

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg laktosemonohydrat.

Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg laktosemonohydrat.

Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 120 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte

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

Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte

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

Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Iclusig er indisert til voksne pasienter med

- kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase, akselerert fase eller blastfase, som er resistente mot dasatinib eller nilotinib, som er intolerante overfor dasatinib eller nilotinib og der det ikke er klinisk hensiktsmessig med påfølgende behandling med imatinib, eller som har en T315I-mutasjon.

- Philadelphiakromosom-positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL), som er resistente mot dasatinib, som er intolerante overfor dasatinib og der det ikke er klinisk hensiktsmessig med påfølgende behandling med imatinib, eller som har en T315I-mutasjon.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør startes opp av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med leukemi. Hematologisk støtte som for eksempel trombocytttransfusjon og hematopoietiske vekstfaktorer kan brukes under behandling dersom klinisk indisert.

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

Dosering

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

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

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

Risikoen for arterielle okklusive hendelser vil trolig være doserelatert. En reduksjon av dosen med Iclusig til 15 mg bør vurderes for CP-KML-pasienter som har oppnådd uttalt cytogenetisk respons, ved å ta hensyn til følgende faktorer i en individuell pasientvurdering: kardiovaskulær risiko, bivirkninger av behandling med ponatinib, tid til respons, og BCR-ABL transkripsjonsnivåer (se pkt. 4.4 og 5.1). Hvis dosereduksjon blir gjennomført, anbefales nøye overvåking av responsen. Hos pasienter med tap av respons kan Iclusig-dosen trappes opp på nytt til en tidligere tolerert dose på 30 mg eller 45 mg oralt én gang daglig.

Håndtering av toksisitet

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

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

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

Myelosuppresjon

Dosemodifikasjoner ved nøytropeni ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) og trombocytopeni (trombocytter $< 50 \times 10^9/l$) som ikke er relatert til leukemi er oppsummert i tabell 1.

Tabell 1 Dosemodifikasjoner ved myelosuppresjon

ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /l eller trombocytter < 50 x 10 ⁹ /l	Første forekomst: Iclusig bør avbrytes og gjenopptas ved samme dose inntil ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og trombocytter ≥ 75 x 10⁹/l
	Gjentakelse på 45 mg: Iclusig bør avbrytes og gjenopptas ved dosen på 30 mg inntil ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og trombocytter ≥ 75 x 10⁹/l
	Gjentakelse på 30 mg: Iclusig bør avbrytes og gjenopptas ved dosen på 15 mg inntil ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og trombocytter ≥ 75 x 10⁹/l
*ANC = absolutt nøytrofilitall	

Arteriell okklusjon og venøs tromboembolisme

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

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

Pankreatitt

Anbefalte modifikasjoner ved pankreatiske bivirkninger er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2 Dosemodifikasjoner ved pankreatitt og forhøyet lipase/amylase

Grad 2 pankreatitt og/eller asymptomatisk forhøyet lipase/amylase	Iclusig bør fortsettes med samme dose
Kun Grad 3 eller 4 asymptomatisk forhøyet lipase/amylase (> 2,0 x IULN*)	Forekomst ved 45 mg: - Iclusig bør avbrytes og gjenopptas med dose på 30 mg etter bedring til ≤ Grad 1 (< 1,5 x IULN) Forekomst ved 30 mg: - Iclusig bør avbrytes og gjenopptas med dose på 15 mg etter bedring til ≤ Grad 1 (< 1,5 x IULN) Forekomst ved 15 mg: - Seponering av Iclusig bør vurderes
Grad 3 pankreatitt	Forekomst ved 45 mg: - Iclusig bør avbrytes og gjenopptas med dose på 30 mg etter bedring til < Grad 2 Forekomst ved 30 mg: - Iclusig bør avbrytes og gjenopptas med dose på 15 mg etter bedring til < Grad 2 Forekomst ved 15 mg: - Seponering av Iclusig bør vurderes
Grad 4 pankreatitt	Iclusig bør seponeres
*IULN = institusjonens øvre normalgrense	

Hepatisk toksisitet

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

Tabell 3 Anbefalt doseringsendring ved hepatisk toksisitet

Forhøyede levertransaminaser $> 3 \times \text{ULN}^*$ Vedvarende Grad 2 (lenger enn 7 dager) Grad 3 eller høyere	Forekomst ved 45 mg: - Iclusig bør avbrytes og hepatisk funksjon bør overvåkes - Iclusig bør gjenopptas med dose på 30 mg etter bedring til $\leq$ Grad 1 ($< 3 \times \text{ULN}$), eller bedring til tilstand før påbegynt behandling Forekomst ved 30 mg: - Iclusig bør avbrytes og gjenopptas med dose på 15 mg etter bedring til $\leq$ Grad 1, eller bedring til tilstand før påbegynt behandling Forekomst ved 15 mg: - Iclusig bør seponeres
Forhøyet ASAT eller ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ ved samtidig forhøyet bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ og alkalisk fosfatase $< 2 \times \text{ULN}$	Iclusig bør seponeres

*ULN = laboratoriets øvre normalgrense

Eldre pasienter

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Viktige bivirkninger

Myelosuppresjon

Iclusig er forbundet med alvorlig (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grad 3 eller 4) trombocytopeni, nøytropeni, og anemi. De fleste pasientene med grad 3 eller 4 redusert antall trombocytter, anemi eller nøytropeni utviklet dette i løpet av de 3 første månedene av behandling. Hyppigheten av disse bivirkningene er større hos pasienter med akselerert fase KML (AP-KML) eller blastfase KML (BP-KML)/Ph+ ALL enn i kronisk fase KML (CP-KML).

En fullstendig blodtelling skal utføres hver 2. uke de første 3 månedene og deretter månedlig eller når klinisk indisert. Myelosuppresjon var vanligvis reversibel og ble som oftest håndtert ved å seponere Iclusig midlertidig eller ved å redusere dosen (se pkt. 4.2).

Arteriell okklusjon

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

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

Bivirkningen arteriell okklusjon, inkludert alvorlige tilfeller, forekom i fase 2-studien PACE (se pkt. 4.8). Noen pasienter opplevde mer enn én type hendelse.

Median tid til starten av den første kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære arterielle okklusive hendelsen var henholdsvis 351, 611 og 605 dager.

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

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

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

Venøs tromboembolisme

Bivirkningen venøs tromboembolisme, inkludert alvorlige tilfeller, forekom i fase 2-studien PACE (se pkt. 4.8).

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

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

Hypertensjon

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

Ved betydelig forverring, labil eller behandlingsresistent hypertensjon, bør behandlingen avbrytes og undersøkelse av pasienten med tanke på renal arteriestenose bør vurderes.

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

Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med Iclusig må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

Kongestiv hjertesvikt

Fatal og alvorlig hjertesvikt eller venstre ventrikel-dysfunksjon forekom hos Iclusig-behandlede pasienter, inkludert hendelser knyttet til tidligere vaskulære okklusive hendelser. Pasientene bør overvåkes for tegn eller symptomer som tyder på hjertesvikt og de bør behandles som klinisk indisert, inkludert avbrudd av Iclusig. Seponering av ponatinib bør vurderes hos pasienter som utvikler alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Pankreatitt og serumlipase

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

Hepatotoksisitet

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

Hemoragi

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

Hepatitt B-reaktivering

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

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

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Tilfeller av posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Iclusig.

PRES er en nevrologisk forstyrrelse som kan presenteres med tegn og symptomer som spasmer, hodepine, økt årvåkenhet, endret mentalfunksjon, synstap og andre visuelle og nevrologiske forstyrrelser.

Hvis denne diagnosen stilles, avbryt behandlingen med Iclusig og gjenoppta behandlingen kun dersom hendelsen går over og hvis fordelene av fortsatt behandling oppveier risikoen for PRES.

Legemiddelinteraksjoner

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

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

QT-forlengelse

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

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkestoffer som kan øke serumkonsentrasjonen av ponatinib

CYP3A-hemmere

Ponatinib metaboliseres av CYP3A4.

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

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

Virkestoffer som kan redusere serumkonsentrasjonen av ponatinib

CYP3A-induktorer

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

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

Virkestoffer som ponatinib kan endre plasmakonsentrasjonen av

Transportsubstrater

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

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I fase 2-studien PACE var vanligste alvorlige bivirkninger > 2 % (behandlingsfremkallende frekvenser) pneumoni (7,3 %), pankreatitt (5,8 %), magesmerter (4,7 %), atrieflimmer (4,5 %), pyreksi (4,5 %), hjerteinfarkt (4,0 %), perifer arteriell okklusiv sykdom (3,8 %), anemi (3,8 %), angina pectoris (3,3 %), redusert antall trombocytter (3,1 %), febril nøytropeni (2,9 %), hypertensjon (2,9 %), kransarteriesykdom (2,7 %), kongestiv hjertesvikt (2,4 %), cerebrovaskulært uhell (2,4 %), sepsis (2,4 %), cellulitt (2,2 %), akutt nyreskade (2,0 %), urinveisinfeksjon (2,0 %) og økt lipase (2,0 %).

Alvorlige bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingsrelaterte frekvenser) forekom hos henholdsvis 10 %, 7 % og 9 % av Iclusig-behandlede

pasienter. Alvorlige venøse okklusive hendelser (behandlingsfremkallende frekvenser) forekom hos 5 % av pasientene.

Bivirkninger som arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingsfremkallende frekvenser) forekom hos henholdsvis 13 %, 9 % og 11 % av Iclusig-behandlede pasienter. Samlet sett har bivirkninger som arteriell okklusjon forekommet hos 25 % av Iclusig-behandlede pasienter i fase 2-studien PACE med minimum 64 måneders oppfølging, mens alvorlige bivirkninger forekom hos 20 % av pasientene. Noen pasienter har opplevd mer enn én type hendelse.

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

Etter en minimum oppfølging på 64 måneder, var hyppigheten av bivirkninger som førte til seponering 20 % hos CP-KML, 11 % hos AP-KML, 15 % hos BP-KML og 9 % hos Ph+ ALL.

I fase 2-studien OPTIC (se pkt. 5.1) med oppfølging med en median varighet på 31,1 måneder, har bivirkningen arteriell okklusjon samlet sett forekommet hos 10 % av Iclusig-behandlede pasienter (kohorten som fikk 45 mg) og alvorlige bivirkninger har forekommet hos 4,3 % av pasientene (kohorten som fikk 45 mg). Arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingsfremkallende frekvenser) forekom hos henholdsvis 4,3 %, 2,1 % og 3,2 % av Iclusig-behandlede pasienter (kohorten som fikk 45 mg). Av de 94 pasientene i kohorten som fikk 45 mg fikk 1 pasient venøs tromboembolisme.

Tabell over bivirkninger

Bivirkningsfrekvenser er basert på 449 KML- og Ph+ ALL-pasienter eksponert for ponatinib i fase 2-studien PACE. Se pkt. 5.1 for informasjon om hovedkarakteristika for deltagerne i studien. Bivirkninger som ble rapportert hos alle KML- og Ph+ ALL-pasienter er listet opp etter organklasser og frekvens i tabell 4. Frekvenskategoriene er svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene vist etter avtagende alvorlighetsgrad.

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

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

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

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
	Vanlige	muskel- og skjelettsmerter, nakkesmerter, muskel- og skjelettsmerter i brystet
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	tretthet (fatigue), asteni, perifert ødem, pyreksi, smerter
	Vanlige	frysninger, influensalignende sykdom, ikke-kardiale brystsmert, knute, ansiktsødem

* Spontane rapporter fra erfaring etter markedsføring

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

Vaskulær okklusjon (se pkt. 4.2 og 4.4)

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

I fase 2-studien PACE (se pkt. 5.1) med en minimum 64 måneders oppfølging, forekom arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingsfremkallende frekvenser) hos henholdsvis 13 %, 9 % og 11 % av Iclusig-behandlede pasienter. Samlet sett har arteriell okklusjon forekommet hos 25 % av Iclusig-behandlede pasienter fra fase 2-studien PACE, der alvorlige tilfeller forekom hos 20 % av pasientene. Noen pasienter opplevde mer enn én type hendelse. Median tid til starten av den første kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære arterielle okklusive hendelsen var henholdsvis 351, 611 og 605 dager i PACE-studien. Venøs tromboembolisme (behandlingsfremkallende frekvenser) forekom hos 6 % av pasientene.

I fase 2-studien OPTIC (se pkt. 5.1) med en median oppfølging på 31,1 måneder, forekom bivirkningene arteriell kardiovaskulær, cerebrovaskulær og perifer vaskulær okklusjon (behandlingsfremkallende frekvenser) hos henholdsvis 4,3 %, 2,1 % og 3,2 % av Iclusig-behandlede pasienter (kohorten som fikk 45 mg). Samlet sett har bivirkningen arteriell okklusjon forekommet hos 10 % av Iclusig-behandlede pasienter (kohorten som fikk 45 mg), der alvorlige tilfeller forekom hos 4,3 % av pasientene (kohorten som fikk 45 mg). Median tid til starten av den første kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære arterielle okklusive hendelsen var henholdsvis 295, 379 og 23 dager i OPTIC-studien. Av de 94 pasientene i OPTIC (kohorten som fikk 45 mg) fikk 1 pasient venøs tromboembolisme.

Myelosuppresjon

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

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

Hepatitt B-reaktivering

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

Alvorlige kutane bivirkninger

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

Tabell 5 Forekomst av klinisk relevante grad 3/4* laboratorieavvik hos ≥ 2 % av pasientene i alle sykdomsgrupper fra fase 2-studien (N = 449): minimum 64 måneders oppfølging for alle eksisterende pasienter

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EA05

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

Ponatinib fremkalte tumorsvinn og forlenget overlevelse hos mus med svulster som uttrykte nativ eller T315I-mutant BCR-ABL.

Ved doser på 30 mg eller høyere overskrider plasma steady state-konsentrasjoner av ponatinib vanligvis 21 ng/ml (40 nM). Ved doser på 15 mg eller høyere viste 32 av 34 pasienter (94 %) $\geq$ 50 % reduksjon av CRKL-fosorylering, en biomarkør for BCR-ABL-hemming, av mononukleære celler i perifert blod.

Ponatinib hemmer aktiviteten av andre klinisk relevante kinaser med IC_{50} -verdier under 20 nM og har demonstrert cellulær aktivitet mot RET, FLT3 og KIT og medlemmer av FGFR-, PDGFR- og VEGFR-familier av kinaser.

Klinisk effekt og sikkerhet

PACE-studien

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

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

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

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

Det primære effektendepunktet ved CP-KML var major cytogenetisk respons (MCyR), som inkluderte komplett og partiell cytogenetisk respons (CCyR og PCyR) innen 12 måneder. De sekundære effektendepunktene ved CP-KML var komplett hematologisk respons (CHR) og major molekylær respons (MMR).

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

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

449 pasienter var registrert i studien, og av disse ble 444 kvalifisert for analyse:

267 CP-KML-pasienter (R/I-kohort: n = 203, T315I-kohort: n = 64), 83 AP-KML-pasienter (R/I-kohort: n = 65, T315I-kohort: n = 18), 62 BP-KML (R/I-kohort: n = 38, T315I-kohort: n = 24), og 32 Ph+ ALL-pasienter (R/I-kohort: n = 10, T315I-kohort: n = 22). En tidligere MCyR eller bedre (MCyR, MMR eller CMR) for dasatinib eller nilotinib ble kun oppnådd hos 26 % av pasientene med CP-KML, og en tidligere MaHR eller bedre (MaHR, MCyR, MMR eller CMR) ble kun oppnådd hos henholdsvis 21 %, og 24 % av AP-KML- og BP-KML/Ph+ALL-pasientene. Demografiske karakteristika ved baseline er beskrevet i tabell 6 nedenfor.

Tabell 6 Demografi og sykdomskarakteristika for PACE-studien

Pasientens karakteristika ved registrering	Total sikkerhetspopulasjon n = 449
Alder	
Median, år (område)	59 (18 - 94)
Kjønn, n (%)	
Menn	238 (53 %)
Rase, n (%)	
Asiatisk	59 (13 %)
Svart/afroamerikaner	25 (6 %)
Hvit	352 (78 %)
Annet	13 (3 %)
ECOG funksjonsstatus, n (%)	
ECOG = 0 eller 1	414 (92 %)
Sykdomshistorikk	
Median tid fra diagnose til første dose, år (område)	6,09 (0,33 – 28,47)
Resistent mot tidligere TKI-terapi ^{a*} , n (%)	374 (88 %)
Tidligere TKI-terapi – antall regimer, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	262 (58 %)
BCR-ABL-mutasjon påvist ved registrering, n (%)^b	
Ingen	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
Komorbiditeter	
Hypertensjon	159 (35 %)
Diabetes	57 (13 %)
Hyperkolesterolemi	100 (22 %)
Sykehistorie med iskemisk hjertesykdom	67 (15 %)
^{a*} av 427 pasienter som rapporterte tidligere TKI-terapi med dasatinib eller nilotinib	
^b Hos pasientene som fikk påvist én eller flere BCR-ABL-kinasedomenemutasjoner ved registrering, ble 37 unike mutasjoner påvist.	

Totalt sett hadde 55 % av pasientene én eller flere BCR-ABL-kinasedomenemutasjoner ved registrering, der de hyppigste var: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) og F359V (4 %). Hos 67 % av CP-KML-pasienter i R/I-kohort, ble ingen mutasjoner påvist ved studiestart.

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

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

	Samlet (n = 267)	Resistente eller intolerante	
		R/I kohort (n = 203)	T315I kohort (n = 64)
Cytogenetisk respons			
Major(MCyR) ^a % (95 % KI)	55 % (49-62)	51 % (44-58)	70 % (58-81)
Komplett (CCyR) % (95 % KI)	46 % (40-52)	40 % (33-47)	66 % (53-77)
Major molekylær respons^b % (95 % KI)	40 % (35-47)	35 % (28-42)	58 % (45-70)
^a Primært endepunkt for CP-KML-kohortene var MCyR, som kombinerer både komplette (ingen påvisbare Ph+ celler) og partielle (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetiske responser. ^b Målt i perifert blod. Definert som et ≤ 0,1 % forhold mellom BCR-ABL- og ABL-transkripsjoner på den internasjonale skalaen (IS) (dvs. ≤ 0,1 % BCR-ABL ^{IS} , pasienter må ha b2a2/b3a2 (P210) transkripsjon), i perifert blod målt ved kvantitativ reverstranskriptase-polymerasekjedereaksjon (qRT PCR). Dato for database cut-off 6. februar 2017			

CP-KML-pasienter som hadde fått færre tidligere TKIs oppnådde høyere cytogenetiske, hematologiske og molekylære responser. Av CP-KML-pasienter som tidligere hadde vært behandlet med én, to, tre eller fire TKIs, oppnådde henholdsvis 75 % (12/16), 68 % (66/97), 44 % (63/142) og 58 % (7/12) en MCyR mens de fikk Iclusig. Median doseintensitet var 28 mg/dag eller 63 % av forventet dose på 45 mg.

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

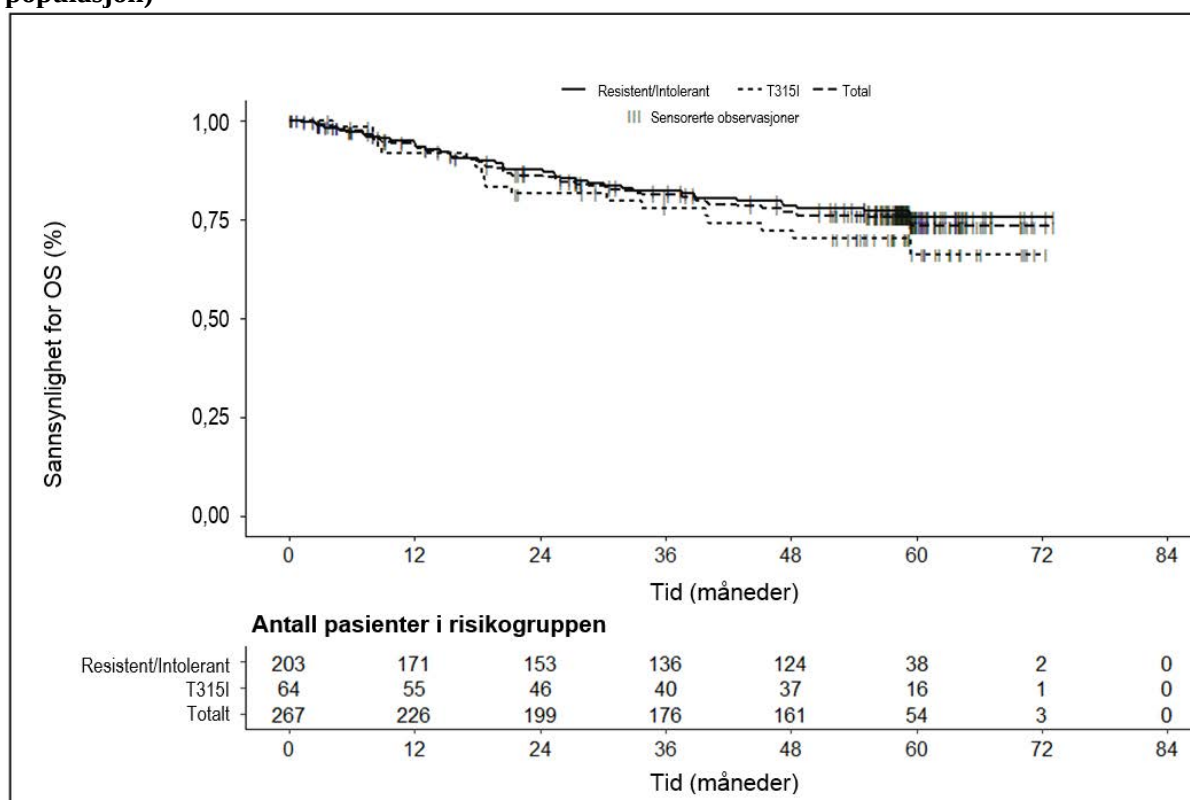
For hver BCR-ABL-mutasjon påvist hos mer enn én CP-KML-pasient ved registrering, ble en MCyR oppnådd etter behandling med Iclusig.

Hos CP-KML-pasienter som oppnådde MCyR, var median tid til MCyR 2,8 måneder (område: 1,6 til 11,3 måneder) og hos pasienter som oppnådde MMR, var median tid til MMR 5,5 måneder (område: 1,8 til 55,5 måneder). På tidspunktet for oppdatert rapportering med minimum oppfølging for alle eksisterende pasienter på 64 måneder, hadde median varighet for MCyR og MMR ennå ikke blitt nådd. Basert på Kaplan-Meier-estimer vil anslagsvis 82 % (95 % KI: [74 %-88 %]) av CP-KML-pasientene (median varighet av behandlingen: 32,2 måneder) som oppnådde en MCyR forventes å opprettholde denne responsen ved 48 måneder og 61 % (95 % KI: [51 %-70 %]) av CP-KML-pasientene som oppnådde en MMR opprettholde denne responsen etter 36 måneder. Sannsynligheten for at alle pasienter med CP-KML opprettholdt MCyR og MMR endret seg ikke ytterligere når analysen ble utvidet til 5 år.

Med en minimum oppfølging på 64 måneder, opplevde 3,4 % (9/267) av CP-KML-pasienter at sykdommen endret seg til AP-KML eller BP-KML.

For CP-KML-pasienter totalt (N = 267) samt for pasienter fra CP-KML R/I-kohort A (N = 203) og pasienter fra T315I/T315I-kohort B (N = 64) har median total overlevelse (OS) hittil ikke blitt nådd. For den totale CP-KML-sykdomsgruppen beregnes sannsynligheten for overlevelse ved 2, 3, 4 og 5 år til henholdsvis 86,0 %, 81,2 %, 76,9 % og 73,3 %, som vist i figur 1.

Figur 1 – Kaplan-Meier-estimer for total overlevelse i CP-KML-populasjonen (behandlet populasjon)



CP-KML-pasienter som oppnådde MCyR eller MMR-respons i løpet av det første året med behandling hadde statistisk signifikant forbedret progresjonsfri (PFS) og total overlevelse (OS) sammenlignet med de pasientene som ikke nådde behandlingsmilepælene. En MCyR ved 3-måneders-milepælen hadde sterk og statistisk signifikant korrelasjon med PFS og OS (henholdsvis $p < 0,0001$ og $p = 0,0006$). Statistisk signifikans ble oppnådd i korrelasjonen mellom PFS og OS med en MCyR ved 12-månedersmilepælen (henholdsvis $p = < 0,0001$ og $p = 0,0012$).

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

	Akselerert fase KML			Blastfase KML		
	Samlet (n = 83)	Resistente eller intolerante		Samlet (n = 62)	Resistente eller intolerante	
		R/I Kohort (n = 65)	T315I Kohort (n = 18)		R/I Kohort (n = 38)	T315I Kohort (n = 24)
Hematologisk responsfrekvens						
Major ^a (MaHR) % (95 % KI)	57 % (45-68)	57 % (44-69)	56 % (31-79)	31 % (20-44)	32 % (18-49)	29 % (13-51)
Komplett ^b (CHR) % (95 % KI)	51 % (39-62)	49 % (37-62)	56 % (31-79)	21 % (12-33)	24 % (11-40)	17 % (5-37)
Major cytogenetisk respons^c % (95 % KI)	39 % (28-50)	34 % (23-47)	56 % (31-79)	23 % (13-35)	18 % (8-34)	29 % (13-51)
^a Det primære endepunktet for AP-KML- og BP-KML/Ph+ ALL-kohorter var MaHR (major hematologisk respons), som kombinerer komplett hematologisk respons uten tegn på leukemi. ^b CHR: WBC ≤ institusjonens UNL, ANC ≥ 1000/mm ³ , trombocytter ≥ 100 000/mm ³ , ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, blaster i benmarg ≤ 5 %, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofiler < 5 % i perifert blod, ingen ekstramedullær involvering (inkludert ingen hepatomegali eller splenomegali). ^c MCyR kombinerer både komplette (ingen påvisbare Ph+ celler) og partielle (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetiske responser. Dato for database cut-off 6. februar 2017						

Median doseintensitet var 32 mg/dag hos AP-KML-pasienter.

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

	Samlet (n = 32)	Resistente eller intolerante	
		R/I Kohort (n = 10)	T315I Kohort (n = 22)
Hematologisk responsfrekvens			
Major ^a (MaHR) % (95 % KI)	41 % (24-59)	50 % (19-81)	36 % (17-59)
Komplett ^b (CHR) % (95 % KI)	34 % (19-53)	40 % (12-74)	32 % (14-55)
Major cytogenetisk respons^c % (95 % KI)	47 % (29-65)	60 % (26-88)	41 % (21-64)
^a Det primære endepunktet i AP-KML og BP-KML/Ph+ ALL-kohorter var MaHR (major hematologisk respons), som kombinerer komplett hematologisk respons uten tegn på leukemi. ^b CHR: WBC ≤ institusjonens UNL, ANC ≥ 1000/mm ³ , trombocytter ≥ 100 000/mm ³ , ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, blaster i benmarg ≤ 5 %, < 5 % myelocytter pluss metamyelocytter i perifert blod, basofiler < 5 % i perifert blod, ingen ekstramedullær involvering (inkludert ingen hepatomegali eller splenomegali). ^c MCyR kombinerer både komplette (ingen påvisbare Ph+ celler) og partielle (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetiske responser. Dato for database cut-off 6. februar 2017			

Median doseintensitet var 44 mg/dag hos pasienter med BP-KML / Ph+ ALL.

Median tid til MaHR hos pasienter med AP-KML, BP-KML, og Ph+ ALL var henholdsvis 0,7 måneder (område: 0,4 til 5,8 måneder), 1,0 måneder (område: 0,4 til 3,7 måneder) og 0,7 måneder (område: 0,4 til 5,5 måneder). På tidspunktet for oppdatert rapportering med minimum oppfølging for alle blivende pasienter på 64 måneder, ble median varighet av MaHR for pasienter med AP-KML (median varighet av behandlingen: 19,4 måneder), BP-KML (median varighet av behandlingen: 2,9 måneder) og Ph+ ALL (median varighet av behandlingen: 2,7 måneder) estimert til henholdsvis 12,9 måneder (område: 1,2 til 68,4 måneder), 6,0 måneder (område: 1,8 til 59,6 måneder) og 3,2 måneder (område: 1,8 til 12,8 måneder).

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

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

Dosereduksjon hos CP-KML-pasienter

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

Med en minimum oppfølging på 48 måneder og ca. 2 år etter anbefaling av potensiell dosereduksjon var det 110 CP-KML-pasienter igjen. Det ble rapportert at de fleste av disse (82/110 pasienter; 75 %) fikk 15 mg ved siste dose, mens 24/110 pasienter (22 %) fikk 30 mg, og 4/110 (4 %) fikk 45 mg. Ved avslutningen av studien (minimum oppfølging på 64 måneder, og mer enn 3 år etter anbefalingen om potensiell dosereduksjon), var 99 CP-KML-pasienter fremdeles med, og 77 (78 %) av disse pasientene mottok 15 mg som sin siste dose i studien.

Sikkerhet

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

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

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

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

Median tid til starten av den første kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære arterielle okklusive hendelsen var henholdsvis 351, 611 og 605 dager. Etter justering for eksponering var

forekomsten av den første arterielle okklusive hendelsen størst i de to første årene av oppfølgingen og ble deretter mindre med redusert daglig doseintensitet (etter anbefalt potensiell dosereduksjon). Andre faktorer enn dose kan også bidra til denne risikoen for arteriell okklusjon.

Effekt

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

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

Tabell 11 Vedlikehold av responsen hos CP-KML-pasienter som oppnådde MCyR eller MMR ved 45 mg dose (data per 6. februar 2017)

	Oppnådde MCyR ved 45 mg (n = 86)		Oppnådde MMR ved 45 mg (n = 63)	
	Antall pasienter	Vedlikeholdt MCyR	Antall pasienter	Vedlikeholdt MMR
Ingen dosereduksjon	19	13 (68 %)	18	11 (61 %)
Dosereduksjon kun til 30 mg	15	13 (87 %)	5	3 (60 %)
≥ 3 måneder reduksjon ved 30 mg	12	10 (83 %)	3	2 (67 %)
≥ 6 måneder reduksjon ved 30 mg	11	9 (82 %)	3	2 (67 %)
≥ 12 måneder reduksjon ved 30 mg	8	7 (88 %)	3	2 (67 %)
≥ 18 måneder reduksjon ved 30 mg	7	6 (86 %)	2	2 (100 %)
≥ 24 måneder reduksjon ved 30 mg	6	6 (100 %)	2	2 (100 %)
≥ 36 måneder reduksjon ved 30 mg	1	1 (100 %)	--	--
Enhver dosereduksjon til 15 mg	52	51 (98 %)	40	36 (90 %)
≥ 3 måneder reduksjon ved 15 mg	49	49 (100 %)	39	36 (92 %)
≥ 6 måneder reduksjon ved 15 mg	47	47 (100 %)	37	35 (95 %)
≥ 12 måneder reduksjon ved 15 mg	44	44 (100 %)	34	33 (97 %)
≥ 18 måneder reduksjon ved 15 mg	38	38 (100 %)	29	29 (100 %)
≥ 24 måneder reduksjon ved 15 mg	32	32 (100 %)	23	23 (100 %)
≥ 36 måneder reduksjon ved 15 mg	8	8 (100 %)	4	4 (100 %)

Den anti-leukemiske aktiviteten til Iclusig ble også undersøkt i en fase 1 doseopptrappingsstudie som omfattet 65 pasienter med KML og Ph+ ALL; studien er fullført. Av 43 CP-KML-pasienter oppnådde 31 CP-KML-pasienter en MCyR med en median varighet på 55,5 måneder ved oppfølging (område: 1,7 til 91,4 måneder). På tidspunktet for rapportering var 25 CP-KML-pasienter i MCyR (median varighet for MCyR hadde ikke blitt nådd).

OPTIC – åpen, randomisert fase 2-studie

Sikkerhet og effekt for Iclusig ble evaluert i fase 2-studien OPTIC som var en studie med doseoptimalisering. Kvalifiserte pasienter hadde CP-KML, og der sykdom var ansett som resistent overfor minst 2 tidligere kinasehemmere, eller som har T315I-mutasjonen. Resistens i CP-KML under tidligere behandling med kinasehemmere ble definert som at det ikke ble oppnådd verken en komplett hematologisk respons (innen 3 måneder), en mindre cytogenetisk respons (innen 6 måneder) eller en major cytogenetisk respons (innen 12 måneder), eller utvikling av en ny

BCR-ABL1-kinasedomenemutasjon eller ny klonal evolusjon. Pasienter måtte ha > 1 % BCR-ABL1^{IS} (via sanntids polymerasekjedereaksjon) ved studiestart. Pasienter mottok én av tre mulige startdoser: 45 mg oralt én gang daglig, 30 mg oralt én gang daglig eller 15 mg oralt én gang daglig. Pasienter som fikk en startdose på 45 mg eller 30 mg hadde en obligatorisk dosereduksjon til 15 mg én gang daglig når de oppnådde ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}. Det primære effektendepunktet var molekylær respons basert på oppnåelse av ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} innen 12 måneder. Alle pasientene nådde 12-måneders oppfølging (primært endepunkt) innen cut-off for primær databaseanalyse. Median varighet for oppfølgingen for kohorten som fikk 45 mg (n = 94) var 31,1 måneder (95 % KI: 24,1, 36,0). Kun effektresultatene for den anbefalte startdosen på 45 mg er beskrevet nedenfor. Totalt 282 pasienter fikk Iclusig: 94 fikk en startdose på 45 mg, 94 fikk en startdose på 30 mg og 94 fikk en startdose på 15 mg. Demografiske karakteristika ved baseline er beskrevet i tabell 12 for pasienter som fikk en startdose på 45 mg.

Tabell 12 Demografi og sykdomskarakteristika for OPTIC-studien

<u>Pasientens karakteristika ved registrering</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (n = 94)
Alder	
Median år (område)	46 (19 til 81)
Kjønn, n (%)	
Mann	50 (53 %)
Rase, n (%)	
Hvit	73 (78 %)
Asiatisk	16 (17 %)
Annet/Ukjent	4 (4 %)
Svart eller afroamerikaner	1 (1 %)
ECOG funksjonsstatus, n (%)	
ECOG 0 eller 1	93 (99 %)
Sykdomshistorikk	
Median tid fra diagnose til første dose, år (område)	5,5 (1 til 21)
Resistent overfor tidligere kinasehemmere, n (%)	92 (98 %)
Forekomst av én eller flere BCR-ABL kinasedomenemutasjoner, n (%)	41 (44 %)
Antall tidligere kinasehemmere, n (%)	
1	1 (1 %)
2	43 (46 %)
≥ 3	50 (53 %)
T315I-mutasjon ved baseline	25 (27 %)
Komorbiditeter	
Hypertensjon	29 (31 %)
Diabetes	5 (5 %)
Hyperkolesterolemi	3 (3 %)
Sykehistorie med iskemisk hjertesykdom	3 (3 %)

Effektresultater er oppsummert i tabell 13.

Det primære endepunktet ble oppnådd hos pasienter som fikk en startdose på 45 mg.

Samlet sett hadde 44 % av pasientene én eller flere BCR-ABL-kinasedomenemutasjoner ved studiestart, der den hyppigste var T315I (27 %). Undergruppeanalysen basert på T315I-mutasjonsstatus viste lignende ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-rater etter 2 måneder hos pasienter med og uten T315I (se tabell 13 nedenfor). Det ble ikke påvist noen mutasjoner ved studiestart for 54 % av pasientene som fikk en startdose på 45 mg.

Med en minimum oppfølging på 2 år hos pasienter med CP-KML var pasientandelen som opplevde at sykdommen transformerte til enten AP-KML eller BP-KML henholdsvis 10,6 % og 3,2 %.

Tabell 13 Effektresultater hos pasienter med CP-KML som fikk Iclusig med startdose 45 mg i fase 2-studien OPTIC

	Iclusig 45 mg → 15 mg (n = 93)^(a)
Molekylær respons ved 12 måneder^(b)	
Samlet ≤ 1 % BCR-ABL1 ^{IS} -rate % (n/N) (98,3 % KI) ^(c)	44 % (41/93) (32 %, 57 %)
Pasienter med T315I-mutasjon % (n/N) (95 % KI)	44 % (11/25) (24 %, 65 %)
Pasienter uten T315I-mutasjon % (n/N) (95 % KI)	44 % (29/66) ^(d) (32 %, 57 %)
Cytogenetisk respons ved 12 måneder	
Major (MCyR) ^(e) % (n/N) (95 % KI)	48 % (44/91) ^(f) (38 %, 59 %)
Pasienter med T315I-mutasjon % (n/N) (95 % KI)	52 % (13/25) (31 %, 72 %)
Pasienter uten T315I-mutasjon % (n/N) (95 % KI)	46 % (30/65) ^(g) (34 %, 59 %)

^(a) ITT-populasjon (n = 93) definert som pasienter som hadde b2a2/b3a2 BCR ABL1-transkripter.

^(b) Det primære endepunktet var ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-rate ved 12 måneder. Definert som en ≤ 1 % ratio av BCR ABL-transkripter i forhold til ABL-transkripter på den internasjonale skalaen (IS) (dvs., ≤ 1 % BCR-ABL^{IS}; pasienter må ha transkriptet b2a2/b3a2 (p210)), i perifert blod målt ved kvantitativ revers transkriptase-polymerasekjedereaksjon (qRT-PCR).

^(c) 98,3 % KI utregnes ved hjelp av en binominaltest (Clopper-Pearson).

^(d) Av de 93 pasientene, var det to som ikke hadde en mutasjonsevaluering ved baseline og disse ble utelatt fra respons via mutasjonsanalyse.

^(e) Det sekundære endepunktet var MCyR ved 12 måneder som kombinerer både komplette (ingen påvisbare Ph⁺-celler) og partielle (1 % til 35 % Ph⁺-celler i minst 20 metafaser) cytogenetiske responser.

^(f) Analysen er basert på ITT cytogenetisk populasjon (n = 91) definert som pasienter som hadde en cytogenetisk evaluering ved baseline med minst 20 undersøkte metafaser. Én pasient hadde en komplett cytogenetisk respons ved baseline og ble utelatt fra analysen.

^(g) Av de 91 pasientene var det én pasient som ikke hadde en mutasjonsevaluering ved baseline og denne ble utelatt fra respons via mutasjonsanalyse.

De sekundære endepunktene inkluderte komplett cytogenetisk respons (CCyR) ved 12 måneder, major molekylær respons (MMR) ved 12 og 24 måneder, komplett hematologisk respons ved 3 måneder, tid til respons, varighet av respons, opprettholdelse av respons, progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS). I tillegg inkluderte ytterligere evalueringer rater for molekylær respons ved hvert pasientbesøk med 3-måneders intervaller i 36 måneder basert på oppnåelse av ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}.

- Ved 12 måneder oppnådde 34 % (31/91) og 17 % (16/93) av pasientene henholdsvis CCyR og MMR. Ved 24 måneder oppnådde 24 % (18/75) av pasientene MMR. Median varighet av MMR hadde ennå ikke blitt nådd.
- Median varighet av ponatinib-behandlingen var 21 måneder.
- Av de 45 pasientene som fikk en dosereduksjon etter å ha oppnådd ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}, opprettholdt 28 pasienter (62 %) responsen med den reduserte dosen i minst 90 dager. Av de 28 pasientene opprettholdt 18 pasienter (64 %) responsen i minst ett år. Median varighet av responsen (MR2) ble ikke nådd. Sannsynlighet for opprettholdelse av MR2 ved 12 måneder og 24 måneder var henholdsvis 79,13 % og 73,17 %.
- Molekylære responsrater (målt ved oppnåelse av ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}) ved 12 måneder var lavere blant pasienter som hadde fått behandling med ≤ 2 tidligere TKI-behandlinger sammenlignet med pasienter som hadde fått ≥ 3 tidligere TKI-behandlinger (henholdsvis 40 % vs. 48 %).

Hjertets elektrofysiologi

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

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

Eliminasjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

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

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

Vesentlige faktorer som påvirker farmakokinetikken til ponatinib

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettens kjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Natriumstivelsesglykolat
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Talkum
Makrogol 4000
Poly(vinylalkohol)
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte

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

Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte

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

Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte
EU/1/13/839/001
EU/1/13/839/002
EU/1/13/839/005

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

Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte
EU/1/13/839/003
EU/1/13/839/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. juli 2013
Dato for siste fornyelse: 8. februar 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

• Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

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

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bestemme den optimale startdosen av Iclusig og vise at Iclusig er sikker og effektiv ved dosereduksjoner etter å ha oppnådd MCyR hos pasienter med CP-KML, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og presentere resultater fra en dose-respons-studie.	Mars 2025

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR BOKS**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iclusig 15 mg tabletter, filmdrasjerte
ponatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

30 tabletter
60 tabletter
180 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ytterkartong:
Ikke svelg tørkemiddelet som finnes i boksen.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytterkartong:
Iclusig 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR BOKS**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iclusig 30 mg tabletter, filmdrasjerte
ponatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ytterkartong:

Ikke svelg tørkemiddelet som finnes i boksen.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL.**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTLVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytterkartong:
Iclusig 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG OG ETIKETT FOR BOKS**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iclusig 45 mg tabletter, filmdrasjerte
ponatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

30 tabletter
90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ytterkartong:
Ikke svelg tørkemiddelet som finnes i boksen.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFISERING FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytterkartong:
Iclusig 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Iclusig er og hva det brukes mot

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Iclusig

Bruk ikke Iclusig

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Iclusig dersom du:

- har en leversykdom eller bukspyttkjertelsykdom eller nedsatt nyrefunksjon. Legen din vil kanskje ønske å ta ekstra forholdsregler
- tidligere har misbrukt alkohol
- har hatt hjerteinfarkt eller hjerneslag
- har hatt blodpropp i blodårene

- har hatt nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene i én eller begge nyrer)
- har hjerteproblemer, inkludert hjertesvikt, uregelmessige hjerteslag og QT-forlengelse
- har høyt blodtrykk
- har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse i blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen
- har hatt problemer med blødninger
- har, eller noen gang har hatt en hepatitt B-infeksjon (leverbetennelse som skyldes smitte med hepatitt B-viruset). Dette er fordi Iclusig kan føre til at hepatitt B blir aktiv igjen, noe som i enkelte tilfeller kan være livstruende. Før behandling startes, vil pasienter bli undersøkt nøye av lege med tanke på tegn på slik infeksjon.

Legen din vil utføre:

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

En hjerneforstyrrelse kalt posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ponatinib. Symptomer kan inkludere plutselig alvorlig hodepine, forvirring, spasmer og synsdringer. Si ifra til legen din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene under behandlingen med ponatinib, da tilstanden kan være alvorlig.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Iclusig

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

Følgende legemidler kan påvirke eller bli påvirket av Iclusig:

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

Inntak av Iclusig sammen med mat og drikke

Unngå produkter med grapefrukt, som for eksempel grapefruktjuice.

Graviditet og amming

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

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

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

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

- **Amming**

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Iclusig inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Iclusig

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

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

Iclusig er tilgjengelig som:

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

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

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

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

Bruken av Iclusig kan gjenopptas med den samme eller en lavere dose etter at hendelsen har opphørt eller er under kontroll. Legen kan vurdere din respons på behandlingen med jevne mellomrom.

Bruksanvisning

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

Ikke svelg tørkemiddelet som finnes i boksen.

Behandlingens varighet

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

Dersom du tar for mye av Iclusig

Snakk med legen din umiddelbart dersom dette skjer.

Dersom du har glemt å ta Iclusig

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

Dersom du avbryter behandling med Iclusig

Ikke slutt å ta Iclusig uten legens tillatelse.

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

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

Alvorlige bivirkninger (vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):

- lungeinfeksjon (kan forårsake pustevansker)
- betennelse i bukspyttkjertelen. Informer legen din umiddelbart dersom det oppstår betennelse i bukspyttkjertelen. Symptomer er kraftige smerter i mage og rygg.
- feber, ofte med andre tegn på infeksjon på grunn av redusert antall hvite blodceller
- hjerteinfarkt (symptomene omfatter: plutselig økt hjerterytme/hjertebank, brystmerter, kortpustethet)
- endringer i blodnivå:
 - redusert antall røde blodceller (symptomer inkluderer: svakhet, svimmelhet, tretthet (fatigue))
 - redusert antall blodplater (symptomer inkluderer: økt tendens til å blø eller få blåmerker)
 - redusert antall hvite blodceller kalt nøytrofiler (symptomer inkluderer: økt tendens til infeksjon)
 - økt nivå av serumproteinene kjent som lipase
- en hjerterytmeforstyrrelse, unormal puls
- hjertesvikt (symptomer inkluderer: svakhet, tretthet (fatigue), hovne ben)
- ubehagelig trykk, metthetsfølelse, klemming eller smerter i midten av brystet (angina pectoris) og brystmerter som ikke er relatert til hjertet
- høyt blodtrykk
- innsnevring av arteriene i hjernen
- problemer med blodkarene i hjertemuskelen

- blodinfeksjon
- hovne eller røde hudområder som føles varme og ømme (cellulitt)
- dehydrering
- pustevansker
- væske i brystkassen (kan forårsake pustevansker)
- diaré
- blodpropp i en dyp vene, plutselig veneobstruksjon, blodpropp i en blodåre i lungene (symptomer inkluderer: hetetokter, rødme, rødhet i ansiktet, pustevansker)
- slag (symptomer inkluderer: vanskeligheter med å snakke eller bevege seg, søvnighet, migrene, unormale fornemmelser)
- problemer med blodsirkulasjonen (symptomer inkluderer: smerter i bena eller armene, kaldhet i hender og føtter)
- blodpropp i hovedarteriene som fører blodet til hodet eller halsen (halsarterien)
- forstoppelse
- redusert natrium i blodet
- økt tendens til å blø eller få blåmerker

Andre mulige bivirkninger som kan oppstå med følgende hyppigheter er:

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

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

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):

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

- mageblødning (symptomer omfatter: magesmerte, blodig oppkast)
- økt nivå av bilirubin i blodet – det gule nedbrytningsproduktet av blodpigment (symptomer omfatter: mørkegul urin)
- smerter i skjelettsystemet eller nakke
- hudutslett, avskalling av huden, unormale hudfortykninger, rødhet, blåmerker, smerter i huden, endringer i hudfarge, hårtap
- hevelse i ansiktsvev forårsaket av overflødig væske
- nattesvette, økt svetting
- manglende evne til å få eller opprettholde en ereksjon
- frysninger, influensalignende sykdom

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere):

- stoffskifteforstyrrelser forårsaket av nedbrytningsproduktet fra kreftceller som dør
- blødning i hjernen
- obstruksjon av blodkarene i øyet
- hjerteproblemer, brystsmerter på venstre side, dysfunksjon av venstre hjertekammer
- innsnevring av blodårer, dårlig blodsirkulasjon, plutselig blodtrykksøkning
- nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene i én eller begge nyrer)
- sirkulasjonsproblemer i milten
- leverskade, gulsott (symptomer inkluderer: gulhet i huden og det hvite i øynene)
- hodepine, forvirring, spasmer og synstap, som kan være symptomer på en hjerneforstyrrelse kalt posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES).

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere):

- smertefulle, røde klumper, smerter i huden, rødhet i huden (betennelse i fettvev under huden)

Ikke kjent (forekommer hos et ukjent antall brukere):

- en tidligere gjennomgått hepatitt B-infeksjon (leverinfeksjon) kan aktiveres på nytt (tilbakefall)
- plagsomt utslett med blemmer eller hudavskalling som er spredt ut over kroppen og som opptrer sammen med tretthet. Informer legen din umiddelbart dersom du opplever disse symptomene.
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner).

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Iclusig

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på boksen og på esken etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Iclusig

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

Hvordan Iclusig ser ut og innholdet i pakningen

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

Iclusig er tilgjengelig i plastbokser, som hver inneholder en beholder med tørkemiddel av molekyllarsil. Boksene er pakket i en pappeske.
Bokser med Iclusig 15 mg inneholder enten 30, 60 eller 180 filmdrasjerte tabletter.
Bokser med Iclusig 30 mg inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.
Bokser med Iclusig 45 mg inneholder enten 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

Tilvirkere

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

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

Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).