

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Iclusig 15 mg, comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de ponatinib (sous forme de chlorhydrate).

### Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé blanc, biconvexe et rond, d'un diamètre de 6 mm environ et portant l'inscription gravée « A5 » sur une face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Iclusig est indiqué chez les patients adultes atteints de

- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ; une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I
- ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présentent une résistance au dasatinib ; une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I.

Voir les rubriques 4.2 sur l'évaluation de l'état cardiovasculaire avant le début du traitement et 4.4 sur les situations pour lesquelles un traitement de remplacement peut être envisagé.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de leucémie. Si cela est indiqué sur le plan clinique, un support hématologique tel que la transfusion de plaquettes ainsi que des facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être utilisés durant le traitement.

Avant l'initiation du traitement par ponatinib, l'état cardiovasculaire du patient doit être évalué, incluant les antécédents et l'examen clinique, et les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être contrôlés et pris en charge. La surveillance cardiovasculaire doit se poursuivre et le traitement médical d'appoint des facteurs de risque cardiovasculaire doit être optimisé tout au long du traitement par ponatinib.

### Posologie

La posologie initiale recommandée est de 45 mg de ponatinib une fois par jour. Pour la dose standard de 45 mg une fois par jour, un comprimé pelliculé de 45 mg est disponible. Le traitement doit se poursuivre tant qu'aucun signe de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable ne se manifeste chez le patient.

La réponse des patients au traitement doit être surveillée conformément aux recommandations standards.

Envisager l'arrêt de ponatinib si une réponse hématologique complète n'est pas obtenue à 3 mois de traitement (90 jours).

Il est probable que le risque d'événements vasculaires occlusifs soit dose-dépendant. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations formelles sur une réduction de dose (en l'absence d'événements indésirables) chez les patients atteints de LMC en phase chronique (PC) qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure. Si une réduction de la posologie est envisagée, les facteurs suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque du patient : risque cardiovasculaire, effets indésirables du traitement par ponatinib, délai d'obtention d'une réponse cytogénétique et taux de transcrits BCR-ABL (voir rubriques 4.4 et 5.1). En cas de réduction de la posologie, une surveillance étroite de la réponse est recommandée.

### Prise en charge des toxicités :

Des ajustements de la posologie ou une interruption du traitement doivent être envisagés pour la prise en charge de la toxicité hématologique et extra-hématologique. En cas d'effets indésirables sévères, le traitement doit être suspendu.

Chez les patients dont les effets indésirables se sont résolus, le traitement par Iclusig peut être ré-introduit et une augmentation de la dose, jusqu'à la dose journalière utilisée avant la survenue de l'effet indésirable, peut être envisagée si cela est cliniquement indiqué.

Pour une dose de 30 mg ou de 15 mg une fois par jour, il existe des comprimés pelliculés à 15 mg.

### *Myélosuppression*

Les ajustements de la posologie en cas de neutropénie ( $PNN^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) et de thrombocytopénie (plaquettes sanguines  $< 50 \times 10^9/l$ ) non associées à la leucémie sont résumés dans le Tableau 1.

**Tableau 1 Ajustements de la posologie en cas de myélosuppression**

PNN* $< 1,0 \times 10^9/l$ ou plaquettes sanguines $< 50 \times 10^9/l$	Première apparition : <ul style="list-style-type: none"><li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose initiale de 45 mg dès que <math>PNN \geq 1,5 \times 10^9/l</math> et plaquettes sanguines <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Seconde apparition : <ul style="list-style-type: none"><li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 30 mg dès que <math>PNN \geq 1,5 \times 10^9/l</math> et plaquettes sanguines <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Troisième apparition : <ul style="list-style-type: none"><li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 15 mg dès que le <math>PNN \geq 1,5 \times 10^9/l</math> et plaquettes sanguines <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>

\*PNN = Nombre absolu de Polynucléaires Neutrophiles

### *Occlusion vasculaire*

En cas de suspicion d'un événement occlusif artériel ou veineux chez un patient, le traitement par Iclusig doit être immédiatement interrompu. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de réinstaurer le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.4 et 4.8) après la résolution de l'événement occlusif artériel ou veineux.

L'hypertension peut favoriser le risque d'événements thrombotiques artériels. Le traitement par Iclusig doit être temporairement interrompu si l'hypertension n'est pas contrôlée.

#### *Pancréatite*

Les modifications recommandées en cas de survenue d'effets indésirables affectant le pancréas sont résumées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 Ajustements de la posologie en cas de pancréatite et d'augmentation des taux de lipase/amylase**

Pancréatite de grade 2 et/ou augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase	Continuer de prendre Iclusig à la même dose.
Augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase de grade 3 ou 4 (> 2,0 x LSN*) uniquement	<p>Survenue avec 45 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 30 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (&lt; 1,5 x LSN)</li> </ul> <p>Survenue avec 30 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 15 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (&lt; 1,5 x LSN)</li> </ul> <p>Survenue avec 15 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Envisager l'interruption définitive du traitement par Iclusig</li> </ul>
Pancréatite de grade 3	<p>Survenue avec 45 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 30 mg dès le retour à un grade &lt; grade 2</li> </ul> <p>Survenue avec 30 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 15 mg dès le retour à un grade &lt; grade 2</li> </ul> <p>Survenue avec 15 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Envisager l'interruption définitive du traitement par Iclusig</li> </ul>
Pancréatite de grade 4	Interrompre définitivement le traitement par Iclusig.
*LSN = Limite supérieure de la normale fournie par le laboratoire d'analyses	

#### *Patients âgés*

Sur les 449 patients ayant participé à l'étude clinique d'enregistrement d'Iclusig, 155 (35%) avaient ≥ 65 ans. Par comparaison aux patients < 65 ans, les patients plus âgés sont plus susceptibles d'être affectés par des effets indésirables.

#### *Insuffisants hépatiques*

Les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent recevoir la posologie initiale recommandée. La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisants rénaux*

L'excrétion rénale n'est pas une voie importante d'élimination du ponatinib. Iclusig n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les patients dont la clairance de la créatinine estimée est ≥ 50 ml/min devraient pouvoir recevoir Iclusig en toute sécurité sans avoir à en ajuster la dose. La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, ou dont l'insuffisance rénale est terminale.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Iclusig chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Avaler les comprimés entiers. Ne pas écraser ou dissoudre les comprimés. Prendre Iclusig au moment ou en dehors des repas.

Les patients devront être avertis de ne pas avaler la capsule de déshydratant située dans le flacon.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Effets indésirables importants

##### *Myélosuppression*

Iclusig est associé à des thrombocytopénies, neutropénies et anémies sévères (grade 3 ou 4 selon les Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI)). La fréquence de ces événements est plus élevée chez les patients atteints de LMC en phase accélérée (LMC-PA) ou de LMC en phase blastique (LMC-PB)/LAL Ph+ que chez ceux atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC). Il convient d'effectuer un hémogramme toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois par la suite, ou quand cela est indiqué sur le plan clinique. La myélosuppression est, en général, réversible et la prise en charge consiste généralement à suspendre temporairement l'administration d'Iclusig, ou à en réduire la dose (voir rubrique 4.2).

##### *Occlusion vasculaire*

Des thromboses et des occlusions artérielles et veineuses, incluant infarctus du myocarde d'évolution fatale, accident vasculaire cérébral, sténose des grosses artères cérébrales, maladie vasculaire périphérique sévère et nécessité d'instaurer en urgence des procédures de revascularisation, sont survenues chez des patients traités par Iclusig. Ces événements sont apparus chez des patients avec ou sans facteur de risque cardiovasculaire, y compris chez des patients âgés de 50 ans ou moins. Les événements indésirables vasculaires occlusifs étaient plus fréquents chez les patients plus âgés et chez ceux présentant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie. Il est probable que le risque d'événements vasculaires occlusifs soit dose-dépendant (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Dans l'essai de phase 2, des effets indésirables occlusifs artériels et veineux (graves et non graves) ont été observés chez 23% des patients (fréquence des effets apparus sous traitement). Certains patients ont présenté plus d'un événement. Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 9,6%, 7,3% et 6,9% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables occlusifs veineux (fréquence des effets apparus sous traitement) sont apparus chez 5,0% des patients.

Dans l'essai de phase 2, des effets indésirables occlusifs artériels et veineux graves ont été observés chez 18% des patients (fréquence des effets apparus sous traitement). Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 6,7%, 5,6% et 5,1% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables occlusifs veineux graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont apparus chez 4,5% des patients (voir rubrique 4.8).

Iclusig ne doit pas être prescrit chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, de revascularisation antérieure ou d'accident vasculaire cérébral, à moins que le bénéfice attendu du traitement soit supérieur aux risques potentiels (voir rubriques 4.2 et 4.8). Chez ces patients, il convient d'envisager d'autres options de traitement avant l'instauration du traitement par le ponatinib.

Avant l'instauration du traitement par le ponatinib, l'état cardiovasculaire du patient doit être évalué, incluant les antécédents et l'examen clinique, et les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être contrôlés et pris en charge. La surveillance cardiovasculaire doit se poursuivre et le traitement médical d'appoint des facteurs de risque cardio-vasculaire doit être optimisé tout au long du traitement par ponatinib.

Il convient de surveiller le patient pour détecter la présence éventuelle d'une thromboembolie ou d'une occlusion vasculaire. Iclusig doit être immédiatement interrompu en cas d'occlusion vasculaire. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de réinstaurer le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'hypertension peut majorer le risque de survenue d'événements thrombotiques artériels. Au cours du traitement par Iclusig, la tension artérielle doit être surveillée et prise en charge lors de chaque consultation. L'hypertension doit être traitée jusqu'à normalisation. Le traitement par Iclusig doit être temporairement interrompu si l'hypertension n'est pas contrôlée (voir rubrique 4.2).

Une hypertension est apparue en cours de traitement chez des patients traités par Iclusig. Les patients peuvent nécessiter une prise en charge en cas d'hypertension associée à une confusion, des céphalées, des douleurs thoraciques ou une dyspnée.

#### *Insuffisance cardiaque congestive*

Une insuffisance cardiaque grave et fatale ou une dysfonction ventriculaire gauche sont survenues chez des patients traités par Iclusig, incluant des événements liés à des événements vasculaires occlusifs antérieurs. Surveiller les patients afin de déceler d'éventuels signes ou symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque et traiter selon le tableau clinique, y compris en interrompant Iclusig. Envisager l'arrêt du ponatinib chez les patients qui développent une insuffisance cardiaque grave (voir rubriques 4.2 et 4.8).

#### *Pancréatite et lipase sérique*

L'administration d'Iclusig a été associée à la survenue de pancréatites. La fréquence des pancréatites est plus élevée durant les deux premiers mois d'utilisation. Contrôler le taux de la lipase sérique toutes les 2 semaines durant les deux premiers mois, puis périodiquement par la suite. Il sera parfois nécessaire de suspendre ou de réduire la dose. Si l'augmentation du taux de la lipase sérique s'accompagne de symptômes abdominaux, il convient d'arrêter l'administration d'Iclusig et d'évaluer le patient pour détecter tout signe de pancréatite (voir rubrique 4.2). La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de pancréatite ou d'abus d'alcool. Les patients présentant une hypertriglycéridémie sévère ou très sévère devront être pris en charge de façon appropriée afin de diminuer le risque de pancréatite.

#### *Anomalies du bilan hépatique*

Iclusig peut provoquer une élévation des taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine et de phosphatase alcaline. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation de traitement et surveillés périodiquement si cela est indiqué sur le plan clinique.

#### *Hémorragie*

Des saignements et hémorragies graves, pouvant être fatales, sont survenus chez des patients traités par Iclusig. L'incidence des événements hémorragiques graves était supérieure chez les patients atteints de LMC-PA, de LMC-PB et de LAL Ph+. Les hémorragies cérébrales et les hémorragies gastro-intestinales étaient les événements hémorragiques graves les plus fréquemment rapportés. La majorité des événements hémorragiques, mais pas tous, sont survenus chez des patients atteints de thrombopénie de grade 3/4. En cas d'hémorragie grave ou sévère, interrompre Iclusig et évaluer la situation.

#### Interactions médicamenteuses

La prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante d'Iclusig et d'inhibiteurs du CYP3A puissants et modérément puissants et d'inducteurs du CYP3A puissants et modérément puissants (voir rubrique 4.5).

L'usage concomitant du ponatinib avec des anticoagulants doit être évalué avec précaution chez les patients susceptibles de présenter un risque hémorragique (voir « Myélosuppression » et « Hémorragie »). Aucune étude formelle étudiant l'association du ponatinib avec les anticoagulants n'a été menée.

### Allongement de l'intervalle QT

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT par Iclusig a été évalué chez 39 patients leucémiques : aucun allongement cliniquement significatif de l'intervalle QT n'a été observé (voir rubrique 5.1). Toutefois, aucune étude plus approfondie n'a été réalisée sur l'intervalle QT ; on ne peut donc pas exclure un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QT.

### Populations particulières

#### *Insuffisants hépatiques*

Les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent recevoir la posologie initiale recommandée. La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisants rénaux*

La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients présentant une clairance de la créatinine estimée < 50 ml/min ou en insuffisance rénale terminale (voir rubrique 4.2).

### Lactose

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares, tels qu'une intolérance au galactose, une carence en lactase Lapp ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

### Substances pouvant augmenter la concentration sérique du ponatinib

#### *Inhibiteurs du CYP3A*

Le ponatinib est métabolisé par le CYP3A4.

L'administration concomitante d'une dose orale unique de 15 mg d'Iclusig et de kétoconazole (400 mg par jour), qui est un inhibiteur puissant du CYP3A, a provoqué une modeste augmentation de l'exposition systémique au ponatinib, les valeurs d'ASC<sub>0-∞</sub> et de C<sub>max</sub> du ponatinib étant respectivement plus élevées de 78% et 47% que celles relevées quand le ponatinib était administré seul.

La prudence s'impose et une réduction de la posologie initiale d'Iclusig à 30 mg doit être envisagée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A puissants comme la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, la troléandomycine, le voriconazole et le jus de pamplemousse.

### Substances pouvant réduire la concentration sérique du ponatinib

#### *Inducteurs du CYP3A*

L'administration concomitante d'une dose unique de 45 mg d'Iclusig en présence de rifampicine (600 mg par jour), un inducteur puissant du CYP3A, à 19 volontaires sains, a entraîné une réduction de l'ASC<sub>0-∞</sub> et de la C<sub>max</sub> du ponatinib de 62% et 42%, respectivement, par rapport à l'administration du ponatinib seul.

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis perforé avec le ponatinib doit être évitée, et il convient de rechercher des alternatives à l'inducteur du CYP3A4, à moins que les bénéfices ne soient supérieurs aux risques d'une sous-exposition au ponatinib.

## Substances actives dont la concentration sérique peut être modifiée par le ponatinib

### Substrats de transporteurs

*In vitro*, le ponatinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). De ce fait, le ponatinib pourrait avoir le potentiel d'augmenter la concentration plasmatique de substrats co-administrés de la P-gp (par exemple digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine) ou de la BCRP (par exemple méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine), et pourrait amplifier leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le ponatinib est administré avec ces médicaments.

### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer traitées par Iclusig de ne pas débuter une grossesse, et aux hommes traités par Iclusig de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée durant le traitement. On ne sait pas si le ponatinib modifie l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Une méthode de contraception alternative ou supplémentaire doit être utilisée.

### Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation d'Iclusig chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Iclusig ne doit être utilisé durant la grossesse que lorsque cela est absolument nécessaire. S'il est utilisé pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque auquel le fœtus pourrait être exposé.

### Allaitement

On ne sait pas si Iclusig est excrété dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles ne peuvent exclure l'excrétion potentielle dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Iclusig.

### Fécondité

L'effet d'Iclusig sur la fécondité masculine et féminine n'est pas connu.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

L'influence d'Iclusig sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est mineure. Des effets indésirables comme une léthargie, des étourdissements et une vue trouble ont été associés à Iclusig. De ce fait, il est recommandé d'être prudent lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés durant un essai à un seul bras, ouvert, international et multicentrique ayant porté sur 449 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ présentant une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par ITK, dont certains exprimaient la mutation T315I de BCR-ABL. Tous les patients ont reçu la dose de 45 mg d'Iclusig une fois par jour. Des ajustements de la dose jusqu'à 30 mg une fois par jour ou 15 mg une fois par jour étaient autorisés en cas de toxicité liée au traitement. Au moment de la soumission du rapport d'étude, tous les patients encore inclus dans l'étude bénéficiaient d'un suivi minimum de 27 mois. La durée médiane du traitement par Iclusig était respectivement de 866 jours chez les patients atteints de LMC-PC, de 590 jours chez ceux atteints LMC-PA et de 86 jours chez ceux atteints de LMC-PB/LAL Ph+. L'intensité médiane de la dose reçue était de 36 mg, soit 80% de la dose de 45 mg prévue.

Les effets indésirables graves les plus fréquents > 1% (fréquences des effets apparus sous traitement) étaient les suivants : pancréatite (5,6%), pyrexie (4,2%), douleurs abdominales (4,0%), infarctus du myocarde (3,6%), fibrillation auriculaire (3,3%), anémie (3,3%), diminution du nombre de plaquettes sanguines (3,1%), neutropénie fébrile (2,9%), insuffisance cardiaque (2,0%), augmentation du taux de lipase (1,8%), dyspnée (1,6%), diarrhée (1,6%), diminution du nombre de neutrophiles (1,3%), pancytopenie (1,3%) et épanchement péricardique (1,3%).

Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 6,7%, 5,6% et 5,1% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables occlusifs veineux graves (fréquence des effets apparus sous traitement) se sont produits chez 4,5% des patients.

Dans l'ensemble, les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) observés ont été : une diminution du nombre de plaquettes, une éruption cutanée transitoire, une sécheresse cutanée et des douleurs abdominales.

Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 9,6%, 7,3% et 6,9% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables occlusifs veineux (fréquence des effets apparus sous traitement) se sont produits chez 5,0% des patients. Des effets indésirables occlusifs artériels et veineux (graves et non graves) ont été observés chez 23% des patients traités par Iclusig dans l'essai de phase 2, parmi lesquels des effets indésirables graves chez 18% des patients. Certains patients avaient présenté plus d'un événement.

L'incidence des événements indésirables associés au traitement et ayant entraîné son interruption était de 14% dans le groupe LMC-PC, de 7% dans le groupe LMC-PA et de 4% dans celui des LMC-PB/LAL Ph+.

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés chez tous les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ sont présentés dans le Tableau 3. Les catégories de fréquence sont : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

**Tableau 3 Effets indésirables observés chez les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ ; fréquence rapportée selon l'incidence des événements apparus sous traitement**

Système classe-organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires hautes
	Fréquent	Pneumonie, septicémie, folliculite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie, thrombopénie, neutropénie
	Fréquent	Pancytopénie, neutropénie fébrile, leucopénie
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte de l'appétit
	Fréquent	Déshydratation, rétention hydrique, hypocalcémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypophosphatémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, perte de poids
	Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, étourdissements
	Fréquent	Accident vasculaire cérébral, infarctus cérébral, neuropathie périphérique, léthargie, migraine, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, accident ischémique transitoire
	Peu fréquent	Sténose de l'artère cérébrale
Affections oculaires	Fréquent	Vue trouble, sécheresse oculaire, œdème périorbitaire, œdème palpébral
	Peu fréquent	Thrombose de la veine rétinienne, occlusion de la veine rétinienne, occlusion de l'artère rétinienne, troubles visuels
Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, angor, épanchement péricardique, fibrillation auriculaire, fraction d'éjection diminuée
	Peu fréquent	Ischémie myocardique, syndrome coronarien aigu, gêne cardiaque, cardiomyopathie ischémique, spasme artériel coronarien, dysfonctionnement du ventricule gauche, flutter auriculaire

<b>Système classe-organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension
	Fréquent	Artériopathie oblitérante périphérique, ischémie périphérique, sténose des artères périphériques, claudication intermittente, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices
	Peu fréquent	Altération de la circulation périphérique, infarctus splénique, embolie veineuse, thrombose veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée, toux
	Fréquent	Embolie pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis, dysphonie, hypertension pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, vomissement, constipation, nausée, taux de lipase augmenté
	Fréquent	Pancréatite, amylasémie augmentée, reflux gastro-œsophagien, stomatite, dyspepsie, ballonnement abdominal, gêne abdominale, sécheresse buccale
	Peu fréquent	Hémorragie gastrique
Affections hépato-biliaires	Très fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée
	Fréquent	Bilirubinémie augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée
	Peu fréquent	Hépatotoxicité, jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée transitoire, sécheresse cutanée
	Fréquent	Prurit transitoire, éruption cutanée exfoliative, érythème, alopecie, prurit, exfoliation cutanée, sueurs nocturnes, hyperhidrose, pétéchies, ecchymoses, peau douloureuse, dermatite exfoliative
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs osseuses, arthralgie, myalgie, douleurs des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires
	Fréquent	Douleur musculo-squelettique, douleur cervicale, douleur thoracique musculo-squelettique
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonctionnement érectile

<b>Système classe-organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue, asthénie, œdème périphérique, pyrexie, douleur
	Fréquent	Frissons, maladie pseudo-grippale, douleur thoracique autre que cardiaque, masse, œdème du visage

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

##### *Occlusion vasculaire (voir rubriques 4.2 et 4.4)*

Des cas graves d'occlusion vasculaire sont survenus chez des patients traités par Iclusig, comprenant des événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires, vasculaires périphériques et des événements thrombotiques veineux. Ces événements sont apparus chez des patients avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire, y compris chez des patients âgés de 50 ans ou moins. Les événements vasculaires occlusifs étaient plus fréquents chez les patients plus âgés et chez ceux présentant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie.

##### *Myélosuppression*

Une myélosuppression a été fréquemment rapportée dans toutes les populations de patients. La fréquence des thrombocytopénies, neutropénies et anémies de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LAL Ph+ que chez ceux atteints de LMC-PC (voir Tableau 4). Une myélosuppression a été rapportée chez les patients dont les constantes biologiques initiales étaient normales, ainsi que chez ceux ayant des anomalies biologiques préexistantes.

L'interruption du traitement due à une myélosuppression n'était pas fréquente (thrombocytopénie 4,5%, neutropénie et anémie < 1% pour chacune).

**Tableau 4 Fréquence des anomalies biologiques de grade 3/4\* et cliniquement pertinentes chez  $\geq 2\%$  des patients, tous groupes pathologiques confondus**

Analyse de laboratoire	Tous patients confondus (N = 449) (%)	LMC-PC (N = 270) (%)	LMC-PA (N = 85) (%)	LMC-PB/LAL Ph+ (N = 94) (%)
<b>Hématologie</b>				
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines)	40	35	49	46
Neutropénie (diminution du nombre de PNN)	34	23	52	52
Leucopénie (diminution du nombre de leucocytes)	25	12	37	53
Anémie (diminution du taux d'Hb)	20	8	31	46
Lymphopénie	17	10	25	28
<b>Biochimie</b>				
Augmentation du taux de lipase	13	12	13	14
Diminution du taux de phosphore	9	9	12	9
Augmentation du taux de glucose	7	7	12	1
Augmentation du taux d'ALT	6	4	8	7
Diminution du taux de sodium	5	5	6	2
Augmentation du taux d'AST	4	3	6	3
Augmentation du taux de potassium	2	2	1	3
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	2	1	4	2
Bilirubine	1	< 1	2	1
Diminution du taux de potassium	2	< 1	5	2
Augmentation du taux d'amylase	3	3	2	3
Diminution du taux de calcium	1	< 1	2	1
ALT = alanine aminotransférase, PNN = nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, AST = aspartate aminotransférase, Hb = hémoglobine. *Selon les Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute, version 4.0.				

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Des cas isolés de surdosage accidentel par Iclusig ont été rapportés durant les essais cliniques. Des doses uniques de 165 mg et une dose estimée de 540 mg chez deux patients n'ont provoqué aucun effet indésirable cliniquement significatif. Des doses multiples de 90 mg par jour pendant 12 jours chez un patient ont causé une pneumonie, une réponse inflammatoire systémique, une fibrillation auriculaire et un épanchement péricardique modéré asymptomatique. Le traitement a été interrompu, les effets indésirables se sont dissipés et Iclusig a été réinstauré à la dose de 45 mg une fois par jour. En cas de surdosage par Iclusig, il convient de surveiller le patient et d'administrer un traitement symptomatique approprié.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, inhibiteur de la protéine-kinase, code ATC : L01XE24

Le ponatinib est un pan-inhibiteur puissant de la protéine BCR-ABL. Il possède des éléments structurels, notamment une triple liaison carbone-carbone, qui lui confèrent une forte affinité de liaison à la fois à la protéine BCR-ABL native et aux formes mutantes de l'ABL-kinase. Le ponatinib inhibe l'activité de la tyrosine-kinase du gène ABL et du mutant ABL T315I aux concentrations inhibitrices  $CI_{50}$  de 0,4 et 2,0 nM, respectivement. Sur des modèles cellulaires, le ponatinib a pu surmonter la résistance à l'imatinib, au dasatinib et au nilotinib médiée par les mutations du domaine kinase de BCR-ABL. Dans les études de mutagenèse précliniques, il a été déterminé que 40 nM est la concentration de ponatinib qui suffit à inhiber de > 50% la viabilité des cellules exprimant toutes les BCR-ABL mutantes testées (y compris T315I), et permet de supprimer l'émergence de clones mutants. Dans un modèle cellulaire accéléré de mutagenèse, aucune mutation de BCR-ABL susceptible de conférer une résistance à 40 nM de ponatinib n'a été détectée. Le ponatinib a entraîné une réduction de la tumeur et prolongé la survie de souris porteuses de tumeurs exprimant BCR-ABL native ou le mutant ABL T315I. Aux doses de 30 mg ou plus, les concentrations plasmatiques résiduelles de ponatinib à l'état d'équilibre étaient classiquement supérieures à 21 ng/ml (40 nM). Aux doses de 15 mg ou plus, 32 des 34 patients (94%) ont démontré une réduction  $\geq 50\%$  de l'activité de phosphorylation CRKL, un biomarqueur de l'inhibition de la BCR-ABL, au niveau des cellules mononucléées du sang périphérique. Le ponatinib inhibe l'activité des autres kinases ayant un rôle clinique notable avec des valeurs de  $CI_{50} < 20$  nM et a montré une activité inhibitrice sur les kinases RET, FLT3 et KIT ainsi que sur les membres des familles de kinases FGFR, PDGFR et VEGFR dans les modèles cellulaires.

#### Efficacité et tolérance clinique

La tolérance et l'efficacité d'Iclusig chez des patients atteints de LMC et de LAL Ph+ qui avaient montré une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ont été évaluées dans le cadre d'un essai à un seul bras, ouvert, international et multicentrique. Une dose de 45 mg d'Iclusig une fois par jour était administrée à tous les patients, avec la possibilité de réduire progressivement la dose et de la suspendre, puis de la réintroduire et de l'augmenter progressivement. Les patients étaient répartis dans six cohortes, selon la phase de la maladie (LMC-PC, LMC-PA ou LMC-PB/LAL Ph+), la résistance ou l'intolérance (R/I) au dasatinib ou au nilotinib, et la présence de la mutation T315I. L'essai est toujours en cours.

Dans le cas de la LMC-PC, la résistance était définie comme la non-obtention d'une réponse hématologique complète (dans les 3 mois), d'une réponse cytogénétique mineure (dans les 6 mois), ou d'une réponse cytogénétique majeure (dans les 12 mois) lorsque traité par le dasatinib ou le nilotinib. Les patients atteints de LMC-PC en perte de réponse, ou ayant développé une mutation du domaine kinase en l'absence d'une réponse cytogénétique complète, ou dont la maladie a progressé vers une LMC-PA ou une LMC-PB, à tout moment durant le traitement par le dasatinib ou le nilotinib, ont aussi été considérés comme résistants. Dans le cas de la LMC-PA et de la LMC-PB/LAL Ph+, la résistance était définie soit comme la non-obtention d'une réponse hématologique majeure (LMC-PA dans les 3 mois, LMC-PB/LAL Ph+ dans le mois), la perte d'une réponse hématologique majeure (quel qu'en soit le moment), ou le développement d'une mutation du domaine kinase en l'absence d'une réponse hématologique majeure lorsque sous traitement par le dasatinib ou le nilotinib.

L'intolérance était définie comme l'interruption de la prise du dasatinib ou du nilotinib en raison de toxicités, malgré une prise en charge optimale, et ce en l'absence d'une réponse cytogénétique complète pour les patients LMC-PC, ou d'une réponse hématologique majeure pour les patients atteints de LMC-PA, LMC-PB ou de LAL Ph+.

Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité, dans le cas de LMC-PC, était la réponse cytogénétique majeure (MCyR), soit le total des réponses cytogénétiques complète et partielle (CCyR et PCyR). Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient, dans le cas de la LMC-PC, la réponse hématologique complète (CHR) et la réponse moléculaire majeure (MMR).

Dans les cas de la LMC-PA et de la LMC-PB/LAL Ph+, le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était la réponse hématologique majeure (MaHR), définie par une réponse hématologique complète (CHR) ou par l'absence de signes de leucémie (NEL). Dans ces mêmes pathologies, les critères d'évaluation secondaires d'efficacité étaient la MCyR et la MMR.

Pour tous les patients, les critères secondaires additionnels d'évaluation de l'efficacité incluaient : la MCyR confirmée, le délai d'obtention d'une réponse, la durée de la réponse, la survie sans progression de la maladie et la survie globale.

L'essai avait inclus 449 patients, parmi lesquels 444 avaient satisfait aux critères requis pour l'analyse : 267 patients atteints de LMC-PC (cohorte R/I : n = 203, cohorte T315I : n = 64), 83 patients atteints de LMC-PA (cohorte R/I : n = 65, cohorte T315I : n = 18), 62 patients atteints de LMC-PB (cohorte R/I : n = 38, cohorte T315I : n = 24), et 32 patients atteints de LAL Ph+ (cohorte R/I : n = 10, cohorte T315I : n = 22). Une MCyR antérieure au minimum (MCyR, MMR ou CMR) au dasatinib ou au nilotinib n'a été obtenue que chez 26% des patients atteints de LMC-PC et une MaHR antérieure au minimum (MaHR, MCyR, MMR ou CMR) n'a été obtenue que chez 21% et 24% des patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LAL Ph+, respectivement. Les caractéristiques démographiques initiales sont décrites dans le Tableau 5 ci-dessous.

**Tableau 5 Caractéristiques démographiques et pathologiques**

<b>Caractéristiques des patients à l'inclusion</b>	<b>Population totale pour la tolérance N = 449</b>
<b>Âge</b>	
Médiane, en années (intervalle)	59 (18 - 94)
<b>Sexe, n (%)</b>	
Masculin	238 (53%)
<b>Race, n (%)</b>	
Asiatique	59 (13%)
Noire/Afro-américaine	25 (6%)
Caucasienne	352 (78%)
Autre	13 (3%)
<b>Indice fonctionnel ECOG, n (%)</b>	
ECOG = 0 ou 1	414 (92%)
<b>Antécédents pathologiques</b>	
Délai médian écoulé entre le diagnostic et l'administration de la première dose, en années (intervalle)	6,09 (0,33 – 28,47)
Résistance à un ITK antérieur*, n (%)	374 (88%)
Thérapie antérieure par ITK – nombre de schémas thérapeutiques, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutation de BCR-ABL détectée à l'inclusion, n (%)	
Aucune	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
* des 427 patients ayant rapporté avoir déjà été traités par un ITK (dasatinib ou nilotinib).	

Dans l'ensemble, 55% des patients avaient exprimé une ou plusieurs mutation(s) du domaine kinase de la BCR-ABL à l'inclusion, les plus fréquentes étant : T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) et E359V (4%). Chez 67% des patients atteints de LMC-PC de la cohorte R/I, aucune mutation n'avait été détectée lors de l'inclusion.

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 6, le Tableau 7 et le Tableau 8.

**Tableau 6 Efficacité d'Iclusig chez les patients résistants ou intolérants atteints de LMC en phase chronique**

	Globale (N = 267)	Résistants ou Intolérants	
		Cohorte R/I (N = 203)	Cohorte T315I (N = 64)
<b>Réponse cytogénétique</b>			
Majeure (MCyR) <sup>a</sup> % (IC à 95%)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Complète (CCyR) % (IC à 95%)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
<b>Réponse moléculaire majeure<sup>b</sup></b> % (IC à 95%)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
<p><sup>a</sup> Le critère principal d'évaluation pour les cohortes atteintes de LMC-PC était la MCyR, qui associe à la fois les réponses cytogénétiques complète (aucune cellule Ph+ détectable) et partielle (1 à 35% de cellules Ph+).</p> <p><sup>b</sup> Mesurée dans le sang périphérique. Définie comme un rapport <math>\leq 0,1\%</math> des transcrits BCR-ABL/ABL sur l'échelle internationale (IS) (soit <math>\leq 0,1\%</math> BCR-ABL<sup>IS</sup> ; les patients doivent avoir le transcrit b2a2/b3a2 (p210)), dans le sang périphérique, mesuré par PCR quantitative reverse (qRT PCR).</p>			

Les patients atteints de LMC-PC qui avaient reçu moins d'ITK antérieurs ont obtenu de meilleures réponses cytogénétique, hématologique et moléculaire. Parmi les patients atteints de LMC-PC ayant déjà été traités avec un, deux ou trois ITK, 81% (13/16), 61% (65/105) et 46% (66/143) ont obtenu une MCyR pendant leur traitement par Iclusig, respectivement.

Parmi les patients atteints de LMC-PC chez qui aucune mutation n'avait été détectée à l'inclusion, 46% (63/136) ont obtenu une MCyR.

Pour chacune des mutations de BCR-ABL détectées chez plus d'un patient atteint de LMC-PC à l'inclusion, une MCyR a été obtenue suite au traitement par Iclusig.

Chez les patients atteints de LMC-PC qui ont obtenu une MCyR, le délai médian d'obtention de la réponse était de 84 jours (intervalle : 49 à 334 jours) et chez ceux ayant obtenu une MMR, le délai médian d'obtention de la réponse était de 167 jours (intervalle : 55 à 421 jours). Au moment de la soumission du rapport d'étude actualisé avec un suivi minimum de 27 mois pour tous les patients encore inclus dans l'étude, les durées médianes de MCyR et de MMR n'avaient pas encore été atteintes. D'après les estimations selon la méthode de Kaplan-Meier, 87% (IC à 95% : [78% - 92%]) des patients atteints de LMC-PC (durée médiane de traitement : 866 jours) qui ont obtenu une MCyR et 66% (IC à 95% : [55% - 75%]) des patients atteints de LMC-PC ayant obtenu une MMR devraient maintenir cette réponse à 24 mois.

**Tableau 7 Efficacité d'Iclusig chez les patients atteints de LMC en phase avancée résistants ou intolérants**

	LMC en phase accélérée			LMC en phase blastique		
	Globale (N = 83)	Résistants ou Intolérants		Globale (N = 62)	Résistants ou Intolérants	
		Cohorte R/I (N = 65)	Cohorte T315I (N = 18)		Cohorte R/I (N = 38)	Cohorte T315I (N = 24)
<b>Taux de réponse hématologique</b>						
Majeure <sup>a</sup> (MaHR) % (IC à 95%)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26-74)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Complète <sup>b</sup> (CHR) % (IC à 95%)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
<b>Réponse cytogénétique majeure<sup>c</sup></b> % (IC à 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

<sup>a</sup> Le critère principal d'évaluation pour les cohortes LMC-PA et LMC-PB/LAL Ph+ était la MaHR, qui associe les réponses hématologiques complètes, sans signe de leucémie.  
<sup>b</sup> CHR : GB (nombre de leucocytes) ≤ LSN adoptée par l'établissement, PNN (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles) ≥ 1000/mm<sup>3</sup>, nombre de plaquettes sanguines ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, absence de cellules blastiques ou de promyélocytes dans le sang périphérique, ≤ 5% de cellules blastiques dans la moelle osseuse, < 5% de myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique, < 5% de basophiles dans le sang périphérique, aucune atteinte extra-médullaire (y compris absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie).  
<sup>c</sup> La MCyR associe les réponses cytogénétiques à la fois complète (aucune cellule Ph+ détectable) et partielle (1 à 35% de cellules Ph+).

**Tableau 8 Efficacité d'Iclusig chez les patients atteints LAL Ph+ résistants ou intolérants**

	Globale (N = 32)	Résistants ou Intolérants	
		Cohorte R/I (N = 10)	Cohorte T315I (N = 22)
<b>Taux de réponse hématologique</b>			
Majeure <sup>a</sup> (MaHR) % (IC à 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Complète <sup>b</sup> (CHR) % (IC à 95%)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
<b>Réponse cytogénétique majeure<sup>c</sup></b> % (IC à 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

<sup>a</sup> Le critère principal d'évaluation pour les cohortes LMC-PA et LMC-PB/LAL Ph+ était la MaHR, qui associe les réponses hématologiques complètes, sans signe de leucémie.  
<sup>b</sup> CHR : GB (nombre de leucocytes) ≤ LSN adoptée par l'établissement, PNN (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles) ≥ 1000/mm<sup>3</sup>, nombre de plaquettes sanguines ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, absence de cellules blastiques ou de promyélocytes dans le sang périphérique, ≤ 5% de cellules blastiques dans la moelle osseuse, < 5% de myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique, < 5% basophiles dans le sang périphérique, aucune atteinte extramédullaire (y compris absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie).  
<sup>c</sup> La MCyR associe les réponses cytogénétiques à la fois complète (aucune cellule Ph+ détectable) et partielle (1 à 35% de cellules Ph+).

Le délai médian d'obtention de la MaHR chez les patients atteints de LMC-PA, de LMC-PB et de LAL Ph+ était respectivement de 21 jours (intervalle : 12 à 176 jours), 29 jours (intervalle : 12 à 113 jours), et 20 jours (intervalle : 11 à 168 jours). Au moment de la soumission du rapport d'étude actualisé avec un suivi minimum de 27 mois pour tous les patients encore inclus dans l'étude, la durée médiane de la MaHR, dans le cas des patients atteints de LMC-PA (durée médiane du traitement : 590 jours), de LMC-PB (durée médiane du traitement : 89 jours) et de LAL Ph+ (durée médiane du traitement : 81 jours), a été estimée respectivement à 13,1 mois (intervalle : 1,2 à 35,8+ mois), 6,1 mois (intervalle : 1,8 à 31,8+ mois), et 3,3 mois (intervalle : 1,8 à 13,0 mois).

Pour tous les patients inclus dans l'essai de phase 2, la relation entre l'intensité de la dose et la tolérance a montré des augmentations significatives des événements indésirables de grade  $\geq 3$  (insuffisance cardiaque, thrombose artérielle, hypertension, thrombopénie, pancréatite, neutropénie, éruption cutanée, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux de lipase, myélosuppression) sur l'intervalle de doses de 15 à 45 mg une fois par jour.

L'analyse du rapport entre l'intensité de la dose et la tolérance dans l'essai de phase 2 a conclu, après ajustement sur les covariables, à une association significative entre l'intensité globale de la dose et un risque accru d'occlusion vasculaire, avec un odds ratio d'environ 1,6 pour chaque augmentation de 15 mg. En outre, les résultats issus des analyses de régression logistiques portant sur les données relatives aux patients inclus dans l'essai de phase 1 suggèrent l'existence d'une relation entre l'exposition systémique (AUC) et la survenue d'événements thrombotiques artériels. Une réduction de la dose devrait par conséquent réduire le risque d'événements occlusifs vasculaires. Cependant, l'analyse a révélé l'existence possible d'un « effet de report » aux doses les plus élevées, de sorte qu'un délai de plusieurs mois pourrait être nécessaire avant qu'une réduction de la dose ne se traduise par une réduction du risque. Dans cette analyse, les autres covariables faisant apparaître une association statistiquement significative avec la survenue d'événements vasculaires occlusifs sont les antécédents médicaux d'ischémie et l'âge.

#### Réduction de la dose chez les patients atteints de LMC-PC

Dans l'essai de phase 2, les réductions de doses étaient recommandées après la survenue d'événements indésirables. Par ailleurs, en octobre 2013, de nouvelles recommandations concernant une réduction de dose prospective chez tous les patients atteints de LMC-PC en l'absence d'événements indésirables ont été introduites dans cet essai en vue de réduire le risque d'événements vasculaires occlusifs.

#### *Tolérance*

Dans l'essai de phase 2, 87 patients atteints de LMC-PC ont obtenu une MCyR à une dose de 45 mg, 45 patients atteints de LMC-PC ont obtenu une MCyR après réduction de la dose à 30 mg, principalement en raison d'événements indésirables.

Des événements vasculaires occlusifs se sont produits chez 44 de ces 132 patients. La plupart de ces événements se sont produits à la dose à laquelle le patient a obtenu une MCyR; moins d'événements se sont produits après une réduction de dose.

**Tableau 9 Premiers événements indésirables vasculaires occlusifs chez les patients atteints de LMC-PC ayant obtenu une MCyR à 45 mg ou 30 mg (extraction des données le 7 avril 2014)**

	Dose la plus récente à l'apparition du premier événement vasculaire occlusif		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>Patients ayant obtenu une MCyR à 45 mg (N = 87)</b>	19	6	0
<b>Patients ayant obtenu une MCyR à 30 mg (N = 45)</b>	1	13	5

#### *Efficacité*

Des données préliminaires issues de l'essai de phase 2 sont disponibles concernant le maintien de la réponse (MCyR et MMR) chez les patients atteints de LMC-PC pour lesquels une réduction de dose a été mise en œuvre, quel qu'en soit le motif. Le tableau 10 présente ces données pour les patients ayant obtenu une MCyR et une MMR à 45 mg ; des données similaires sont disponibles pour les patients ayant obtenu une MCyR et une MMR à 30 mg.

La majorité des patients pour lesquels une réduction de dose a été mise en œuvre a maintenu sa réponse (MCyR et MMR) pendant la durée du suivi actuellement disponible. La plupart des patients dont la dose a été réduite jusqu'à 15 mg avaient initialement vu leur dose réduite à 30 mg pendant une période de temps. Une partie des patients n'a pas eu de réduction de dose, conformément à l'évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque.

D'autres données relatives au maintien de la réponse sont nécessaires pour pouvoir faire une recommandation formelle concernant les modifications de dose en l'absence d'événements indésirables en tant que stratégie de minimisation du risque (voir rubriques 4.2 et 4.4).

**Tableau 10 Maintien de la réponse chez les patients atteints de CML-PC ayant obtenu une MCyR ou une MMR à la dose de 45 mg (extraction des données le 7 avril 2014)**

	Patients ayant obtenu une MCyR à 45 mg (N = 87)		Patients ayant obtenu une MMR à 45 mg (N = 63)	
	Nombre de patients	MCyR maintenue	Nombre de patients	MMR maintenue
<b>Aucune réduction de dose</b>	23	18 (78%)	18	11 (61%)
<b>Réduction de dose à 30 mg uniquement</b>	25	24 (96%)	13	11 (85%)
Réduction à 30 mg ≥ 90 jours	21	20 (95%)	8	9 (89%)
Réduction à 30 mg ≥ 180 jours	11	10 (89%)	5	4 (80%)
Réduction à 30 mg ≥ 360 jours	5	4 (80%)	2	1 (50%)
<b>Toute réduction de dose à 15 mg</b>	39	39 (100%)	32	30 (94%)
Réduction à 15 mg ≥ 90 jours	32	32 (100%)	27	26 (96%)
Réduction à 15 mg ≥ 180 jours	10	10 (100%)	6	6 (100%)
Réduction à 15 mg ≥ 360 jours	6	6 (100%)	3	3 (100%)

L'activité anti-leucémique d'Iclusig a également été évaluée dans le cadre d'une étude de phase I avec escalade de dose, dans laquelle 65 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ ont été inclus ; l'étude est toujours en cours. Sur les 43 patients atteints de LMC-PC, 31 ont obtenu une MCyR avec une durée médiane du suivi de 25,3 mois (intervalle : 1,7 à 38,4 mois). Au moment de la soumission du rapport d'étude, 25 patients atteints de LMC-PC avaient obtenu une MCyR (la durée médiane de la MCyR n'avait pas été atteinte).

#### Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT par Iclusig a été étudié chez 39 patients leucémiques qui ont reçu 30 mg, 45 mg ou 60 mg d'Iclusig une fois par jour. Des ECG en série, en trois exemplaires, ont été recueillis en début d'étude et à l'état d'équilibre pour évaluer l'effet du ponatinib sur les

intervalles QT. Aucun changement cliniquement significatif n'a été détecté au niveau de l'intervalle QTc moyen durant l'étude, par rapport à la valeur initiale (soit > 20 ms). En outre, les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques n'ont mis aucun lien exposition-effet en évidence, avec un changement QTcF moyen estimé de -6,4 ms (intervalle de confiance supérieur -0,9 ms) à la  $C_{max}$  dans le cas du groupe recevant 60 mg.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a levé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Iclusig chez les enfants de la naissance à moins d'1 an, dans le cas de la LMC et de la LAL Ph+. L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Iclusig chez les patients pédiatriques de 1 an à moins de 18 ans dans le cas de la LMC et de la LAL Ph+ (voir rubrique 4.2 pour les informations relatives à l'usage en pédiatrie).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Les concentrations maximales de ponatinib sont obtenues approximativement 4 heures après son administration par voie orale. Entre les limites de doses pertinentes sur le plan clinique évaluées chez les patients (15 mg à 60 mg), le ponatinib a provoqué des augmentations proportionnelles à la dose administrée de la  $C_{max}$  et de l'ASC. Les moyennes géométriques (CV%) de la  $C_{max}$  et des expositions ASC ( $_{0-\tau}$ ) atteintes avec 45 mg de ponatinib par jour, étaient à l'équilibre respectivement de 77 ng/ml (50%) et de 1296 ng•h/ml (48%). Après un repas riche en matières grasses et un repas pauvre en matières grasses, les expositions au ponatinib plasmatique ( $C_{max}$  et ASC) n'étaient pas différentes de celles obtenues à jeun. Iclusig peut être administré au moment ou en dehors des repas. L'administration concomitante d'Iclusig avec un inhibiteur puissant de la sécrétion d'acide gastrique a entraîné une légère diminution de la  $C_{max}$  du ponatinib sans diminution de l'ASC $_{0-\infty}$ .

### Distribution

*In vitro*, la liaison du ponatinib aux protéines plasmatiques est très importante (> 99%). Le rapport sang/plasma du ponatinib est de 0,96. Le ponatinib n'est pas déplacé par l'administration concomitante d'ibuprofène, de nifédipine, de propranolol, d'acide salicylique ou de warfarine. À la dose quotidienne de 45 mg, la moyenne géométrique (CV%) du volume apparent de distribution à l'équilibre est de 1101 l (94%), ce qui suggère que le ponatinib est largement distribué dans l'espace extravasculaire. Les études *in vitro* ont suggéré que le ponatinib n'est pas un substrat, ou qu'il est un faible substrat pour la glycoprotéine (P-gp) et pour la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Le ponatinib n'est pas un substrat pour les polypeptides transporteurs d'anions organiques humains OATP1B1, OATP1B3 et le transporteur de cations organiques OCT-1.

### Biotransformation

Le ponatinib est métabolisé par des estérases et/ou amidases en un acide carboxylique inactif, et par le CYP3A4 en un métabolite N-desméthyle qui est 4 fois moins actif que le ponatinib. L'acide carboxylique et le métabolite N-desméthyle représentent respectivement 58% et 2% des taux de ponatinib en circulation.

Aux concentrations sériques thérapeutiques, le ponatinib n'a pas inhibé OATP1B1 ou OATP1B3, OCT1 ou OCT2, les transporteurs d'anions organiques OAT1 ou OAT3 ou la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) *in vitro*. De ce fait, des interactions médicamenteuses cliniques liées à l'inhibition des substrats de ces transporteurs médiée par le ponatinib sont peu susceptibles de se produire. Les études *in vitro* indiquent que des interactions médicamenteuses cliniques liées à l'inhibition du métabolisme des substrats des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ou CYP2D6 médiée par le ponatinib sont peu susceptibles de se produire.

Une étude *in vitro* réalisée sur des hépatocytes humains a indiqué que des interactions médicamenteuses cliniques liées à l'induction du métabolisme des substrats du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A médiée par le ponatinib sont également peu susceptibles de se produire.

### Élimination

Après des doses uniques ou répétées de 45 mg d'Iclusig, la demi-vie d'élimination terminale du ponatinib est de 22 heures, et l'état d'équilibre est normalement atteint en 1 semaine après une administration continue. A la posologie d'un comprimé par jour, les expositions plasmatiques (ASC) du ponatinib sont environ 1,5 fois plus importantes entre la première dose et l'état d'équilibre. Bien que les expositions plasmatiques du ponatinib aient augmenté jusqu'à l'état d'équilibre avec une administration continue des doses, une analyse pharmacocinétique de population prédit une augmentation limitée de la clairance orale apparente dans les deux premières semaines de l'administration continue, ce qui n'est pas considéré comme pertinent sur le plan clinique. Le ponatinib est principalement éliminé par voie fécale. Après une seule dose orale de ponatinib marqué au [<sup>14</sup>C], approximativement 87% de la dose radioactive sont retrouvés dans les selles et environ 5% dans les urines. Le ponatinib sous forme inchangée représente respectivement 24% et < 1% de la dose administrée dans les selles et les urines, le reste de la dose étant composé des métabolites.

#### Insuffisants rénaux

Iclusig n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Bien que l'excrétion rénale ne soit pas une voie importante d'élimination du ponatinib, les répercussions que pourrait avoir une insuffisance rénale modérée ou sévère sur l'élimination hépatique n'ont pas été déterminées (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisants hépatiques

Une dose unique de 30 mg de ponatinib a été administrée à des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère et à des volontaires sains ayant une fonction hépatique normale. La C<sub>max</sub> du ponatinib était comparable chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et chez les volontaires sains ayant une fonction hépatique normale. La C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>0-∞</sub> du ponatinib étaient inférieures chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et la demi-vie d'élimination plasmatique du ponatinib était plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère mais la différence n'était pas cliniquement significative par rapport aux volontaires sains ayant une fonction hépatique normale.

Par rapport aux volontaires sains ayant une fonction hépatique normale, aucune différence majeure dans la pharmacocinétique du ponatinib n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, quel que soit son grade. Une réduction de la posologie initiale d'Iclusig chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'est pas nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Facteurs intrinsèques influant sur la pharmacocinétique du ponatinib

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les effets du sexe, de l'âge, de la race et du poids corporel sur la pharmacocinétique du ponatinib. Une analyse pharmacocinétique intégrée de population réalisée pour le ponatinib semble indiquer que l'âge permettrait de prévoir la variabilité de la clairance orale apparente du ponatinib (CL/F). Le sexe, la race et le poids corporel ne permettaient pas d'expliquer la variabilité pharmacocinétique interindividuelle du ponatinib.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Iclusig a été évalué dans le cadre d'études de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de toxicité pour la reproduction et de phototoxicité.

Le ponatinib n'a pas montré de propriétés génotoxiques sur des modèles *in vitro* et *in vivo* standards.

Les effets indésirables qui n'ont pas été observés durant les études cliniques, mais qui ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux observés chez l'homme et qui pourraient avoir une signification clinique sont présentés ci-dessous.

Une déplétion des organes lymphoïdes a été observée dans les études de toxicité à doses répétées chez les rats et les singes *Cynomolgus*. On a constaté que ces effets étaient réversibles après l'arrêt du traitement.

Des hyper-/hypoplasies des chondrocytes ont été constatées dans la physe durant les études de toxicité à doses répétées chez le rat.

Chez le rat, on a observé des changements inflammatoires, accompagnés d'augmentations du nombre de neutrophiles, de monocytes, d'éosinophiles et du taux de fibrinogène dans les glandes préputiale et clitoridienne après une administration chronique.

Des changements cutanés sous la forme de croûtes, d'hyperkératose ou d'érythème ont été observés durant les études de toxicité réalisées chez le singe Cynomolgus. Chez le rat, durant les études de toxicologie, on a observé une peau sèche et squameuse.

Durant une étude chez le rat, on a observé un œdème cornéen diffus avec infiltration de neutrophiles, et des changements hyperplasiques dans l'épithélium cristallinien, ce qui suggère qu'une légère réaction phototoxique s'est produite chez les animaux ayant été traités avec 5 et 10 mg/kg de ponatinib.

Chez les singes Cynomolgus, des souffles cardiaques systoliques sans corrélation avec les observations macroscopiques ou microscopiques ont été constatés chez certains animaux traités avec 5 et 45 mg/kg durant une étude de toxicité à dose unique, et dans l'étude de toxicologie à doses répétées sur 4 semaines avec respectivement des doses de 1, 2,5 et 5 mg/kg. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Chez les singes Cynomolgus, durant l'étude de toxicité à doses répétées sur 4 semaines, on a observé une atrophie folliculaire de la thyroïde, s'accompagnant principalement d'une réduction du taux de T3 et d'une tendance à l'augmentation du taux de TSH.

On a observé des signes microscopiques associés au ponatinib dans les ovaires (atrésie folliculaire accrue) et les testicules (dégénérescence minimale des cellules germinales) chez les animaux ayant été traités avec 5 mg/kg de ponatinib dans le cadre des études de toxicité à doses répétées chez le singe Cynomolgus.

Aux doses de 3, 10 et 30 mg/kg, le ponatinib a entraîné des augmentations du débit urinaire et des excréctions d'électrolytes, et provoqué une réduction de la vidange gastrique durant les études de pharmacologie de sécurité chez le rat.

Chez le rat, on a observé une toxicité embryo-fœtale sous la forme de perte post-implantatoire, de poids corporel réduit du fœtus, et de multiples altérations squelettiques et des tissus mous avec des doses toxiques pour la mère. Ont également été observées de multiples altérations squelettiques et des tissus mous avec des doses non toxiques pour la mère.

Chez les jeunes rats, une mortalité liée à des effets inflammatoires a été observée chez les animaux traités avec 3 mg/kg/jour, et des réductions de la prise de poids ont été observées à des doses de 0,75, 1,5 et 3 mg/kg/jour au cours du traitement durant la phase de pré-sevrage et la phase de post-sevrage précoce. Le ponatinib n'a pas altéré de paramètres importants du développement dans l'étude de toxicité ayant porté sur les animaux juvéniles.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Carboxyméthylamidon sodique

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

#### Pelliculage du comprimé

Talc

Macrogol 4000

poly(alcool vinylique)

Dioxyde de titane (E171)

#### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

#### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver dans le récipient d'origine à l'abri de la lumière.

Le flacon contient une capsule scellée qui renferme un tamis moléculaire servant de déshydratant. Conserver la capsule dans le flacon.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) munis d'un bouchon à vis, contenant 60 ou 180 comprimés pelliculés et une capsule en plastique, qui renferme un tamis moléculaire servant de déshydratant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

##### Élimination :

Pas d'exigence particulière.

##### Manipulation :

Les patients devront être avertis de ne pas avaler la capsule de déshydratant située dans le flacon.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Royaume-Uni

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 1 juillet 2013

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Iclusig 45 mg, comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de ponatinib (sous forme de chlorhydrate).

### Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 120 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé blanc, biconvexe et rond, d'un diamètre de 9 mm environ et portant l'inscription gravée « AP4 » sur une face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Iclusig est indiqué chez les patients adultes atteints de

- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ; une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I
- ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présentent une résistance au dasatinib ; une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I.

Voir les rubriques 4.2 sur l'évaluation de l'état cardiovasculaire avant le début du traitement et 4.4 sur les situations pour lesquelles un traitement de remplacement peut être envisagé.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de leucémie. Si cela est indiqué sur le plan clinique, un support hématologique tel que la transfusion de plaquettes ainsi que des facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être utilisés durant le traitement.

Avant l'initiation du traitement par ponatinib, l'état cardiovasculaire du patient doit être évalué, incluant les antécédents et l'examen clinique, et les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être contrôlés et pris en charge. La surveillance cardiovasculaire doit se poursuivre et le traitement médical

d'appoint des facteurs de risque cardiovasculaire doit être optimisé tout au long du traitement par ponatinib.

#### Posologie

La posologie initiale recommandée est de 45 mg de ponatinib une fois par jour. Pour la dose standard de 45 mg une fois par jour, un comprimé pelliculé de 45 mg est disponible. Le traitement doit se poursuivre tant qu'aucun signe de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable ne se manifeste chez le patient.

La réponse des patients au traitement doit être surveillée conformément aux recommandations standards.

Envisager l'arrêt de ponatinib si une réponse hématologique complète n'est pas obtenue à 3 mois de traitement (90 jours).

Il est probable que le risque d'événements vasculaires occlusifs soit dose-dépendant. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations formelles sur une réduction de dose (en l'absence d'événements indésirables) chez les patients atteints de LMC en phase chronique (PC) qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure. Si une réduction de la posologie est envisagée, les facteurs suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque du patient : risque cardiovasculaire, effets indésirables du traitement par ponatinib, délai d'obtention d'une réponse cytogénétique et taux de transcrits BCR-ABL (voir rubriques 4.4 et 5.1). En cas de réduction de la posologie, une surveillance étroite de la réponse est recommandée.

#### Prise en charge des toxicités :

Des ajustements de la posologie ou une interruption du traitement doivent être envisagés pour la prise en charge de la toxicité hématologique et extra-hématologique. En cas d'effets indésirables sévères, le traitement doit être suspendu.

Chez les patients dont les effets indésirables se sont résolus, le traitement par Iclusig peut être ré-introduit et une augmentation de la dose, jusqu'à la dose journalière utilisée avant la survenue de l'effet indésirable, peut être envisagée si cela est cliniquement indiqué.

Pour une dose de 30 mg ou de 15 mg une fois par jour, il existe des comprimés pelliculés à 15 mg.

#### *Myélosuppression*

Les ajustements de la posologie en cas de neutropénie ( $PNN^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) et de thrombocytopénie (plaquettes sanguines  $< 50 \times 10^9/l$ ) non associées à la leucémie sont résumés dans le Tableau 1.

**Tableau 1 Ajustements de la posologie en cas de myélosuppression**

PNN* $< 1,0 \times 10^9/l$ ou plaquettes sanguines $< 50 \times 10^9/l$	Première apparition : <ul style="list-style-type: none"><li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose initiale de 45 mg dès que <math>PNN \geq 1,5 \times 10^9/l</math> et plaquettes sanguines <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Seconde apparition : <ul style="list-style-type: none"><li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 30 mg dès que <math>PNN \geq 1,5 \times 10^9/l</math> et plaquettes sanguines <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Troisième apparition : <ul style="list-style-type: none"><li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 15 mg dès que le <math>PNN \geq 1,5 \times 10^9/l</math> et plaquettes sanguines <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
*PNN = Nombre absolu de Polynucléaires Neutrophiles	

#### *Occlusion vasculaire*

En cas de suspicion d'un événement occlusif artériel ou veineux chez un patient, le traitement par Iclusig doit être immédiatement interrompu. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la

décision de réinstaurer le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.4 et 4.8) après la résolution de l'événement occlusif artériel ou veineux.

L'hypertension peut favoriser le risque d'événements thrombotiques artériels. Le traitement par Iclusig doit être temporairement interrompu si l'hypertension n'est pas contrôlée.

#### *Pancréatite*

Les modifications recommandées en cas de survenue d'effets indésirables affectant le pancréas sont résumées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 Ajustements de la posologie en cas de pancréatite et d'augmentation des taux de lipase/amylase**

Pancréatite de grade 2 et/ou augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase	Continuer de prendre Iclusig à la même dose.
Augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase de grade 3 ou 4 (> 2,0 x LSN*) uniquement	<p>Survenue avec 45 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 30 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (&lt; 1,5 x LSN)</li> </ul> <p>Survenue avec 30 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 15 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (&lt; 1,5 x LSN)</li> </ul> <p>Survenue avec 15 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Envisager l'interruption définitive du traitement par Iclusig</li> </ul>
Pancréatite de grade 3	<p>Survenue avec 45 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 30 mg dès le retour à un grade &lt; grade 2</li> </ul> <p>Survenue avec 30 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 15 mg dès le retour à un grade &lt; grade 2</li> </ul> <p>Survenue avec 15 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Envisager l'interruption définitive du traitement par Iclusig</li> </ul>
Pancréatite de grade 4	Interrompre définitivement le traitement par Iclusig.
*LSN = Limite supérieure de la normale fournie par le laboratoire d'analyses	

#### *Patients âgés*

Sur les 449 patients ayant participé à l'étude clinique d'enregistrement d'Iclusig, 155 (35%) avaient ≥ 65 ans. Par comparaison aux patients < 65 ans, les patients plus âgés sont plus susceptibles d'être affectés par des effets indésirables.

#### *Insuffisants hépatiques*

Les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent recevoir la posologie initiale recommandée. La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisants rénaux*

L'excrétion rénale n'est pas une voie importante d'élimination du ponatinib. Iclusig n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les patients dont la clairance de la créatinine estimée est ≥ 50 ml/min devraient pouvoir recevoir Iclusig en toute sécurité sans avoir à en ajuster la dose. La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, ou dont l'insuffisance rénale est terminale.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Iclusig chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Avaler les comprimés entiers. Ne pas écraser ou dissoudre les comprimés. Prendre Iclusig au moment ou en dehors des repas.

Les patients devront être avertis de ne pas avaler la capsule de déshydratant située dans le flacon.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Effets indésirables importants

##### *Myélosuppression*

Iclusig est associé à des thrombocytopénies, neutropénies et anémies sévères (grade 3 ou 4 selon les Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI)). La fréquence de ces événements est plus élevée chez les patients atteints de LMC en phase accélérée (LMC-PA) ou de LMC en phase blastique (LMC-PB)/LAL Ph+ que chez ceux atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC). Il convient d'effectuer un hémogramme toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois par la suite, ou quand cela est indiqué sur le plan clinique. La myélosuppression est, en général, réversible et la prise en charge consiste généralement à suspendre temporairement l'administration d'Iclusig, ou à en réduire la dose (voir rubrique 4.2).

##### *Occlusion vasculaire*

Des thromboses et des occlusions artérielles et veineuses, incluant infarctus du myocarde d'évolution fatale, accident vasculaire cérébral, sténose des grosses artères cérébrales, maladie vasculaire périphérique sévère et nécessité d'instaurer en urgence des procédures de revascularisation, sont survenues chez des patients traités par Iclusig. Ces événements sont apparus chez des patients avec ou sans facteur de risque cardiovasculaire, y compris chez des patients âgés de 50 ans ou moins. Les événements indésirables vasculaires occlusifs étaient plus fréquents chez les patients plus âgés et chez ceux présentant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie. Il est probable que le risque d'événements vasculaires occlusifs soit dose-dépendant (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Dans l'essai de phase 2, des effets indésirables occlusifs artériels et veineux (graves et non graves) ont été observés chez 23% des patients (fréquence des effets apparus sous traitement). Certains patients ont présenté plus d'un événement. Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 9,6%, 7,3% et 6,9% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables occlusifs veineux (fréquence des effets apparus sous traitement) sont apparus chez 5,0% des patients.

Dans l'essai de phase 2, des effets indésirables occlusifs artériels et veineux graves ont été observés chez 18% des patients (fréquence des effets apparus sous traitement). Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 6,7%, 5,6% et 5,1% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables occlusifs veineux graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont apparus chez 4,5% des patients (voir rubrique 4.8).

Iclusig ne doit pas être prescrit chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, de revascularisation antérieure ou d'accident vasculaire cérébral, à moins que le bénéfice attendu du traitement soit supérieur aux risques potentiels (voir rubriques 4.2 et 4.8). Chez ces patients, il convient d'envisager d'autres options de traitement avant l'instauration du traitement par le ponatinib.

Avant l'instauration du traitement par le ponatinib, l'état cardiovasculaire du patient doit être évalué, incluant les antécédents et l'examen clinique, et les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être contrôlés et pris en charge. La surveillance cardiovasculaire doit se poursuivre et le traitement médical

d'appoint des facteurs de risque cardio-vasculaire doit être optimisé tout au long du traitement par ponatinib.

Il convient de surveiller le patient pour détecter la présence éventuelle d'une thromboembolie ou d'une occlusion vasculaire. Iclusig doit être immédiatement interrompu en cas d'occlusion vasculaire. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de réinstaurer le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'hypertension peut majorer le risque de survenue d'événements thrombotiques artériels. Au cours du traitement par Iclusig, la tension artérielle doit être surveillée et prise en charge lors de chaque consultation. L'hypertension doit être traitée jusqu'à normalisation. Le traitement par Iclusig doit être temporairement interrompu si l'hypertension n'est pas contrôlée (voir rubrique 4.2).

Une hypertension est apparue en cours de traitement chez des patients traités par Iclusig. Les patients peuvent nécessiter une prise en charge en cas d'hypertension associée à une confusion, des céphalées, des douleurs thoraciques ou une dyspnée.

#### *Insuffisance cardiaque congestive*

Une insuffisance cardiaque grave et fatale ou une dysfonction ventriculaire gauche sont survenues chez des patients traités par Iclusig, incluant des événements liés à des événements vasculaires occlusifs antérieurs. Surveiller les patients afin de déceler d'éventuels signes ou symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque et traiter selon le tableau clinique, y compris en interrompant Iclusig. Envisager l'arrêt du ponatinib chez les patients qui développent une insuffisance cardiaque grave (voir rubriques 4.2 et 4.8).

#### *Pancréatite et lipase sérique*

L'administration d'Iclusig a été associée à la survenue de pancréatites. La fréquence des pancréatites est plus élevée durant les deux premiers mois d'utilisation. Contrôler le taux de la lipase sérique toutes les 2 semaines durant les deux premiers mois, puis périodiquement par la suite. Il sera parfois nécessaire de suspendre ou de réduire la dose. Si l'augmentation du taux de la lipase sérique s'accompagne de symptômes abdominaux, il convient d'arrêter l'administration d'Iclusig et d'évaluer le patient pour détecter tout signe de pancréatite (voir rubrique 4.2). La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de pancréatite ou d'abus d'alcool. Les patients présentant une hypertriglycéridémie sévère ou très sévère devront être pris en charge de façon appropriée afin de diminuer le risque de pancréatite.

#### *Anomalies du bilan hépatique*

Iclusig peut provoquer une élévation des taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine et de phosphatase alcaline. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation de traitement et surveillés périodiquement si cela est indiqué sur le plan clinique.

#### *Hémorragie*

Des saignements et hémorragies graves, pouvant être fatales, sont survenus chez des patients traités par Iclusig. L'incidence des événements hémorragiques graves était supérieure chez les patients atteints de LMC-PA, de LMC-PB et de LAL Ph+. Les hémorragies cérébrales et les hémorragies gastro-intestinales étaient les événements hémorragiques graves les plus fréquemment rapportés. La majorité des événements hémorragiques, mais pas tous, sont survenus chez des patients atteints de thrombopénie de grade 3/4. En cas d'hémorragie grave ou sévère, interrompre Iclusig et évaluer la situation.

#### Interactions médicamenteuses

La prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante d'Iclusig et d'inhibiteurs du CYP3A puissants et modérément puissants et d'inducteurs du CYP3A puissants et modérément puissants (voir rubrique 4.5).

L'usage concomitant du ponatinib avec des anticoagulants doit être évalué avec précaution chez les patients susceptibles de présenter un risque hémorragique (voir « Myélosuppression » et

« Hémorragie »). Aucune étude formelle étudiant l'association du ponatinib avec les anticoagulants n'a été menée.

#### Allongement de l'intervalle QT

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT par Iclusig a été évalué chez 39 patients leucémiques : aucun allongement cliniquement significatif de l'intervalle QT n'a été observé (voir rubrique 5.1). Toutefois, aucune étude plus approfondie n'a été réalisée sur l'intervalle QT ; on ne peut donc pas exclure un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QT.

#### Populations particulières

##### *Insuffisants hépatiques*

Les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent recevoir la posologie initiale recommandée. La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisants rénaux*

La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients présentant une clairance de la créatinine estimée < 50 ml/min ou en insuffisance rénale terminale (voir rubrique 4.2).

#### Lactose

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares, tels qu'une intolérance au galactose, une carence en lactase Lapp ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

#### Substances pouvant augmenter la concentration sérique du ponatinib

##### *Inhibiteurs du CYP3A*

Le ponatinib est métabolisé par le CYP3A4.

L'administration concomitante d'une dose orale unique de 15 mg d'Iclusig et de kétoconazole (400 mg par jour), qui est un inhibiteur puissant du CYP3A, a provoqué une modeste augmentation de l'exposition systémique au ponatinib, les valeurs d'ASC<sub>0-∞</sub> et de C<sub>max</sub> du ponatinib étant respectivement plus élevées de 78% et 47% que celles relevées quand le ponatinib était administré seul.

La prudence s'impose et une réduction de la posologie initiale d'Iclusig à 30 mg doit être envisagée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A puissants comme la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la téliithromycine, la troléandomycine, le voriconazole et le jus de pamplemousse.

#### Substances pouvant réduire la concentration sérique du ponatinib

##### *Inducteurs du CYP3A*

L'administration concomitante d'une dose unique de 45 mg d'Iclusig en présence de rifampicine (600 mg par jour), un inducteur puissant du CYP3A, à 19 volontaires sains, a entraîné une réduction de l'ASC<sub>0-∞</sub> et de la C<sub>max</sub> du ponatinib de 62% et 42%, respectivement, par rapport à l'administration du ponatinib seul.

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis perforé avec le ponatinib doit être évitée, et il convient de rechercher des alternatives à l'inducteur du CYP3A4, à moins que les bénéfices ne soient supérieurs aux risques d'une sous-exposition au ponatinib.

## Substances actives dont la concentration sérique peut être modifiée par le ponatinib

### *Substrats de transporteurs*

*In vitro*, le ponatinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). De ce fait, le ponatinib pourrait avoir le potentiel d'augmenter la concentration plasmatique de substrats co-administrés de la P-gp (par exemple digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine) ou de la BCRP (par exemple méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine), et pourrait amplifier leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le ponatinib est administré avec ces médicaments.

### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer traitées par Iclusig de ne pas débuter une grossesse, et aux hommes traités par Iclusig de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée durant le traitement. On ne sait pas si le ponatinib modifie l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Une méthode de contraception alternative ou supplémentaire doit être utilisée.

### Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation d'Iclusig chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Iclusig ne doit être utilisé durant la grossesse que lorsque cela est absolument nécessaire. S'il est utilisé pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque auquel le fœtus pourrait être exposé.

### Allaitement

On ne sait pas si Iclusig est excrété dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles ne peuvent exclure l'excrétion potentielle dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Iclusig.

### Fécondité

L'effet d'Iclusig sur la fécondité masculine et féminine n'est pas connu.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

L'influence d'Iclusig sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est mineure. Des effets indésirables comme une léthargie, des étourdissements et une vue trouble ont été associés à Iclusig. De ce fait, il est recommandé d'être prudent lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés durant un essai à un seul bras, ouvert, international et multicentrique ayant porté sur 449 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ présentant une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par ITK, dont certains exprimaient la mutation T315I de BCR-ABL. Tous les patients ont reçu la dose de 45 mg d'Iclusig une fois par jour. Des ajustements de la dose jusqu'à 30 mg une fois par jour ou 15 mg une fois par jour étaient autorisés en cas de toxicité liée au traitement. Au moment de la soumission du rapport d'étude, tous les patients encore inclus dans l'étude bénéficiaient d'un suivi minimum de 27 mois. La durée médiane du traitement par Iclusig était respectivement de 866 jours chez les patients atteints de LMC-PC, de 590 jours chez ceux atteints LMC-PA et de 86 jours chez ceux atteints de LMC-PB/LAL Ph+. L'intensité médiane de la dose reçue était de 36 mg, soit 80% de la dose de 45 mg prévue.

Les effets indésirables graves les plus fréquents > 1% (fréquences des effets apparus sous traitement) étaient les suivants : pancréatite (5,6%), pyrexie (4,2%), douleurs abdominales (4,0%), infarctus du myocarde (3,6%), fibrillation auriculaire (3,3%), anémie (3,3%), diminution du nombre de plaquettes sanguines (3,1%), neutropénie fébrile (2,9%), insuffisance cardiaque (2,0%), augmentation du taux de lipase (1,8%), dyspnée (1,6%), diarrhée (1,6%), diminution du nombre de neutrophiles (1,3%), pancytopénie (1,3%) et épanchement péricardique (1,3%).

Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 6,7%, 5,6% et 5,1% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables occlusifs veineux graves (fréquence des effets apparus sous traitement) se sont produits chez 4,5% des patients.

Dans l'ensemble, les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) observés ont été : une diminution du nombre de plaquettes, une éruption cutanée transitoire, une sécheresse cutanée et des douleurs abdominales.

Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 9,6%, 7,3% et 6,9% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables occlusifs veineux (fréquence des effets apparus sous traitement) se sont produits chez 5,0% des patients. Des effets indésirables occlusifs artériels et veineux (graves et non graves) ont été observés chez 23% des patients traités par Iclusig dans l'essai de phase 2, parmi lesquels des effets indésirables graves chez 18% des patients. Certains patients avaient présenté plus d'un événement.

L'incidence des événements indésirables associés au traitement et ayant entraîné son interruption était de 14% dans le groupe LMC-PC, de 7% dans le groupe LMC-PA et de 4% dans celui des LMC-PB/LAL Ph+.

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés chez tous les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ sont présentés dans le Tableau 3. Les catégories de fréquence sont : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

**Tableau 3 Effets indésirables observés chez les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ ; fréquence rapportée selon l'incidence des événements apparus sous traitement**

Système classe-organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires hautes
	Fréquent	Pneumonie, septicémie, folliculite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie, thrombopénie, neutropénie
	Fréquent	Pancytopénie, neutropénie fébrile, leucopénie
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte de l'appétit
	Fréquent	Déshydratation, rétention hydrique, hypocalcémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypophosphatémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, perte de poids
	Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, étourdissements
	Fréquent	Accident vasculaire cérébral, infarctus cérébral, neuropathie périphérique, léthargie, migraine, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, accident ischémique transitoire
	Peu fréquent	Sténose de l'artère cérébrale
Affections oculaires	Fréquent	Vue trouble, sécheresse oculaire, œdème périorbitaire, œdème palpébral
	Peu fréquent	Thrombose de la veine rétinienne, occlusion de la veine rétinienne, occlusion de l'artère rétinienne, troubles visuels
Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, angor, épanchement péricardique, fibrillation auriculaire, fraction d'éjection diminuée
	Peu fréquent	Ischémie myocardique, syndrome coronarien aigu, gêne cardiaque, cardiomyopathie ischémique, spasme artériel coronarien, dysfonctionnement du ventricule gauche, flutter auriculaire

<b>Système classe-organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension
	Fréquent	Artériopathie oblitérante périphérique, ischémie périphérique, sténose des artères périphériques, claudication intermittente, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices
	Peu fréquent	Altération de la circulation périphérique, infarctus splénique, embolie veineuse, thrombose veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée, toux
	Fréquent	Embolie pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis, dysphonie, hypertension pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, vomissement, constipation, nausée, taux de lipase augmenté
	Fréquent	Pancréatite, amylasémie augmentée, reflux gastro-œsophagien, stomatite, dyspepsie, ballonnement abdominal, gêne abdominale, sécheresse buccale
	Peu fréquent	Hémorragie gastrique
Affections hépato-biliaires	Très fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée
	Fréquent	Bilirubinémie augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée
	Peu fréquent	Hépatotoxicité, jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée transitoire, sécheresse cutanée
	Fréquent	Prurit transitoire, éruption cutanée exfoliative, érythème, alopecie, prurit, exfoliation cutanée, sueurs nocturnes, hyperhidrose, pétéchies, ecchymoses, peau douloureuse, dermatite exfoliative
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs osseuses, arthralgie, myalgie, douleurs des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires
	Fréquent	Douleur musculo-squelettique, douleur cervicale, douleur thoracique musculo-squelettique
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonctionnement érectile

<b>Système classe-organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue, asthénie, œdème périphérique, pyrexie, douleur
	Fréquent	Frissons, maladie pseudo-grippale, douleur thoracique autre que cardiaque, masse, œdème du visage

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

##### *Occlusion vasculaire (voir rubriques 4.2 et 4.4)*

Des cas graves d'occlusion vasculaire sont survenus chez des patients traités par Iclusig, comprenant des événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires, vasculaires périphériques et des événements thrombotiques veineux. Ces événements sont apparus chez des patients avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire, y compris chez des patients âgés de 50 ans ou moins. Les événements vasculaires occlusifs étaient plus fréquents chez les patients plus âgés et chez ceux présentant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie.

##### *Myélosuppression*

Une myélosuppression a été fréquemment rapportée dans toutes les populations de patients. La fréquence des thrombocytopénies, neutropénies et anémies de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LAL Ph+ que chez ceux atteints de LMC-PC (voir Tableau 4). Une myélosuppression a été rapportée chez les patients dont les constantes biologiques initiales étaient normales, ainsi que chez ceux ayant des anomalies biologiques préexistantes.

L'interruption du traitement due à une myélosuppression n'était pas fréquente (thrombocytopénie 4,5%, neutropénie et anémie < 1% pour chacune).

**Tableau 4 Fréquence des anomalies biologiques de grade 3/4\* et cliniquement pertinentes chez  $\geq 2\%$  des patients, tous groupes pathologiques confondus**

Analyse de laboratoire	Tous patients confondus (N = 449) (%)	LMC-PC (N = 270) (%)	LMC-PA (N = 85) (%)	LMC-PB/LAL Ph+ (N = 94) (%)
<b>Hématologie</b>				
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines)	40	35	49	46
Neutropénie (diminution du nombre de PNN)	34	23	52	52
Leucopénie (diminution du nombre de leucocytes)	25	12	37	53
Anémie (diminution du taux d'Hb)	20	8	31	46
Lymphopénie	17	10	25	28
<b>Biochimie</b>				
Augmentation du taux de lipase	13	12	13	14
Diminution du taux de phosphore	9	9	12	9
Augmentation du taux de glucose	7	7	12	1
Augmentation du taux d'ALT	6	4	8	7
Diminution du taux de sodium	5	5	6	2
Augmentation du taux d'AST	4	3	6	3
Augmentation du taux de potassium	2	2	1	3
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	2	1	4	2
Bilirubine	1	< 1	2	1
Diminution du taux de potassium	2	< 1	5	2
Augmentation du taux d'amylase	3	3	2	3
Diminution du taux de calcium	1	< 1	2	1
ALT = alanine aminotransférase, PNN = nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, AST = aspartate aminotransférase, Hb = hémoglobine. *Selon les Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute, version 4.0.				

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Des cas isolés de surdosage accidentel par Iclusig ont été rapportés durant les essais cliniques. Des doses uniques de 165 mg et une dose estimée de 540 mg chez deux patients n'ont provoqué aucun effet indésirable cliniquement significatif. Des doses multiples de 90 mg par jour pendant 12 jours chez un patient ont causé une pneumonie, une réponse inflammatoire systémique, une fibrillation auriculaire et un épanchement péricardique modéré asymptomatique. Le traitement a été interrompu, les effets indésirables se sont dissipés et Iclusig a été réinstauré à la dose de 45 mg une fois par jour. En cas de surdosage par Iclusig, il convient de surveiller le patient et d'administrer un traitement symptomatique approprié.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, inhibiteur de la protéine-kinase, code ATC : L01XE24

Le ponatinib est un pan-inhibiteur puissant de la protéine BCR-ABL. Il possède des éléments structurels, notamment une triple liaison carbone-carbone, qui lui confèrent une forte affinité de liaison à la fois à la protéine BCR-ABL native et aux formes mutantes de l'ABL-kinase. Le ponatinib inhibe l'activité de la tyrosine-kinase du gène ABL et du mutant ABL T315I aux concentrations inhibitrices  $CI_{50}$  de 0,4 et 2,0 nM, respectivement. Sur des modèles cellulaires, le ponatinib a pu surmonter la résistance à l'imatinib, au dasatinib et au nilotinib médiée par les mutations du domaine kinase de BCR-ABL. Dans les études de mutagenèse précliniques, il a été déterminé que 40 nM est la concentration de ponatinib qui suffit à inhiber de > 50% la viabilité des cellules exprimant toutes les BCR-ABL mutantes testées (y compris T315I), et permet de supprimer l'émergence de clones mutants. Dans un modèle cellulaire accéléré de mutagenèse, aucune mutation de BCR-ABL susceptible de conférer une résistance à 40 nM de ponatinib n'a été détectée. Le ponatinib a entraîné une réduction de la tumeur et prolongé la survie de souris porteuses de tumeurs exprimant BCR-ABL native ou le mutant ABL T315I. Aux doses de 30 mg ou plus, les concentrations plasmatiques résiduelles de ponatinib à l'état d'équilibre étaient classiquement supérieures à 21 ng/ml (40 nM). Aux doses de 15 mg ou plus, 32 des 34 patients (94%) ont démontré une réduction  $\geq 50\%$  de l'activité de phosphorylation CRKL, un biomarqueur de l'inhibition de la BCR-ABL, au niveau des cellules mononucléées du sang périphérique. Le ponatinib inhibe l'activité des autres kinases ayant un rôle clinique notable avec des valeurs de  $CI_{50} < 20$  nM et a montré une activité inhibitrice sur les kinases RET, FLT3 et KIT ainsi que sur les membres des familles de kinases FGFR, PDGFR et VEGFR dans les modèles cellulaires.

#### Efficacité et tolérance clinique

La tolérance et l'efficacité d'Iclusig chez des patients atteints de LMC et de LAL Ph+ qui avaient montré une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur par un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ont été évaluées dans le cadre d'un essai à un seul bras, ouvert, international et multicentrique. Une dose de 45 mg d'Iclusig une fois par jour était administrée à tous les patients, avec la possibilité de réduire progressivement la dose et de la suspendre, puis de la réintroduire et de l'augmenter progressivement. Les patients étaient répartis dans six cohortes, selon la phase de la maladie (LMC-PC, LMC-PA ou LMC-PB/LAL Ph+), la résistance ou l'intolérance (R/I) au dasatinib ou au nilotinib, et la présence de la mutation T315I. L'essai est toujours en cours.

Dans le cas de la LMC-PC, la résistance était définie comme la non-obtention d'une réponse hématologique complète (dans les 3 mois), d'une réponse cytogénétique mineure (dans les 6 mois), ou d'une réponse cytogénétique majeure (dans les 12 mois) lorsque traité par le dasatinib ou le nilotinib. Les patients atteints de LMC-PC en perte de réponse, ou ayant développé une mutation du domaine kinase en l'absence d'une réponse cytogénétique complète, ou dont la maladie a progressé vers une LMC-PA ou une LMC-PB, à tout moment durant le traitement par le dasatinib ou le nilotinib, ont aussi été considérés comme résistants. Dans le cas de la LMC-PA et de la LMC-PB/LAL Ph+, la résistance était définie soit comme la non-obtention d'une réponse hématologique majeure (LMC-PA dans les 3 mois, LMC-PB/LAL Ph+ dans le mois), la perte d'une réponse hématologique majeure (quel qu'en soit le moment), ou le développement d'une mutation du domaine kinase en l'absence d'une réponse hématologique majeure lorsque sous traitement par le dasatinib ou le nilotinib.

L'intolérance était définie comme l'interruption de la prise du dasatinib ou du nilotinib en raison de toxicités, malgré une prise en charge optimale, et ce en l'absence d'une réponse cytogénétique complète pour les patients LMC-PC, ou d'une réponse hématologique majeure pour les patients atteints de LMC-PA, LMC-PB ou de LAL Ph+.

Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité, dans le cas de LMC-PC, était la réponse cytogénétique majeure (MCyR), soit le total des réponses cytogénétiques complète et partielle (CCyR et PCyR). Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient, dans le cas de la LMC-PC, la réponse hématologique complète (CHR) et la réponse moléculaire majeure (MMR).

Dans les cas de la LMC-PA et de la LMC-PB/LAL Ph+, le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était la réponse hématologique majeure (MaHR), définie par une réponse hématologique complète (CHR) ou par l'absence de signes de leucémie (NEL). Dans ces mêmes pathologies, les critères d'évaluation secondaires d'efficacité étaient la MCyR et la MMR.

Pour tous les patients, les critères secondaires additionnels d'évaluation de l'efficacité incluaient : la MCyR confirmée, le délai d'obtention d'une réponse, la durée de la réponse, la survie sans progression de la maladie et la survie globale.

L'essai avait inclus 449 patients, parmi lesquels 444 avaient satisfait aux critères requis pour l'analyse : 267 patients atteints de LMC-PC (cohorte R/I : n = 203, cohorte T315I : n = 64), 83 patients atteints de LMC-PA (cohorte R/I : n = 65, cohorte T315I : n = 18), 62 patients atteints de LMC-PB (cohorte R/I : n = 38, cohorte T315I : n = 24), et 32 patients atteints de LAL Ph+ (cohorte R/I : n = 10, cohorte T315I : n = 22). Une MCyR antérieure au minimum (MCyR, MMR ou CMR) au dasatinib ou au nilotinib n'a été obtenue que chez 26% des patients atteints de LMC-PC et une MaHR antérieure au minimum (MaHR, MCyR, MMR ou CMR) n'a été obtenue que chez 21% et 24% des patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LAL Ph+, respectivement. Les caractéristiques démographiques initiales sont décrites dans le Tableau 5 ci-dessous.

**Tableau 5 Caractéristiques démographiques et pathologiques**

<b>Caractéristiques des patients à l'inclusion</b>	<b>Population totale pour la tolérance N = 449</b>
<b>Âge</b>	
Médiane, en années (intervalle)	59 (18 - 94)
<b>Sexe, n (%)</b>	
Masculin	238 (53%)
<b>Race, n (%)</b>	
Asiatique	59 (13%)
Noire/Afro-américaine	25 (6%)
Caucasienne	352 (78%)
Autre	13 (3%)
<b>Indice fonctionnel ECOG, n (%)</b>	
ECOG = 0 ou 1	414 (92%)
<b>Antécédents pathologiques</b>	
Délai médian écoulé entre le diagnostic et l'administration de la première dose, en années (intervalle)	6,09 (0,33 – 28,47)
Résistance à un ITK antérieur*, n (%)	374 (88%)
Thérapie antérieure par ITK – nombre de schémas thérapeutiques, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutation de BCR-ABL détectée à l'inclusion, n (%)	
Aucune	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)

\* des 427 patients ayant rapporté avoir déjà été traités par un ITK (dasatinib ou nilotinib).

Dans l'ensemble, 55% des patients avaient exprimé une ou plusieurs mutation(s) du domaine kinase de la BCR-ABL à l'inclusion, les plus fréquentes étant : T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) et E359V (4%). Chez 67% des patients atteints de LMC-PC de la cohorte R/I, aucune mutation n'avait été détectée lors de l'inclusion.

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 6, le Tableau 7 et le Tableau 8.

**Tableau 6 Efficacité d'Iclusig chez les patients résistants ou intolérants atteints de LMC en phase chronique**

	Globale (N = 267)	Résistants ou Intolérants	
		Cohorte R/I (N = 203)	Cohorte T315I (N = 64)
<b>Réponse cytogénétique</b>			
Majeure (MCyR) <sup>a</sup> % (IC à 95%)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Complète (CCyR) % (IC à 95%)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
<b>Réponse moléculaire majeure<sup>b</sup></b> % (IC à 95%)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
<p><sup>a</sup> Le critère principal d'évaluation pour les cohortes atteintes de LMC-PC était la MCyR, qui associe à la fois les réponses cytogénétiques complète (aucune cellule Ph+ détectable) et partielle (1 à 35% de cellules Ph+).</p> <p><sup>b</sup> Mesurée dans le sang périphérique. Définie comme un rapport <math>\leq 0,1\%</math> des transcrits BCR-ABL/ABL sur l'échelle internationale (IS) (soit <math>\leq 0,1\%</math> BCR-ABL<sup>IS</sup> ; les patients doivent avoir le transcrit b2a2/b3a2 (p210)), dans le sang périphérique, mesuré par PCR quantitative reverse (qRT PCR).</p>			

Les patients atteints de LMC-PC qui avaient reçu moins d'ITK antérieurs ont obtenu de meilleures réponses cytogénétique, hématologique et moléculaire. Parmi les patients atteints de LMC-PC ayant déjà été traités avec un, deux ou trois ITK, 81% (13/16), 61% (65/105) et 46% (66/143) ont obtenu une MCyR pendant leur traitement par Iclusig, respectivement.

Parmi les patients atteints de LMC-PC chez qui aucune mutation n'avait été détectée à l'inclusion, 46% (63/136) ont obtenu une MCyR.

Pour chacune des mutations de BCR-ABL détectées chez plus d'un patient atteint de LMC-PC à l'inclusion, une MCyR a été obtenue suite au traitement par Iclusig.

Chez les patients atteints de LMC-PC qui ont obtenu une MCyR, le délai médian d'obtention de la réponse était de 84 jours (intervalle : 49 à 334 jours) et chez ceux ayant obtenu une MMR, le délai médian d'obtention de la réponse était de 167 jours (intervalle : 55 à 421 jours). Au moment de la soumission du rapport d'étude actualisé avec un suivi minimum de 27 mois pour tous les patients encore inclus dans l'étude, les durées médianes de MCyR et de MMR n'avaient pas encore été atteintes. D'après les estimations selon la méthode de Kaplan-Meier, 87% (IC à 95% : [78% - 92%]) des patients atteints de LMC-PC (durée médiane de traitement : 866 jours) qui ont obtenu une MCyR et 66% (IC à 95% : [55% - 75%]) des patients atteints de LMC-PC ayant obtenu une MMR devraient maintenir cette réponse à 24 mois.

**Tableau 7 Efficacité d'Iclusig chez les patients atteints de LMC en phase avancée résistants ou intolérants**

	LMC en phase accélérée			LMC en phase blastique		
	Globale (N = 83)	Résistants ou Intolérants		Globale (N = 62)	Résistants ou Intolérants	
		Cohorte R/I (N = 65)	Cohorte T315I (N = 18)		Cohorte R/I (N = 38)	Cohorte T315I (N = 24)
<b>Taux de réponse hématologique</b>						
Majeure <sup>a</sup> (MaHR) % (IC à 95%)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26-74)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Complète <sup>b</sup> (CHR) % (IC à 95%)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
<b>Réponse cytogénétique majeure<sup>c</sup></b> % (IC à 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

<sup>a</sup> Le critère principal d'évaluation pour les cohortes LMC-PA et LMC-PB/LAL Ph+ était la MaHR, qui associe les réponses hématologiques complètes, sans signe de leucémie.  
<sup>b</sup> CHR : GB (nombre de leucocytes) ≤ LSN adoptée par l'établissement, PNN (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles) ≥ 1000/mm<sup>3</sup>, nombre de plaquettes sanguines ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, absence de cellules blastiques ou de promyélocytes dans le sang périphérique, ≤ 5% de cellules blastiques dans la moelle osseuse, < 5% de myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique, < 5% de basophiles dans le sang périphérique, aucune atteinte extra-médullaire (y compris absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie).  
<sup>c</sup> La MCyR associe les réponses cytogénétiques à la fois complète (aucune cellule Ph+ détectable) et partielle (1 à 35% de cellules Ph+).

**Tableau 8 Efficacité d'Iclusig chez les patients atteints LAL Ph+ résistants ou intolérants**

	Globale (N = 32)	Résistants ou Intolérants	
		Cohorte R/I (N = 10)	Cohorte T315I (N = 22)
<b>Taux de réponse hématologique</b>			
Majeure <sup>a</sup> (MaHR) % (IC à 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Complète <sup>b</sup> (CHR) % (IC à 95%)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
<b>Réponse cytogénétique majeure<sup>c</sup></b> % (IC à 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

<sup>a</sup> Le critère principal d'évaluation pour les cohortes LMC-PA et LMC-PB/LAL Ph+ était la MaHR, qui associe les réponses hématologiques complètes, sans signe de leucémie.  
<sup>b</sup> CHR : GB (nombre de leucocytes) ≤ LSN adoptée par l'établissement, PNN (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles) ≥ 1000/mm<sup>3</sup>, nombre de plaquettes sanguines ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, absence de cellules blastiques ou de promyélocytes dans le sang périphérique, ≤ 5% de cellules blastiques dans la moelle osseuse, < 5% de myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique, < 5% basophiles dans le sang périphérique, aucune atteinte extramédullaire (y compris absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie).  
<sup>c</sup> La MCyR associe les réponses cytogénétiques à la fois complète (aucune cellule Ph+ détectable) et partielle (1 à 35% de cellules Ph+).

Le délai médian d'obtention de la MaHR chez les patients atteints de LMC-PA, de LMC-PB et de LAL Ph+ était respectivement de 21 jours (intervalle : 12 à 176 jours), 29 jours (intervalle : 12 à 113 jours), et 20 jours (intervalle : 11 à 168 jours). Au moment de la soumission du rapport d'étude actualisé avec un suivi minimum de 27 mois pour tous les patients encore inclus dans l'étude, la durée médiane de la MaHR, dans le cas des patients atteints de LMC-PA (durée médiane du traitement : 590 jours), de LMC-PB (durée médiane du traitement : 89 jours) et de LAL Ph+ (durée médiane du traitement : 81 jours), a été estimée respectivement à 13,1 mois (intervalle : 1,2 à 35,8+ mois), 6,1 mois (intervalle : 1,8 à 31,8+ mois), et 3,3 mois (intervalle : 1,8 à 13,0 mois).

Pour tous les patients inclus dans l'essai de phase 2, la relation entre l'intensité de la dose et la tolérance a montré des augmentations significatives des événements indésirables de grade  $\geq 3$  (insuffisance cardiaque, thrombose artérielle, hypertension, thrombopénie, pancréatite, neutropénie, éruption cutanée augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux de lipase, myélosuppression) sur l'intervalle de doses de 15 à 45 mg une fois par jour.

L'analyse du rapport entre l'intensité de la dose et la tolérance dans l'essai de phase 2 a conclu, après ajustement sur les covariables, à une association significative entre l'intensité globale de la dose et un risque accru d'occlusion vasculaire, avec un odds ratio d'environ 1,6 pour chaque augmentation de 15 mg. En outre, les résultats issus des analyses de régression logistiques portant sur les données relatives aux patients inclus dans l'essai de phase 1 suggèrent l'existence d'une relation entre l'exposition systémique (AUC) et la survenue d'événements thrombotiques artériels. Une réduction de la dose devrait par conséquent réduire le risque d'événements occlusifs vasculaires. Cependant, l'analyse a révélé l'existence possible d'un « effet de report » aux doses les plus élevées, de sorte qu'un délai de plusieurs mois pourrait être nécessaire avant qu'une réduction de la dose ne se traduise par une réduction du risque. Dans cette analyse, les autres covariables faisant apparaître une association statistiquement significative avec la survenue d'événements vasculaires occlusifs sont les antécédents médicaux d'ischémie et l'âge.

#### Réduction de la dose chez les patients atteints de LMC-PC

Dans l'essai de phase 2, les réductions de doses étaient recommandées après la survenue d'événements indésirables. Par ailleurs, en octobre 2013, de nouvelles recommandations concernant une réduction de dose prospective chez tous les patients atteints de LMC-PC en l'absence d'événements indésirables ont été introduites dans cet essai en vue de réduire le risque d'événements vasculaires occlusifs.

#### *Tolérance*

Dans l'essai de phase 2, 87 patients atteints de LMC-PC ont obtenu une MCyR à une dose de 45 mg, 45 patients atteints de LMC-PC ont obtenu une MCyR après réduction de la dose à 30 mg, principalement en raison d'événements indésirables.

Des événements vasculaires occlusifs se sont produits chez 44 de ces 132 patients. La plupart de ces événements se sont produits à la dose à laquelle le patient a obtenu une MCyR; moins d'événements se sont produits après une réduction de dose.

**Tableau 9 Premiers événements indésirables vasculaires occlusifs chez les patients atteints de LMC-PC ayant obtenu une MCyR à 45 mg ou 30 mg (extraction des données le 7 avril 2014)**

	Dose la plus récente à l'apparition du premier événement vasculaire occlusif		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>Patients ayant obtenu une MCyR à 45 mg (N = 87)</b>	19	6	0
<b>Patients ayant obtenu une MCyR à 30 mg (N = 45)</b>	1	13	5

### *Efficacité*

Des données préliminaires issues de l'essai de phase 2 sont disponibles concernant le maintien de la réponse (MCyR et MMR) chez les patients atteints de LMC-PC pour lesquels une réduction de dose a été mise en œuvre, quel qu'en soit le motif. Le tableau 10 présente ces données pour les patients ayant obtenu une MCyR et une MMR à 45 mg ; des données similaires sont disponibles pour les patients ayant obtenu une MCyR et une MMR à 30 mg.

La majorité des patients pour lesquels une réduction de dose a été mise en œuvre a maintenu sa réponse (MCyR et MMR) pendant la durée du suivi actuellement disponible. La plupart des patients dont la dose a été réduite jusqu'à 15 mg avaient initialement vu leur dose réduite à 30 mg pendant une période de temps. Une partie des patients n'a pas eu de réduction de dose, conformément à l'évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque.

D'autres données relatives au maintien de la réponse sont nécessaires pour pouvoir faire une recommandation formelle concernant les modifications de dose en l'absence d'événements indésirables en tant que stratégie de minimisation du risque (voir rubriques 4.2 et 4.4).

**Tableau 10      Maintien de la réponse chez les patients atteints de CML-PC ayant obtenu une MCyR ou une MMR à la dose de 45 mg (extraction des données le 7 avril 2014)**

	Patients ayant obtenu une MCyR à 45 mg (N = 87)		Patients ayant obtenu une MMR à 45 mg (N = 63)	
	Nombre de patients	MCyR maintenue	Nombre de patients	MMR maintenue
<b>Aucune réduction de dose</b>	23	18 (78%)	18	11 (61%)
<b>Réduction de dose à 30 mg uniquement</b>	25	24 (96%)	13	11 (85%)
Réduction à 30 mg ≥ 90 jours	21	20 (95%)	8	9 (89%)
Réduction à 30 mg ≥ 180 jours	11	10 (89%)	5	4 (80%)
Réduction à 30 mg ≥ 360 jours	5	4 (80%)	2	1 (50%)
<b>Toute réduction de dose à 15 mg</b>	39	39 (100%)	32	30 (94%)
Réduction à 15 mg ≥ 90 jours	32	32 (100%)	27	26 (96%)
Réduction à 15 mg ≥ 180 jours	10	10 (100%)	6	6 (100%)
Réduction à 15 mg ≥ 360 jours	6	6 (100%)	3	3 (100%)

L'activité anti-leucémique d'Iclusig a également été évaluée dans le cadre d'une étude de phase I avec escalade de dose, dans laquelle 65 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ ont été inclus ; l'étude est toujours en cours. Sur les 43 patients atteints de LMC-PC, 31 ont obtenu une MCyR avec une durée médiane du suivi de 25,3 mois (intervalle : 1,7 à 38,4 mois). Au moment de la soumission du rapport d'étude, 25 patients atteints de LMC-PC avaient obtenu une MCyR (la durée médiane de la MCyR n'avait pas été atteinte).

### Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT par Iclusig a été étudié chez 39 patients leucémiques qui ont reçu 30 mg, 45 mg ou 60 mg d'Iclusig une fois par jour. Des ECG en série, en trois exemplaires, ont été recueillis en début d'étude et à l'état d'équilibre pour évaluer l'effet du ponatinib sur les intervalles QT. Aucun changement cliniquement significatif n'a été détecté au niveau de l'intervalle QTc moyen durant l'étude, par rapport à la valeur initiale (soit > 20 ms). En outre, les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques n'ont mis aucun lien exposition-effet en évidence, avec un changement QTcF moyen estimé de -6,4 ms (intervalle de confiance supérieur -0,9 ms) à la C<sub>max</sub> dans le cas du groupe recevant 60 mg.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a levé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Iclusig chez les enfants de la naissance à moins d'1 an, dans le cas de la LMC et de la LAL Ph+.

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Iclusig chez les patients pédiatriques de 1 an à moins de 18 ans dans le cas de la LMC et de la LAL Ph+ (voir rubrique 4.2 pour les informations relatives à l'usage en pédiatrie).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Les concentrations maximales de ponatinib sont obtenues approximativement 4 heures après son administration par voie orale. Entre les limites de doses pertinentes sur le plan clinique évaluées chez les patients (15 mg à 60 mg), le ponatinib a provoqué des augmentations proportionnelles à la dose administrée de la  $C_{max}$  et de l'ASC. Les moyennes géométriques (CV%) de la  $C_{max}$  et des expositions ASC ( $0-\tau$ ) atteintes avec 45 mg de ponatinib par jour, étaient à l'équilibre respectivement de 77 ng/ml (50%) et de 1296 ng•h/ml (48%). Après un repas riche en matières grasses et un repas pauvre en matières grasses, les expositions au ponatinib plasmatique ( $C_{max}$  et ASC) n'étaient pas différentes de celles obtenues à jeun. Iclusig peut être administré au moment ou en dehors des repas. L'administration concomitante d'Iclusig avec un inhibiteur puissant de la sécrétion d'acide gastrique a entraîné une légère diminution de la  $C_{max}$  du ponatinib sans diminution de l'ASC $_{0-\infty}$ .

### Distribution

*In vitro*, la liaison du ponatinib aux protéines plasmatiques est très importante (> 99%). Le rapport sang/plasma du ponatinib est de 0,96. Le ponatinib n'est pas déplacé par l'administration concomitante d'ibuprofène, de nifédipine, de propranolol, d'acide salicylique ou de warfarine. À la dose quotidienne de 45 mg, la moyenne géométrique (CV%) du volume apparent de distribution à l'équilibre est de 1101 l (94%), ce qui suggère que le ponatinib est largement distribué dans l'espace extravasculaire. Les études *in vitro* ont suggéré que le ponatinib n'est pas un substrat, ou qu'il est un faible substrat pour la glycoprotéine (P-gp) et pour la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Le ponatinib n'est pas un substrat pour les polypeptides transporteurs d'anions organiques humains OATP1B1, OATP1B3 et le transporteur de cations organiques OCT-1.

### Biotransformation

Le ponatinib est métabolisé par des estérases et/ou amidases en un acide carboxylique inactif, et par le CYP3A4 en un métabolite N-desméthyle qui est 4 fois moins actif que le ponatinib. L'acide carboxylique et le métabolite N-desméthyle représentent respectivement 58% et 2% des taux de ponatinib en circulation.

Aux concentrations sériques thérapeutiques, le ponatinib n'a pas inhibé OATP1B1 ou OATP1B3, OCT1 ou OCT2, les transporteurs d'anions organiques OAT1 ou OAT3 ou la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) *in vitro*. De ce fait, des interactions médicamenteuses cliniques liées à l'inhibition des substrats de ces transporteurs médiée par le ponatinib sont peu susceptibles de se produire. Les études *in vitro* indiquent que des interactions médicamenteuses cliniques liées à l'inhibition du métabolisme des substrats des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ou CYP2D6 médiée par le ponatinib sont peu susceptibles de se produire.

Une étude *in vitro* réalisée sur des hépatocytes humains a indiqué que des interactions médicamenteuses cliniques liées à l'induction du métabolisme des substrats du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A médiée par le ponatinib sont également peu susceptibles de se produire.

### Élimination

Après des doses uniques ou répétées de 45 mg d'Iclusig, la demi-vie d'élimination terminale du ponatinib est de 22 heures, et l'état d'équilibre est normalement atteint en 1 semaine après une administration continue. A la posologie d'un comprimé par jour, les expositions plasmatiques (ASC) du ponatinib sont environ 1,5 fois plus importantes entre la première dose et l'état d'équilibre. Bien que les expositions plasmatiques du ponatinib aient augmenté jusqu'à l'état d'équilibre avec une administration continue des doses, une analyse pharmacocinétique de population prédit une augmentation limitée de la clairance orale apparente dans les deux premières semaines de l'administration continue, ce qui n'est pas considéré comme pertinent sur le plan clinique. Le ponatinib est principalement éliminé par voie fécale. Après une seule dose orale de ponatinib marqué au [ $^{14}C$ ], approximativement 87% de la dose radioactive sont retrouvés dans les selles et environ 5% dans les urines. Le ponatinib sous forme inchangée représente respectivement 24% et < 1% de la dose administrée dans les selles et les urines, le reste de la dose étant composé des métabolites.

### Insuffisants rénaux

Iclusig n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Bien que l'excrétion rénale ne soit pas une voie importante d'élimination du ponatinib, les répercussions que pourrait avoir une insuffisance rénale modérée ou sévère sur l'élimination hépatique n'ont pas été déterminées (voir rubrique 4.2).

### Insuffisants hépatiques

Une dose unique de 30 mg de ponatinib a été administrée à des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère et à des volontaires sains ayant une fonction hépatique normale. La  $C_{max}$  du ponatinib était comparable chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et chez les volontaires sains ayant une fonction hépatique normale. La  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-\infty}$  du ponatinib étaient inférieures chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et la demi-vie d'élimination plasmatique du ponatinib était plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère mais la différence n'était pas cliniquement significative par rapport aux volontaires sains ayant une fonction hépatique normale.

Par rapport aux volontaires sains ayant une fonction hépatique normale, aucune différence majeure dans la pharmacocinétique du ponatinib n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, quel que soit son grade. Une réduction de la posologie initiale d'Iclusig chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'est pas nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Facteurs intrinsèques influant sur la pharmacocinétique du ponatinib

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les effets du sexe, de l'âge, de la race et du poids corporel sur la pharmacocinétique du ponatinib. Une analyse pharmacocinétique intégrée de population réalisée pour le ponatinib semble indiquer que l'âge permettrait de prévoir la variabilité de la clairance orale apparente du ponatinib (CL/F). Le sexe, la race et le poids corporel ne permettaient pas d'expliquer la variabilité pharmacocinétique interindividuelle du ponatinib.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Iclusig a été évalué dans le cadre d'études de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de toxicité pour la reproduction et de phototoxicité.

Le ponatinib n'a pas montré de propriétés génotoxiques sur des modèles *in vitro* et *in vivo* standards.

Les effets indésirables qui n'ont pas été observés durant les études cliniques, mais qui ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux observés chez l'homme et qui pourraient avoir une signification clinique sont présentés ci-dessous.

Une déplétion des organes lymphoïdes a été observée dans les études de toxicité à doses répétées chez les rats et les singes *Cynomolgus*. On a constaté que ces effets étaient réversibles après l'arrêt du traitement.

Des hyper-/hypoplasies des chondrocytes ont été constatées dans la physe durant les études de toxicité à doses répétées chez le rat.

Chez le rat, on a observé des changements inflammatoires, accompagnés d'augmentations du nombre de neutrophiles, de monocytes, d'éosinophiles et du taux de fibrinogène dans les glandes préputiales et clitoridiennes après une administration chronique.

Des changements cutanés sous la forme de croûtes, d'hyperkératose ou d'érythème ont été observés durant les études de toxicité réalisées chez le singe *Cynomolgus*. Chez le rat, durant les études de toxicologie, on a observé une peau sèche et squameuse.

Durant une étude chez le rat, on a observé un œdème cornéen diffus avec infiltration de neutrophiles, et des changements hyperplasiques dans l'épithélium cristallinien, ce qui suggère qu'une légère

réaction phototoxique s'est produite chez les animaux ayant été traités avec 5 et 10 mg/kg de ponatinib.

Chez les singes Cynomolgus, des souffles cardiaques systoliques sans corrélation avec les observations macroscopiques ou microscopiques ont été constatés chez certains animaux traités avec 5 et 45 mg/kg durant une étude de toxicité à dose unique, et dans l'étude de toxicologie à doses répétées sur 4 semaines avec respectivement des doses de 1, 2,5 et 5 mg/kg. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Chez les singes Cynomolgus, durant l'étude de toxicité à doses répétées sur 4 semaines, on a observé une atrophie folliculaire de la thyroïde, s'accompagnant principalement d'une réduction du taux de T3 et d'une tendance à l'augmentation du taux de TSH.

On a observé des signes microscopiques associés au ponatinib dans les ovaires (atrésie folliculaire accrue) et les testicules (dégénérescence minimale des cellules germinales) chez les animaux ayant été traités avec 5 mg/kg de ponatinib dans le cadre des études de toxicité à doses répétées chez le singe Cynomolgus.

Aux doses de 3, 10 et 30 mg/kg, le ponatinib a entraîné des augmentations du débit urinaire et des excréctions d'électrolytes, et provoqué une réduction de la vidange gastrique durant les études de pharmacologie de sécurité chez le rat.

Chez le rat, on a observé une toxicité embryo-fœtale sous la forme de perte post-implantatoire, de poids corporel réduit du fœtus, et de multiples altérations squelettiques et des tissus mous avec des doses toxiques pour la mère. Ont également été observées de multiples altérations squelettiques et des tissus mous avec des doses non toxiques pour la mère.

Chez les jeunes rats, une mortalité liée à des effets inflammatoires a été observée chez les animaux traités avec 3 mg/kg/jour, et des réductions de la prise de poids ont été observées à des doses de 0,75, 1,5 et 3 mg/kg/jour au cours du traitement durant la phase de pré-sevrage et la phase de post-sevrage précoce. Le ponatinib n'a pas altéré de paramètres importants du développement dans l'étude de toxicité ayant porté sur les animaux juvéniles.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Carboxyméthylamidon sodique  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage du comprimé

Talc  
Macrogol 4000  
poly(alcool vinylique)  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver dans le récipient d'origine à l'abri de la lumière.

Le flacon contient une capsule scellée qui renferme un tamis moléculaire servant de déshydratant. Conserver la capsule dans le flacon.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) munis d'un bouchon à vis, contenant 30 ou 90 comprimés pelliculés et une capsule en plastique, qui renferme un tamis moléculaire servant de déshydratant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Élimination :

Pas d'exigence particulière.

Manipulation :

Les patients devront être avertis de ne pas avaler la capsule de déshydratant située dans le flacon.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Royaume-Uni

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 1 juillet 2013

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Un PGR actualisé sera soumis pour le 24 novembre 2014 au plus tard.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du format et du contenu du programme éducationnel, notamment les supports de communication, les modalités de diffusion et tous les autres aspects du programme, avec les autorités nationales compétentes. Le programme éducationnel a pour objet de fournir des informations qui aideront à identifier les patients éligibles au traitement et à comprendre comment le ponatinib peut être utilisé de façon sécurisée, les risques pour les patients et les effets indésirables importants pour lesquels un suivi et un ajustement de la posologie sont recommandés.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire ICLUSIG, dans chaque État membre dans lequel ICLUSIG est commercialisé, reçoivent la brochure destinée aux professionnels de santé.

Principaux éléments de la brochure destinée aux professionnels de santé :

- Importance de l'évaluation des risques avant l'instauration du traitement par ponatinib.
- Données disponibles sur le lien entre la dose et le risque d'événements vasculaires occlusifs. Facteurs à prendre en compte lorsque une réduction de dose est envisagée chez les patients atteints de LMC-PC qui ont obtenu une MCyR en l'absence d'événements indésirables. Recommandation relative au suivi étroit de la réponse en cas de réduction de la dose.
- Recommandation concernant la possibilité d'arrêt du ponatinib si une réponse hématologique complète n'est pas obtenue après 3 mois de traitement (90 jours).
- Informations sur les effets indésirables importants pour lesquels une surveillance et/ou un ajustement de la posologie sont recommandés, comme décrit dans le RCP : pancréatite, augmentation des taux d'amylase et de lipase, myélosuppression, anomalies du bilan hépatique, hémorragie, insuffisance cardiaque/dysfonction ventriculaire gauche, événements vasculaires occlusifs et hypertension.
- Instructions relatives à la prise en charge des événements indésirables basée sur la surveillance et les modifications de dose ou l'arrêt du traitement.

• **Obligation d'adopter des mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit, dans les délais indiqués, prendre les mesures suivantes :

Description	Date limite
Afin de déterminer la dose initiale optimale d'Iclusig et de caractériser la sécurité d'emploi et l'efficacité d'Iclusig, à la suite de réductions de dose après l'obtention d'une MCyR, chez les patients atteints de LMC-PC, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude d'évaluation de la dose et en soumettre les résultats.	Juin 2019

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOÎTE EN CARTON ET ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Iclusig 15 mg, comprimé pelliculé  
Ponatinib

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de ponatinib (sous forme de chlorhydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés  
180 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Par voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Boîte extérieure en carton :  
Ne pas avaler la capsule de déshydratant située dans le flacon.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans le récipient d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/839/001	60 comprimés pelliculés
EU/1/13/839/002	180 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Boîte extérieure en carton :  
Iclusig 15 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOÎTE EN CARTON ET ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Iclusig 45 mg, comprimé pelliculé  
Ponatinib

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de ponatinib (sous forme de chlorhydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés  
90 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Par voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Boîte extérieure en carton :  
Ne pas avaler la capsule de déshydratant située dans le flacon.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans le récipient d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead  
Surrey KT22 9AD  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/839/003	30 comprimés pelliculés
EU/1/13/839/004	90 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

Boîte extérieure en carton :  
Iclusif 45 mg

**B. NOTICE**

## Notice : information du patient

**Iclusig 15 mg, comprimé pelliculé**

**Iclusig 45 mg, comprimé pelliculé**

Ponatinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Iclusig et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Iclusig
3. Comment prendre Iclusig
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Iclusig
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Iclusig et dans quel cas est-il utilisé

Iclusig est **utilisé pour traiter** les adultes atteints des types suivants de **leucémie** et qui ne bénéficient plus d'un traitement par d'autres médicaments, ou qui présentent une certaine anomalie génétique connue sous le nom de mutation T315I :

- la leucémie myéloïde chronique (LMC) : un cancer sanguin dans lequel il existe un trop grand nombre de globules blancs anormaux dans le sang et la moelle osseuse (où se forment les cellules sanguines) ;
- la leucémie aiguë lymphoblastique positive pour le chromosome Philadelphie (LAL Ph+) : un type de leucémie dans lequel il existe un trop grand nombre de globules blancs immatures dans le sang et dans la moelle osseuse (où se forment les cellules sanguines). Dans ce type de leucémie, une partie de l'ADN (le matériel génétique) est réarrangée pour former un chromosome anormal, le chromosome Philadelphie.

Iclusig appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la tyrosine-kinase. Chez les patients atteints de LMC et de LAL Ph+, il se produit des modifications dans l'ADN qui déclenchent un signal ordonnant à l'organisme de produire des globules blancs anormaux. Iclusig bloque ce signal, arrêtant de ce fait la production de ces cellules.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Iclusig

##### Ne prenez jamais Iclusig

- si vous êtes **allergique** au ponatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

## Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Iclusig si vous avez :

- une affection hépatique ou pancréatique ou une fonction rénale réduite. Votre médecin voudra peut-être prendre des précautions supplémentaires.
- des antécédents d'abus d'alcool
- eu précédemment une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral
- des antécédents de caillots sanguins dans vos vaisseaux sanguins
- des problèmes cardiaques y compris une faiblesse cardiaque (insuffisance cardiaque), des battements irréguliers du cœur, un signal électrique anormal observé sur l'électrocardiogramme (allongement de l'intervalle QT)
- une pression artérielle élevée (hypertension artérielle)
- des antécédents de saignements

Votre médecin effectuera :

- des évaluations de votre fonction cardiaque et de l'état de vos artères et de vos veines
- Un hémogramme  
Celui-ci sera répété toutes les 2 semaines durant les 3 premiers mois après le début du traitement par Iclusig.  
Par la suite, il sera effectué tous les mois ou selon les indications du médecin.
- Des vérifications de la protéine sérique appelée lipase.  
La lipase sera vérifiée toutes les 2 semaines durant les 2 premiers mois, puis périodiquement par la suite. Une interruption transitoire du traitement ou une réduction de la dose sera peut-être nécessaire si le taux de lipase augmente.
- Des tests hépatiques  
Des tests d'exploration fonctionnelle hépatique seront réalisés périodiquement, selon les indications de votre médecin.

## Enfants et adolescents

Ne pas donner ce médicament à des enfants âgés de moins de 18 ans car aucune donnée n'est disponible chez les enfants.

## Autres médicaments et Iclusig

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les médicaments suivants peuvent affecter Iclusig ou être affectés par ce dernier :

- **kétoconazole, itraconazole, voriconazole** : médicaments pour traiter les infections fongiques ;
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir** : médicaments pour traiter l'infection à VIH ;
- **clarithromycine, télithromycine, troléandomycine** : médicaments pour traiter les infections bactériennes ;
- **néfazodone** : médicament pour traiter la dépression ;
- **millepertuis**: plante médicinale pour traiter la dépression ;
- **carbamazépine** : médicament pour traiter l'épilepsie, les états euphorique/dépressif et certaines affections douloureuses ;
- **phénobarbital, phénytoïne** : médicaments pour traiter l'épilepsie ;
- **rifabutine, rifampicine** : médicaments pour traiter la tuberculose ou certaines autres infections ;
- **digoxine** : médicament pour traiter la faiblesse cardiaque ;
- **dabigatran** : médicament pour empêcher la formation de caillots sanguins ;
- **colchicine** : médicament pour traiter les attaques de goutte ;
- **pravastatine, rosuvastatine** : médicaments pour réduire les taux élevés de cholestérol ;
- **méthotrexate** : médicament pour traiter l'inflammation articulaire sévère (polyarthrite rhumatoïde), le cancer et une maladie cutanée appelée psoriasis ;
- **sulfasalazine** : médicament pour traiter les inflammations intestinales et les rhumatismes articulaires sévères.

### **Iclusig avec les aliments et les boissons**

Évitez les produits contenant du pamplemousse, tels que le jus de pamplemousse.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### **• Conseils en matière de contraception pour les hommes et les femmes**

**Les femmes** en âge de procréer traitées par Iclusig ne doivent pas tomber enceintes. Il est conseillé aux **hommes** traités par Iclusig de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée durant le traitement.

Utilisez Iclusig durant la grossesse **uniquement si votre médecin vous dit que cela est absolument nécessaire**, car il existe des risques éventuels pour l'enfant à naître.

#### **• Allaitement**

Arrêtez d'allaiter durant le traitement par Iclusig. On ne sait pas si Iclusig est excrété dans le lait maternel.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous devez être prudent(e) lorsque vous conduisez des véhicules ou utilisez des machines, les patients traités par Iclusig pouvant avoir des troubles de la vision, des étourdissements et se sentir somnolents et fatigués.

### **Iclusig contient du lactose**

Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance aux sucres contenus dans le lait (lactose), contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Iclusig**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Le traitement par Iclusig doit être prescrit par un médecin expérimenté en matière de traitement de la leucémie.

Iclusig est disponible sous la forme de :

- un comprimé pelliculé à 45 mg pour la dose recommandée.
- un comprimé pelliculé à 15 mg pour pouvoir ajuster la dose.

#### **La dose initiale recommandée est de :**

Un comprimé pelliculé à 45 mg une fois par jour.

**Il est possible que votre médecin diminue** votre dose ou vous demande **d'arrêter** temporairement de prendre Iclusig si :

- le nombre de certains globules blancs, appelés neutrophiles, est diminué ;
- le nombre de plaquettes sanguines est diminué ;
- un effet indésirable sévère n'affectant pas le sang se produit :
  - inflammation du pancréas ;
  - taux sanguins accrus des protéines sériques lipase ou amylase.
- vous présentez des problèmes cardiaques ou des problèmes vasculaires

La prise d'Iclusig peut recommencer à la même dose ou à une dose réduite, dès que l'effet indésirable s'est dissipé ou est contrôlé. Il est possible que votre médecin évalue votre réponse au traitement à intervalles réguliers.

### **Mode d'utilisation**

Avalez les comprimés entiers, avec un verre d'eau. Les comprimés peuvent être pris au moment ou en dehors des repas. N'écrasez pas ou ne dissolvez pas les comprimés.

Ne pas avaler la capsule de déshydratant située dans le flacon.

### **Durée d'utilisation**

Assurez-vous que vous prenez Iclusig tous les jours pendant aussi longtemps qu'il vous a été prescrit. Ce traitement est un traitement à long terme.

### **Si vous avez pris plus d'Iclusig que vous n'auriez dû**

Si cela se produit, informez-en immédiatement votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Iclusig**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez votre prochaine dose au moment habituel.

### **Si vous arrêtez de prendre Iclusig**

N'arrêtez pas de prendre Iclusig sans l'autorisation de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.

## **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les patients de plus de 65 ans sont plus susceptibles d'être affectés par des effets indésirables.

### **Demandez immédiatement un avis médical si vous souffrez d'un des effets indésirables graves suivants.**

Si les résultats d'examens sanguins sont anormaux, contactez immédiatement un médecin.

#### **Effets indésirables graves (fréquents : affectant 1 à 10 utilisateurs sur 100) :**

- inflammation du pancréas. Informez immédiatement votre médecin s'il se produit une inflammation du pancréas. Les symptômes se manifestent sous la forme d'une douleur intense dans l'estomac et le dos.
- fièvre, souvent accompagnée d'autres signes d'infection dus à une diminution du nombre de certains globules blancs
- crise cardiaque
- modifications des paramètres sanguins :
  - diminution du nombre de globules rouges (les symptômes incluent : faiblesse, étourdissements, fatigue)
  - diminution du nombre de plaquettes sanguines (les symptômes incluent : tendance accrue aux saignements ou aux bleus)

- diminution du nombre de certains globules blancs, appelés neutrophiles (les symptômes incluent : tendance accrue aux infections)
- augmentation du taux d'une protéine sérique appelée lipase
- un trouble du rythme cardiaque, anomalie du pouls
- insuffisance cardiaque (les symptômes incluent : faiblesse, fatigue, jambes gonflées)
- difficultés respiratoires
- diarrhée
- caillot sanguin dans une veine profonde, obstruction veineuse soudaine, caillot sanguin dans un vaisseau du poumon (les symptômes incluent : bouffées de chaleur, rougissement ou rougeur du visage, difficultés respiratoires)
- accident vasculaire cérébral (les symptômes incluent : difficultés à parler ou bouger, somnolence, migraine, sensations anormales)
- troubles de la circulation sanguine (les symptômes incluent : douleur dans les jambes ou les bras, froideur des extrémités des membres)
- tendance accrue aux saignements ou aux bleus

Les **autres** effets indésirables possibles pouvant survenir aux fréquences suivantes sont :

**Effets indésirables très fréquents** (affectant plus d'1 utilisateur sur 10) :

- infection des voies respiratoires hautes
- diminution de l'appétit
- insomnie
- maux de tête, étourdissements
- augmentation de la pression artérielle (hypertension)
- toux
- diarrhée, vomissement, constipation, nausée
- augmentation du taux sanguin de plusieurs enzymes du foie, appelées :
  - alanine aminotransférase
  - aspartate aminotransférase
- éruption cutanée transitoire, sécheresse cutanée
- douleur dans les os, les articulations, le dos, les bras ou les jambes, spasmes musculaires
- fatigue, accumulation de liquide dans les bras et/ou les jambes, fièvre, douleur

**Effets indésirables fréquents** (affectant 1 à 10 utilisateurs sur 100) :

- infection pulmonaire, infection du sang, inflammation des follicules pileux
- rétention de liquide
- déshydratation
- diminution des taux sanguins de calcium, de phosphate ou de potassium
- augmentation du taux de sucre ou d'acide urique dans le sang, taux sanguin de triglycérides (lipides) élevé
- perte de poids
- mini AVC, infarctus cérébral
- trouble nerveux dans les bras et/ou les jambes (qui cause souvent un engourdissement et des douleurs dans les mains et les pieds)
- léthargie, migraine
- augmentation ou réduction de la sensation ou du sens du toucher, sensations anormales telles que picotements, fourmillements et démangeaisons
- vue trouble, sécheresse oculaire
- gonflement des tissus de la paupière ou autour des yeux, causé par un excès de liquide
- sensation désagréable de pression, de plénitude, de serrement ou de douleur au milieu de la poitrine (angine de poitrine)
- palpitations
- douleur à la marche ou à l'effort dans une ou dans les deux jambes, disparaissant après quelques minutes de repos
- bouffées de chaleur, rougissement du visage
- liquide dans le thorax (peut entraîner des difficultés à respirer), saignement de nez, difficulté à produire des sons vocaux, hypertension dans les poumons

- augmentation du taux sanguin d'enzymes du foie et du pancréas :
  - amylase
  - phosphatase alcaline
  - gamma-glutamyltransférase
- brûlures d'estomac provoquées par le reflux des sucs gastriques, une inflammation dans la bouche, un gonflement de l'abdomen ou une gêne abdominale ou une indigestion, une sécheresse buccale
- augmentation du taux sanguin de bilirubine (substance de dégradation jaune du pigment sanguin)
- douleur dans les muscles, le squelette, le cou ou la poitrine
- éruption cutanée transitoire, démangeaisons, desquamation de la peau, rougeur, bleus, douleur cutanée, chute de cheveux
- gonflement des tissus du visage provoqué par un excès de liquide
- sueurs nocturnes, transpiration plus abondante
- douleur dans la poitrine sans rapport avec le cœur
- inaptitude à obtenir ou à prolonger une érection
- frissons, symptômes pseudo-grippaux

**Effets indésirables peu fréquents** (affectant 1 à 10 utilisateurs sur 1000) :

- troubles du métabolisme causés par les produits de dégradation des cellules cancéreuses mourantes
- rétrécissement des artères dans le cerveau
- obstruction des vaisseaux sanguins de l'œil
- troubles visuels
- problèmes cardiaques, problèmes des vaisseaux sanguins du muscle cardiaque, douleur dans la poitrine du côté gauche, dysfonctionnement de la cavité cardiaque gauche
- rétrécissement des vaisseaux sanguins, mauvaise circulation sanguine
- problèmes circulatoires dans la rate
- hémorragie dans l'estomac (les symptômes incluent : douleur à l'estomac, vomissements de sang)
- lésions hépatiques, jaunisse (les symptômes incluent : coloration jaune de la peau et des yeux)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Iclusig**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

À conserver dans le récipient d'origine à l'abri de la lumière.

Le flacon contient une capsule scellée en plastique, qui renferme un tamis moléculaire servant de déshydratant. Conserver la capsule dans le flacon. Ne pas avaler la capsule de déshydratant.

**6. Contenu de l'emballage et autres informations**

**Ce que contient Iclusig**

- Le principe actif est le ponatinib.  
Chaque comprimé pelliculé à 15 mg contient 15 mg de ponatinib (sous la forme de chlorhydrate de ponatinib).

Chaque comprimé pelliculé à 45 mg contient 45 mg de ponatinib (sous la forme de chlorhydrate de ponatinib).

- Les autres composants sont le lactose monohydraté, la cellulose microcristalline, le carboxyméthylamidon sodique, la silice (colloïdale anhydre), le stéarate de magnésium, le talc, le macrogol 4000, le poly(alcool vinylique) et le dioxyde de titane (E171).

### **Qu'est-ce qu'Iclusig et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés Iclusig sont blancs, ronds et arrondis sur la face supérieure et la face inférieure.

Iclusig 15 mg, comprimés pelliculés, ont un diamètre d'environ 6 mm et ils portent l'inscription « A5 » sur une face.

Iclusig 45 mg, comprimés pelliculés, ont un diamètre d'environ 9 mm et ils portent l'inscription « AP4 » sur une face.

Iclusig est disponible dans des flacons en matière plastique contenant chacun une capsule qui renferme un tamis moléculaire servant de déshydratant. Les flacons sont conditionnés dans une boîte en carton.

Les flacons d'Iclusig 15 mg contiennent 60 ou 180 comprimés pelliculés.

Les flacons d'Iclusig 45 mg contiennent 30 ou 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Royaume-Uni

### **Fabricant**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.