematologiskt svar (vid 3 månader), ett litet cytogenetiskt svar (vid 6 månader) eller ett betydande cytogenetiskt svar (vid 12 månader) under behandling med dasatinib eller nilotinib. Även patienter med CP-KML som förlorade svaret eller utvecklade en kinasdomänmutation utan något fullständigt cytogenetiskt svar eller progredierade till AP-KML eller BP-KML oavsett tidpunkt under behandling med dasatinib eller nilotinib betraktades som resistenta. Resistens vid AP-KML och BP-KML/Ph+ ALL definierades som oförmåga att uppnå antingen ett betydande hematologiskt svar (AP-KML vid 3 månader, BP-KML/Ph+ ALL vid 1 månad), förlust av betydande hematologiskt svar (oavsett tidpunkt) eller utveckling av kinasdomänmutation utan något betydande hematologiskt svar under behandling med dasatinib eller nilotinib.

Intolerans definierades som att behandlingen med dasatinib eller nilotinib avbröts på grund av biverkningar trots optimal hantering av dessa utan något fullständigt cytogenetiskt svar för patienter med CP-KML eller betydande hematologiskt svar för patienter med AP-KML, BP-KML eller Ph+ ALL.

Det primära effektmåttet vid CP-KML var betydande cytogenetiskt svar (major cytogenetic response, MCyR), vilket innefattade fullständiga och partiella cytogenetiska svar (complete cytogenetic response, CCyR och partial cytogenetic response, PCyR). De sekundära effektmåtten vid CP-KML var fullständigt hematologiskt svar (complete haematological response, CHR) och betydande molekyllärt svar (major molecular response, MMR).

Det primära effektmåttet vid AP-KML och BP-KML/Ph+ ALL var betydande hematologiskt svar (major haematological response, MaHR), definierat som antingen ett fullständigt hematologiskt svar (CHR) eller inga tecken på leukemi (no evidence of leukemia, NEL). De sekundära effektmåtten vid AP-KML och BP-KML/Ph+ ALL var MCyR och MMR.

För samtliga patienter inkluderade ytterligare sekundära effektmått: bekräftad MCyR, tid till svar, svarets varaktighet, progressionsfri överlevnad och total överlevnad.

Till prövningen rekryterades 449 patienter av vilka 444 var kvalificerade för analys: 267 patienter med CP-KML (R/I-kohort: n=203, T315I-kohort: n=64), 83 patienter med AP-KML (R/I-kohort: n=65, T315I-kohort: n=18), 62 patienter med BP-KML (R/I-kohort: n=38, T315I-kohort: n=24) och 32

patienter med Ph+ ALL (R/I-kohort: n=10, T315I-kohort: n=22). Ett tidigare MCyR eller bättre (MCyR, MMR eller CMR) på dasatinib eller nilotinib uppnåddes endast av 26 % av patienterna med CP-KML och ett tidigare MaHR eller bättre (MaHR, MCyR, MMR eller CMR) uppnåddes endast av 21 % och 24 % av patienterna med AP-KML respektive BP-KML/Ph+ALL. Demografiska egenskaper vid baslinjen beskrivs i tabell 5 nedan.

Tabell 5 Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper

Patientegenskaper vid inträdet i studien	Total säkerhetspopulation N=449
Ålder	
Median, år (intervall)	59 (18–94)
Kön, n (%)	
Manligt	238 (53 %)
Etnicitet, n (%)	
Asiatisk	59 (13 %)
Svart/Afroamerikansk	25 (6 %)
Vit	352 (78 %)
Övrigt	13 (3 %)
ECOG-funktionsstatus, n (%)	
ECOG=0 eller 1	414 (92 %)
Sjukdomsanamnes	
Mediantid från diagnos till första dos, år (intervall)	6,09 (0,33–28,47)
Resistent mot tidigare TKI-terapi*, n (%)	374 (88 %)
Tidigare TKI-terapi – antal regimer, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	262 (58 %)
BCR-ABL-mutation detekterad vid inträdet, n (%)	
Ingen	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
* av 427 patienter som rapporterade tidigare TKI-terapi med dasatinib eller nilotinib	

Totalt hade 55 % av patienterna en eller flera BCR-ABL-kinasdomänmutationer vid inträdet i studien, varav de mest frekventa var: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) och E359V (4 %). Hos 67 % av CP-KML-patienterna i R/I-kohorten detekterades inga mutationer vid inträdet i studien.

Effektresultat summeras i tabell 6, tabell 7 och tabell 8.

Tabell 6 Effekt av Iclusig hos resistent eller intolerant patienter med KML i kronisk fas

	Totalt (N=267)	Resistent eller intolerant	
		R/I-kohort (N=203)	T315I-kohort (N=64)
Cytogenetiskt svar			
Betydande (MCyR) ^a % (95 % KI)	54 % (48–60)	49 % (42–56)	70 % (58–81)
Fullständigt (CCyR) % (95 % KI)	44 % (38–50)	37 % (31–44)	66 % (53–77)
Betydande molekyllärt svar^b % (95 % KI)	30 % (24–36)	23 % (18–30)	50 % (37–63)
^a Primärt effektmått för CP-KML-kohorter var MCyR, vilket kombinerar både fullständiga (inga detekterbara Ph+-celler) och partiella (1 % till 35 % Ph+-celler) cytogenetiska svar. ^b Uppmätt i perifert blod. Definieras som en kvot på $\leq 0,1$ % för BCR-ABL och ABL-transkript på den internationella skalan (International Scale, IS) (dvs. $\leq 0,1$ % BCR-ABL ^{IS} ; patienter måste ha b2a2/b3a2 (p210)-transkriptet), i perifert blod uppmätt med kvantitativ omvänt transkriptas-polymeraskedjereaktion (qRT PCR).			

Patienter med CP-KML som fick färre tidigare TKI:er uppnådde högre cytogenetiska, hematologiska och molekyllära svar. Av de patienter med CP-KML som tidigare behandlats med en, två eller tre tidigare TKI:er uppnådde 81 % (13/16), 61 % (65/105) respektive 46 % (66/143) ett MCyR på Iclusig.

Av patienterna med CP-KML utan någon detekterad mutation vid inträdet uppnådde 46 % (63/136) ett MCyR.

För varje BCR-ABL-mutation som detekterades hos fler än en patient med CP-KML vid inträdet, uppnåddes ett MCyR efter behandling med Iclusig.

För patienter med CP-KML som uppnådde MCyR, var mediantiden till MCyR 84 dagar (intervall: 49 till 334 dagar) och för patienter som uppnådde MMR var mediantiden till MMR 167 dagar (intervall: 55 till 421 dagar). Vid tiden för uppdaterad rapportering med uppföljning för alla pågående patienter på minst 27 månader, hade medianlängden för MCyR och MMR ännu inte uppnåtts. Baserat på Kaplan-Meier-beräkningarna är det tänkt att 87 % (95 % KI: [78 % – 92 %]) av patienterna med CP-KML (median för behandlingens längd: 866 dagar) som uppnådde ett MCyR och 66 % (95 % KI: [55 % – 75 %]) av patienterna med CP-KML som uppnådde ett MMR ska upprätthålla det svaret vid 24 månader.

Tabell 7 Effekt av Iclusig hos resistent eller intolerant KML-patienter i avancerad fas

	KML i accelererad fas			KML i blastkris		
	Totalt (N=83)	Resistent eller intolerant		Totalt (N=62)	Resistent eller intolerant	
		R/I-kohort (N=65)	T315I-kohort (N=18)		R/I-kohort (N=38)	T315I-kohort (N=24)
Frekvens för hematologiskt svar						
Betydande ^a (MaHR) % (95 % KI)	58 % (47–69)	60 % (47–72)	50 % (26–74)	31 % (20–44)	32 % (18–49)	29 % (13–51)
Fullständigt ^b (CHR) % (95 % KI)	47 % (36–58)	46 % (34–49)	50 % (26–74)	21 % (12–33)	24 % (11–40)	17 % (5–37)
Betydande cytogenetiskt svar^c % (95 % KI)	39 % (28–50)	34 % (23–47)	56 % (31–79)	23 % (13–35)	18 % (8–34)	29 % (13–51)
^a Primärt effektmått för AP-KML- och BP-KML/Ph+ ALL-kohorterna var MaHR, vilket kombinerar fullständiga hematologiska svar och inga tecken på leukemi. ^b CHR: WBC ≤ institutionell ULN, ANC ≥1 000/mm ³ , trombocyter ≥100 000/mm ³ , inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, benmärgsblaster ≤ 5 %, < 5 % myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, basofiler < 5 % i perifert blod, ingen extramedullär involvering (inklusive ingen hepatomegali eller splenomegali). ^c MCyR kombinerar både fullständiga (inga detekterbara Ph+-celler) och partiella (1 % till 35 % Ph+-celler) cytogenetiska svar.						

Tabell 8 Effekt av Iclusig hos resistent eller intolerant patienter med Ph+ ALL

	Totalt (N=32)	Resistent eller intolerant	
		R/I-kohort (N=10)	T315I-kohort (N=22)
Frekvens för hematologiskt svar			
Betydande ^a (MaHR) % (95 % KI)	41 % (24–59)	50 % (19–81)	36 % (17–59)
Fullständigt ^b (CHR) % (95 % KI)	34 % (19–53)	40 % (12–73)	32 % (14–55)
Betydande cytogenetiskt svar^c % (95 % KI)	47 % (29–65)	60 % (26–88)	41 % (21–64)
^a Primärt effektmått för AP-KML- och BP-KML/Ph+ ALL-kohorterna var MaHR, vilket kombinerar fullständiga hematologiska svar och inga tecken på leukemi. ^b CHR: WBC ≤ institutionell ULN, ANC ≥1 000/mm ³ , trombocyter ≥100 000/mm ³ , inga blaster eller promyelocyter i perifert blod, benmärgsblaster ≤ 5 %, < 5 % myelocyter plus metamyelocyter i perifert blod, basofiler < 5 % i perifert blod, ingen extramedullär involvering (inklusive ingen hepatomegali eller splenomegali). ^c MCyR kombinerar både fullständiga (inga detekterbara Ph+-celler) och partiella (1 % till 35 % Ph+-celler) cytogenetiska svar.			

Mediantiden till MaHR var 21 dagar för patienter med AP-KML, BP-KML och Ph+ ALL (intervall: 12 till 176 dagar), 29 dagar (intervall: 12 till 113 dagar) respektive 20 dagar (intervall: 11 till 168 dagar). Vid tiden för uppdaterad rapportering med uppföljning för alla pågående patienter på minst 27 månader beräknades medianlängden för MaHR för patienter med AP-KML (medianlängd för behandlingen: 590 dagar), BP-KML (medianlängd för behandlingen: 89 dagar) och Ph+ ALL (medianlängd för behandlingen: 81 dagar) till 13,1 månader (intervall: 1,2 till 35,8+ månader), 6,1 månader (intervall: 1,8 till 31,8+ månader) respektive 3,3 månader (intervall: 1,8 till 13,0 månader).

För alla patienter i fas 2-prövningen indikerade förhållandet mellan dosintensitet och säkerhet att det finns signifikanta ökningsgrad ≥ 3 -biverkningar (hjärtsvikt, artärtrombos, hypertoni, trombocytopeni, pankreatit, neutropeni, utslag, ALAT-höjning, ASAT-höjning, lipashöjning, myelosuppression) över dosintervallet 15 till 45 mg en gång dagligen.

I analysen av förhållandet mellan dosintensitet och säkerhet i fas 2-prövningen drogs slutsatsen att efter justering för kovariater, har den totala dosintensiteten ett signifikant samband med en ökad risk för vaskulär ocklusion, med en oddskvot på cirka 1,6 för varje ökning med 15 mg. Dessutom tyder resultat från logistiska regressionsanalyser av data från patienter i fas 1-prövningen på ett samband mellan systemisk exponering (AUC) och förekomst av arteriella tromboshändelser. En dosreduktion väntas därför minska risken för vaskulära ocklusiva biverkningar, men analysen tyder på att det kan finnas en ”överföringseffekt” av högre doser, vilket kan innebära att det kan ta flera månader innan en dosreduktion manifesteras som en riskreduktion. Andra kovariater som visar ett statistiskt signifikant samband med uppkomsten av vaskulära ocklusiva biverkningar i denna analys är ischemisk sjukdom i anamnesen samt ålder.

Dosreduktion för CP-KML-patienter

I fas 2-prövningen rekommenderades dosreduktion vid biverkningar; dessutom introducerades nya rekommendationer i oktober 2013 med prospektiv dosreduktion för alla CP-KML-patienter i frånvaro av biverkningar med syfte att reducera risken för vaskulär ocklusion.

Säkerhet

I fas 2-prövningen uppnådde 87 CP-KML-patienter MCyR vid en dos på 45 mg, och 45 CP-KML-patienter uppnådde MCyR efter en dosreduktion till 30 mg, främst på grund av biverkningar. Vaskulära ocklusiva händelser förekom hos 44 av dessa 132 patienter. De flesta av dessa biverkningar förekom vid den dos vid vilken patienten uppnådde MCyR; färre händelser förekom efter dosreduktion.

Tabell 9 Första vaskulära ocklusiva biverkningen hos CP-KML-patienter som uppnått MCyR vid 45 mg eller 30 mg (datautdrag 7 april 2014)

	Senaste dosen vid debut av första vaskulära ocklusiva händelse		
	45 mg	30 mg	15 mg
Uppnått MCyR vid 45 mg (N=87)	19	6	0
Uppnått MCyR vid 30 mg (N=45)	1	13	5

Effekt

Preliminära data från fas 2-prövningen avseende upprätthållande av behandlingssvar (MCyR och MMR) för alla CP-KML-patienter som genomgått dosreduktion, oavsett orsak, är tillgängliga. I tabell 10 visas dessa data för patienter som uppnått MCyR och MMR vid 45 mg; liknande data är tillgängliga för patienter som uppnått MCyR och MMR vid 30 mg. Majoriteten av patienterna som genomgått dosreduktion bevarade behandlingssvaret (MCyR och MMR) under hela den för närvarande tillgängliga uppföljningen. De flesta patienter som i slutändan reducerade dosen till 15 mg hade initialt fått dosen reducerad till 30 mg under en period. En andel av patienterna dosreducerades inte, baserat på individuell nytta-riskbedömning.

Det behövs ytterligare data avseende bevarande av behandlingssvar för att en formell rekommendation för dosmodifieringar i frånvaro av en biverkning ska kunna ges som en riskminimeringsstrategi (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Tabell 10 Bevarat svar för CP-KML-patienter som uppnått MCyR eller MMR vid en dos på 45 mg (datautdrag 7 april 2014)

	Uppnått MCyR vid 45 mg (N=87)		Uppnått MMR vid 45 mg (N=63)	
	Antal patienter	Bevarat MCyR	Antal patienter	Bevarat MMR
Ingen dosreduktion	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
Endast dosreduktion till 30 mg	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90 dagars reduktion vid 30 mg	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180 dagars reduktion vid 30 mg	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360 dagars reduktion vid 30 mg	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
Alla dosreduktioner till 15 mg	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90 dagars reduktion vid 15 mg	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180 dagars reduktion vid 15 mg	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360 dagars reduktion vid 15 mg	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Anti-leukemiaktiviteten för Iclusig utvärderades också i en fas 1-doseskaleringsstudie som innefattade 65 patienter med KML och Ph+ ALL; studien pågår. Av 43 patienter med CP-KML uppnådde 31 patienter med CP-KML ett MCyR med en medianvaraktighet för uppföljning på 25,3 månader (intervall: 1,7 till 38,4 månader). Vid tiden för rapportering var 25 patienter med CP-KML i MCyR (medianvaraktighet för MCyR hade inte uppnåtts).

Hjärtelektrofysiologi

Potentialen för förlängning av QT-intervallet för Iclusig bedömdes hos 39 leukemipatienter som fick 30 mg, 45 mg eller 60 mg Iclusig en gång dagligen. Serie-EKG:n i tre exemplar togs vid start och vid steady state för att utvärdera effekten av ponatinib på QT-intervall. Inga kliniskt signifikanta förändringar i det genomsnittliga QTc-intervallet (dvs. > 20 ms) från baslinjen detekterades i studien. Dessutom visar inte de farmakokinetiska-farmakodynamiska modellerna något samband mellan exponering och effekt, med en beräknad genomsnittlig QTcF-förändring på -6,4 ms (övre konfidensintervall -0,9 ms) vid C_{max} för gruppen som fick 60 mg.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Iclusig, för barn från födseln till barn som är under 1 år gamla för KML och Ph+ ALL. Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Iclusig, för barn från 1 år till barn som är under 18 år för KML och Ph+ ALL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximala koncentrationer av ponatinib observeras cirka 4 timmar efter oral administrering. Inom intervallet för kliniskt relevanta doser som utvärderats på patienter (15 mg till 60 mg), uppvisade ponatinib dosproportionella öknningar av både C_{max} och AUC. Geometriska medelvärden (CV %) för C_{max} - och $AUC_{(0-t)}$ -exponeringar som uppnåtts för ponatinib 45 mg dagligen vid steady state var 77 ng/ml (50 %) respektive 1 296 ng•timme/ml (48 %). Efter en måltid med antingen högt eller lågt fettinnehåll, skilde sig inte ponatinib-exponeringarna (C_{max} och AUC) från fastande tillstånd. Iclusig kan administreras med eller utan mat. Samtidig administrering av Iclusig och en stark hämmare av magsyrasekretion ledde till en liten reduktion av C_{max} för ponatinib utan någon reduktion av $AUC_{0-\infty}$.

Distribution

Ponatinib är i hög grad bundet (> 99 %) till plasmaproteiner *in vitro*. Kvoten blod/plasma för ponatinib är 0,96. Ponatinib ersätts inte genom samtidig administrering av ibuprofen, nifedipin, propranolol, salicylsyra eller warfarin. Vid dagliga doser på 45 mg är det geometriska medelvärde (CV %) för den uppenbara steady state-volymen för distribution 1 101 liter (94 %) vilket tyder på att ponatinib i hög grad distribueras i det extravaskulära rummet. *In vitro*-studier tydde på att ponatinib antingen inte är något substrat eller är ett svagt substrat för både P-gp och bröstcancerresistent protein, BCRP.

Ponatinib är inte något substrat för de humana, organiska, anjontransporterande polypeptiderna OATP1B1 och OATP1B3 eller den organiska katjontransportören OCT-1.

Metabolism

Ponatinib metaboliseras till en inaktiv karboxylsyra av esteraser och/eller amidaser, och metaboliseras av CYP3A4 till en N-desmetylm metabolit som är 4 gånger mindre aktiv än ponatinib. Karboxylsyran och N-desmetylm metaboliten utgör 58 % respektive 2 % av de cirkulerande nivåerna av ponatinib.

Vid terapeutiska serumkoncentrationer hämmade inte ponatinib OATP1B1 eller OATP1B3, OCT1 eller OCT2, de organiska anjontransportörerna OAT1 eller OAT3, eller gallsaltutförselpumpen (BSEP) *in vitro*. Därför är det osannolikt att kliniska läkemedelsinteraktioner skulle uppkomma som en följd av ponatinib-medierad hämning av substrat för dessa transportörer. *In vitro*-studier visar att det är osannolikt att kliniska läkemedelsinteraktioner uppkommer som en följd av ponatinib-medierad hämning av metabolismen av substrat för CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A eller CYP2D6.

En *in vitro*-studie på humana hepatocyter indikerade att det även är osannolikt att kliniska läkemedelsinteraktioner uppkommer som en följd av ponatinib-medierad induktion av metabolismen av substrat för CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A.

Eliminering

Efter engångs- och flergångsdoser på 45 mg av Iclusig, var den terminala elimineringshalveringstiden för ponatinib 22 timmar, och steady state-förhållandena brukar uppnås inom 1 vecka med kontinuerlig dosering. Vid dosering en gång dagligen stiger plasmaexponeringarna för ponatinib cirka 1,5-faldigt mellan den första dosen och steady state-förhållandena. Även om plasmaexponeringen för ponatinib ökade till steady state-nivåer med kontinuerlig dosering, så förutsäger en populationsfarmakokinetisk analys en begränsad ökning av tydlig oral clearance inom de första två veckorna med kontinuerlig dosering, vilket inte anses vara kliniskt relevant. Ponatinib elimineras främst via feces. Efter en oral engångsdos av [¹⁴C]-märkt ponatinib, återfanns cirka 87 % av den radioaktiva dosen i feces och cirka 5 % i urinen. Oförändrat ponatinib stod för 24 % respektive < 1 % av den administrerade dosen i feces och urin, resten av dosen bestod av metaboliter.

Nedsatt njurfunktion

Iclusig har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion. Även om utsöndring via njurarna inte är någon huvudsaklig elimineringsväg för ponatinib, har potentialen för att måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ska påverka hepatisk eliminering inte fastställts (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

En engångsdos på 30 mg ponatinib administrerades till patienter med lindrigt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion och till friska försökspersoner med normal leverfunktion. C_{max} för ponatinib var jämförbar hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner med normal leverfunktion. Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion var C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ för ponatinib lägre och elimineringshalveringstiden i plasma för ponatinib var längre hos patienter med lindrigt, måttligt till gravt nedsatt leverfunktion men inte signifikant kliniskt annorlunda än hos friska försökspersoner med normal leverfunktion.

Jämfört med friska försökspersoner med normal leverfunktion sågs inga större skillnader i PK för ponatinib hos patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion. Någon reduktion av startdosen av Iclusig till patienter med nedsatt leverfunktion är inte nödvändig (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Inre faktorer som påverkar farmakokinetiken för ponatinib

Inga specifika studier har utförts för att utvärdera effekterna av kön, ålder, etnicitet och kroppsvikt på farmakokinetiken för ponatinib. En integrerad populationsfarmakokinetisk analys som slutfördes för ponatinib tyder på att ålder kan vara prediktivt för variabilitet för ponatinib-märkbar oral clearance (CL/F). Kön, etnicitet och kroppsvikt var inte prediktiva när det gällde att förklara variationer i ponatinibs farmakokinetik mellan olika patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Iclusig har utvärderats i studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionstoxicitet och fototoxicitet.

Ponatinib uppvisade inga gentoxiska egenskaper när det utvärderades i de sedvanliga *in vitro*- och *in vivo*-systemen.

Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer som var likartade med kliniska exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning beskrivs nedan.

Uttömning av lymfoida organ observerades i studier av allmäntoxicitet på råttor och cynomolgus-apor. Effekterna visade sig vara reversibla efter utsättning av behandlingen.

Hyper-/hypoplastiska förändringar av kondrocyterna i tillväxtzonen noterades i studier av allmäntoxicitet på råttor.

Hos råttor återfanns inflammatoriska förändringar åtföljda av ökning av nivåerna av neutrofiler, monocyter, eosinofiler och fibrinogen i förhuds- och clitoriskörtlar efter långvarig dosering.

Hudförändringar i form av krustor, hyperkeratos eller erytem observerades i toxicitetsstudier på cynomolgus-apor. Torr, fjällande hud observerades i toxicitetsstudier på råttor.

I en studie på råttor observerades diffusa hornhinneödem med infiltration av neutrofila celler, och hyperplastiska förändringar i linsepitet som tydde på en lindrig fototoxisk reaktion sågs hos djur som behandlades med 5 och 10 mg/kg ponatinib.

Hos cynomolgus-apor noterades systoliska blåsljud på hjärtat utan makroskopiska eller mikroskopiska motsvarigheter hos enskilda djur som behandlades med 5 och 45 mg/kg i toxicitetsstudien med engångsdoser och vid 1, 2,5 och 5 mg/kg i 4-veckorsstudien av allmäntoxicitet. Den kliniska relevansen för dessa fynd är okänd.

En follikulär atrofi i sköldkörteln, oftast åtföljd av en reduktion av T3-nivåer och en tendens till ökade TSH-nivåer observerades i 4-veckorsstudien av allmäntoxicitet på cynomolgus-apor.

Ponatinib-relaterade mikroskopiska fynd i äggstockar (ökad follikulär atresi) och testiklar (minimal könsellsdegenerering) hos djur som behandlades med 5 mg/kg ponatinib noterades i studier av allmäntoxicitet på cynomolgus-apor.

Vid doser på 3, 10 och 30 mg/kg producerade ponatinib ökning av urinproduktion och elektrolytutöndringar och gav upphov till en minskning av gastrisk tömning i studier av säkerhetsfarmakologi på råttor.

Hos råttor observerades embryofetal toxicitet i form av förlust av foster efter implantation, reducerad fostervikt och multipla mjukdels- och skelettförändringar vid doser som var toxiska för modern. Multipla fetala mjukdels- och skelettförändringar observerades även vid doser som inte var toxiska för modern.

Hos juvenila råttor observerades mortalitet relaterad till inflammatoriska effekter hos djur som behandlades med 3 mg/kg/dag, och minskning av kroppsviktsökning observerades vid doser på 0,75, 1,5 och 3 mg/kg/dag under behandlingsfaserna före avvänjning och tidigt efter avvänjning. Ponatinib hade ingen negativ påverkan på viktiga utvecklingsparametrar i studien av juvenil toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykolat

Kolloidal vattenfri kisel

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Talk

Makrogol 4000

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalbehållaren. Ljuskänsligt.

Burken innehåller en försluten behållare som innehåller torkmedel i form av en molekylsikt. Behållaren ska vara kvar i burken.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkor av polyetylen med hög densitet (HDPE) med skruvlock, innehållande antingen 30 eller 90 filmdragerade tabletter, tillsammans med en plastbehållare som innehåller torkmedel i form av en molekylsikt.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Destruktion:

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Hantering:

Patienter ska informeras om att inte svälja behållaren med torkmedel som finns i flaskan.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1 juli 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in senast 24 november 2014.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

I varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella myndigheten om formatet för och innehållet i utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet har som syfte att förmedla information som underlättar identifieringen av

patienter som är lämpliga för behandling, förstå hur ponatinib ska användas på ett säkert sätt, riskerna för patienter och de viktiga biverkningar för vilka övervakning och dosjustering rekommenderas. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att man i varje medlemsstat där ICLUSIG marknadsförs tillhandahåller broschyren för hälso- och sjukvårdspersonal till alla läkare som väntas förskriva ICLUSIG.

Viktiga delar i broschyren för hälso- och sjukvårdspersonal är:

- Vikten av att bedöma riskerna innan behandlingen med ponatinib inleds.
 - Tillgängliga data om sambandet mellan dos och risk för vaskulär ocklusion. Faktorer som bör tas i beaktande om dosreduktion övervägs för CP-KML-patienter som har uppnått en MCyR i frånvaro av biverkningar. Rekommendation om noggrann övervakning av behandlingssvar om en dosreduktion görs.
 - Rekommendation om att överväga utsättning av ponatinib om patienten inte har uppnått fullständigt hematologiskt behandlingssvar efter 3 månader (90 dagar).
 - Information om viktiga biverkningar för vilka övervakning och/eller dosjustering rekommenderas så som beskrivs i produktresumén: pankreatit, höjda nivåer av amylas och lipas, myelosuppression, avvikelser i leverfunktionstest, hemorragi, hjärtsvikt/dysfunktion i vänster kammare, vaskulär ocklusion och hypertoni.
 - Anvisningar om hantering av biverkningar baserat på övervakning och dosmodifieringar eller utsättning av behandling.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att fastställa den optimala startdosen av Iclusig och beskriva säkerheten och effekten för Iclusig efter dosreduktion när MCyR har uppnåtts för patienter med CP-KML, ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och lämna in resultaten från en dosintervallstudie.	Juni 2019

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Iclusig 15 mg filmdragerade tabletter
Ponatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 15 mg ponatinib (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 tabletter
180 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ytterkartong:
Svälj inte behållaren med torkmedel som finns i flaskan.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/839/001 60 filmdragerade tabletter
EU/1/13/839/002 180 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong:
Iclusig 15 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Iclusig 45 mg filmdragerade tabletter
Ponatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 45 mg ponatinib (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter
90 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ytterkartong:
Svälj inte behållaren med torkmedel som finns i flaskan.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong:
Iclusig 45 mg

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Iclusig 15 mg filmdragerade tabletter

Iclusig 45 mg filmdragerade tabletter

ponatinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Iclusig är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Iclusig
3. Hur du tar Iclusig
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Iclusig ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Iclusig är och vad det används för

Iclusig **används för att behandla** vuxna med följande typer av **leukemi** som inte längre har någon nytta av behandling med andra läkemedel eller har en viss genetisk avvikelse som kallas en T315I-mutation:

- kronisk myeloisk leukemi (KML): en blodcancer som innebär att det finns alltför många onormala vita blodkroppar i blodet och i benmärgen (där blodkroppar bildas)
- Philadelphia-kromosompositiv akut lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL): en typ av leukemi som innebär att det finns för många omogna vita blodkroppar i blodet och i den blodbildande benmärgen. Vid denna typ av leukemi har en del av DNA:t (arvs massa) förändrats så att det bildar en onormal kromosom, Philadelphia-kromosomen.

Iclusig tillhör en grupp läkemedel som kallas tyrosinkinashämmare. Hos patienter med KML och Ph+ ALL utlöser förändringar i DNA:t (arvs massa) en signal som talar om för kroppen att den ska producera onormala vita blodkroppar. Iclusig blockerar denna signal, och stoppar därigenom produktionen av dessa celler.

2. Vad du behöver veta innan du tar Iclusig

Ta inte Iclusig

- om du är **allergisk** mot ponatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Iclusig om du har

- en sjukdom i levern eller bukspottkörteln eller har nedsatt njurfunktion. Din läkare kan behöva vidta extra säkerhetsåtgärder.
- missbrukat alkohol.
- haft en hjärtattack eller stroke.
- haft en blodpropp.
- hjärtproblem, inklusive hjärtsvikt, oregelbundna hjärtslag och QT-förlängning.
- högt blodtryck.
- haft problem med blödningar.

Läkaren tar/utför:

- en bedömning av din hjärtfunktion och dina artärer och vener
- ett komplett blodstatus
Detta kommer att upprepas varannan vecka under de första 3 månaderna efter påbörjad behandling. Senare görs det varje månad eller enligt läkarens anvisning.
- kontroller av ett serumprotein som kallas lipas
Ett serumprotein som kallas lipas kommer att kontrolleras varannan vecka under de första 2 månaderna och därefter regelbundet. Man kan behöva göra avbrott i behandlingen eller sänka dosen av Iclusig om lipasnivån är hög.
- levertester
Leverfunktionstester kommer att utföras regelbundet enligt din läkares anvisning.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 18 år eftersom det inte finns några data tillgängliga för barn.

Andra läkemedel och Iclusig

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Följande läkemedel kan påverka eller påverkas av Iclusig:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** läkemedel mot svampinfektioner
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** läkemedel mot HIV-infektion
- **klaritromycin, telitromycin, troleandomycin:** läkemedel mot bakterieinfektioner
- **nefazodon:** ett läkemedel mot depression
- **johannesört:** ett naturläkemedel mot depression
- **karbamazepin:** ett läkemedel mot epilepsi, eufori/depression och vissa smärttillstånd
- **fenobarbital, fenytoin:** läkemedel mot epilepsi
- **rifabutin, rifampicin:** läkemedel mot tuberkulos eller vissa andra infektioner
- **digoxin:** ett läkemedel mot hjärtsvikt
- **dabigatran:** ett läkemedel som hindrar att det bildas blodproppar
- **kolkicin:** ett läkemedel mot giktattacker
- **pravastatin, rosuvastatin:** läkemedel som sänker förhöjda nivåer av kolesterol
- **metotrexat:** ett läkemedel mot svår ledinflammation (reumatoid artrit), cancer och hudsjukdomen psoriasis
- **sulfasalazin:** ett läkemedel mot svår tjocktarmsinflammation och reumatisk ledinflammation.

Iclusig med mat och dryck

Undvik grapefruktprodukter, t.ex grapefruktjuice.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- **Information om preventivmedel för män och kvinnor**
Fertila **kvinnor** som behandlas med Iclusig ska undvika att bli gravida. **Män** som behandlas med Iclusig rekommenderas att inte avla barn under behandlingen. En effektiv preventivmetod ska användas under behandling.
Använd Iclusig under graviditet **endast om din läkare säger att det är absolut nödvändigt**, eftersom det finns potentiella risker för det ofödda barnet.
- **Amning**
Sluta att amma under behandling med Iclusig. Det är inte känt om Iclusig passerar ut i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Du bör vara särskilt försiktig när du kör bil eller använder maskiner eftersom patienter som tar Iclusig kan få synstörningar, yrsel, dåsighet och trötthet.

Iclusig innehåller laktos

Om du inte tål mjölksocker (laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Iclusig

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Iclusig-behandling ska ordineras av en läkare med erfarenhet av att behandla leukemi.

Iclusig finns som:

- en 45 mg filmdragerad tablett för den rekommenderade dosen
- en 15 mg filmdragerad tablett för att man ska kunna göra dosjusteringar.

Rekommenderad startdos är en 45 mg filmdragerad tablett en gång dagligen.

Läkaren kan minska din dos eller be dig att tillfälligt sluta att ta Iclusig om:

- antalet vita blodkroppar som kallas neutrofiler minskar
- antalet blodplättar (trombocyter) minskar
- en svår biverkning, som inte påverkar blodet, uppkommer
 - inflammation i bukspottkörteln.
 - förhöjda nivåer av proteinerna lipas eller amylas i blodet
- du får problem med hjärtat eller blodkärlen.

Behandlingen med Iclusig kan återupptas med samma dos eller en lägre dos, när biverkningen har gått över eller är under kontroll. Din läkare kan komma att utvärdera ditt svar på behandlingen med regelbundna mellanrum.

Användningssätt

Svälj tablettarna hela med ett glas vatten. Tablettarna kan tas med eller utan mat. Tablettarna får inte krossas eller lösas upp.

Svälj inte behållaren med torkmedel som finns i flaskan.

Användningstid

Du måste ta Iclusig varje dag så länge det är ordinerat. Det här är en långtidsbehandling.

Om du har tagit för stor mängd av Iclusig

Tala omedelbart med din läkare om detta händer.

Om du har glömt att ta Iclusig

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos på den vanliga tiden.

Om du slutar att ta Iclusig

Sluta inte att ta Iclusig utan läkarens tillåtelse.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Det är mer sannolikt att patienter över 65 år får biverkningar.

Uppsök läkarvård omedelbart om du får någon av de **följande allvarliga** biverkningarna.

Om du får avvikande resultat vid blodprover ska du kontakta läkare omedelbart.

Allvarliga biverkningar (vanliga: förekommer hos 1 till 10 användare av 100):

- inflammation i bukspottkörteln. Informera läkaren omedelbart om du får inflammation i bukspottkörteln. Symtomen är svår smärta i magen och ryggen.
- feber, ofta med andra tecken på infektion på grund av minskat antal vita blodkroppar
- hjärtattack
- förändringar i blodnivåer:
 - minskat antal röda blodkroppar (symtomen inkluderar: svaghet, yrsel, trötthet)
 - minskat antal blodplättar (symtomen inkluderar: ökad benägenhet för blödning eller blåmärken)
 - minskat antal vita blodkroppar som kallas neutrofiler (symtomen inkluderar: ökad benägenhet för infektion)
 - förhöjd nivå av serumproteinet som kallas lipas
- störning i hjärtrytmen, onormal puls
- hjärtsvikt (symtomen inkluderar: svaghet, trötthet, svullna ben)
- andningssvårigheter
- diarré
- blodpropp i en djup ven, plötslig förträngning i en ven, blodpropp i ett blodkärl i lungan (symtomen inkluderar: värmevallningar, hudrodnad, rodnad i ansiktet, svårighet att andas)
- stroke (symtomen inkluderar svårighet att tala eller röra sig, sömnighet, migrän, onormala känselöppningar)
- blodcirkulationsproblem (symtomen inkluderar: smärta i ben eller armar, känsla av kyla i lemmarnas extremiteter)
- ökad benägenhet för blödning eller blåmärken

Andra möjliga biverkningar som kan uppkomma med följande frekvenser är:

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 användare):

- övre luftvägsinfektion
- nedsatt aptit
- insomni
- huvudvärk, yrsel
- högt blodtryck

- hosta
- diarré, kräkningar, förstoppning, illamående
- förhöjda nivåer i blodet av flera leverenzymmer som kallas:
 - alaninaminotransferas
 - aspartataminotransferas
- hudutslag, torr hud
- smärta i skelett, leder, rygg, armar eller ben, muskelspasmer
- trötthet, ansamling av vätska i armar och/eller ben, feber, smärta

Vanliga biverkningar (förekommer hos 1 till 10 användare av 100):

- lunginfektion, blodinfektion, inflammation i hårsäckarna
- vätskeansamling i kroppen
- uttorkning
- låga nivåer av kalcium, fosfat eller kalium i blodet
- förhöjda nivåer av blodsocker eller urinsyra i blodet, höga blodfettvärden av triglycerider
- viktnedgång
- mini-stroke, hjärninfarkt (propp i hjärnan)
- nervstörningar i armarna och/eller benen (ger ofta domningar och smärta i händer och fötter)
- letargi, migrän
- ökad eller minskad känsel eller känslighet, onormala känselörnimmelser, t.ex. stickningar, krypningar och klåda
- dimsyn, torra ögon
- vävnadsvullnad i ögonlocken eller runt ögonen på grund av vätskeansamling
- obehagligt tryck, stockning, sammanpressning eller smärta mitt i bröstkorgen (angina pectoris)
- hjärtklappning
- smärta i ett eller båda benen vid promenad eller motion, som går över efter några minuters vila
- värmevallning, hudrodnad
- vätska i thorax (kan orsaka svårighet att andas), näsblod, svårighet att tala, högt blodtryck i lungornas blodkärl
- förhöjda nivåer i blodet av lever- och bukspottskörtelenzymer:
 - amylas
 - alkaliskt fosfatas
 - gamma-glutamyltransferas
- halsbränna som orsakas av reflux av magsyror, inflammation i munnen, svullen mage eller obehag eller matsmältningsbesvär, torr mun
- förhöjd nivå av bilirubin (den gula nedbrytningssubstansen av blodpigmentet) i blodet
- smärta i muskler, skelettsystem, nacke eller bröstkorg
- hudutslag, klåda, fjällande hud, rodnad, blåmärken, smärta i huden, håravfall
- svullnader i ansiktet på grund av överskott på vätska
- nattsvettningar, ökad svettning
- smärta i bröstet som inte har samband med hjärtat
- oförmåga att få eller behålla en erektion
- frossa, influensaliknande sjukdom

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos 1 till 10 användare av 1 000):

- ämnesomsättningsstörningar som orsakas av nedbrytningsprodukterna från döende cancerceller
- förträngning av artärerna i hjärnan
- förträngning av blodkärl i ögat
- synstörning
- hjärtproblem, problem med blodkärlen i hjärtmuskeln, vänstersidig bröstsmärta, vänsterkammardysfunktion
- förträngning av blodkärlen, dålig blodcirkulation
- cirkulationsproblem i mjälten
- blödning i magsäcken (symtomen inkluderar: magsmärta, blodiga kräkningar)
- leverskada, gulsot (symtomen inkluderar: gulaktig hud och gula ögon)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Iclusig ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burketiketten och kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Burken innehåller en försluten plastbehållare som innehåller torkmedel i form av en molekylsikt. Behållaren ska vara kvar i burken. Svälj inte behållaren med torkmedel.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ponatinib.
En 15 mg filmdragerad tablett innehåller 15 mg ponatinib (som ponatinibhydroklorid).
En 45 mg filmdragerad tablett innehåller 45 mg ponatinib (som ponatinibhydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, kolloidal vattenfri kisel, magnesiumstearat, talk, makrogol 4000, polyvinylalkohol, titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Iclusig filmdragerade tabletter är vita, runda och rundade på över- och undersidan.
Iclusig 15 mg filmdragerade tabletter är cirka 6 mm i diameter med "A5" på ena sidan.
Iclusig 45 mg filmdragerade tabletter är cirka 9 mm i diameter med "AP4" på ena sidan.

Iclusig tillhandhålls i plastburkar, var och en innehållande en behållare med torkmedel i form av en molekylsikt. Burkarna är förpackade i en kartong.
Burkar med Iclusig 15 mg innehåller antingen 60 eller 180 filmdragerade tabletter.
Burkar med Iclusig 45 mg innehåller antingen 30 eller 90 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.