

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iclusig 15 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg ponatinib (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte, dubbelbolle, ronde filmomhulde tablet van ongeveer 6 mm in doorsnede met "A5" op één zijde gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Iclusig is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met

- chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase, acceleratiefase of blastaire fase, die resistent zijn voor dasatinib of nilotinib; die intolerant zijn voor dasatinib of nilotinib en voor wie een vervolgbehandeling met imatinib klinisch niet aangewezen is; of die de T315I-mutatie hebben;
- Philadelphiachromosoom-positieve acute lymfoblastische leukemie (Ph+ ALL) die resistent zijn voor dasatinib; die intolerant zijn voor dasatinib en voor wie een vervolgbehandeling met imatinib klinisch niet aangewezen is; of die de T315I-mutatie hebben.

Zie rubrieken 4.2 Beoordeling van cardiovasculaire status vóór het begin van de therapie en 4.4 Situaties waarbij een alternatieve behandeling kan worden overwogen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie dient te worden gestart door een arts met ervaring in de diagnostiek en behandeling van patiënten met leukemie. Tijdens de behandeling kan hematologische ondersteuning zoals bloedplaatjestransfusie en hematopoëtische groeifactoren worden gegeven, indien klinisch aangewezen.

Alvorens de behandeling met ponatinib te starten moet de cardiovasculaire status van de patiënt worden beoordeeld, met inbegrip van voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek, en moeten cardiovasculaire risicofactoren actief worden behandeld. Tijdens de behandeling met ponatinib moet voortdurend de cardiovasculaire status worden gecontroleerd, en de medische en ondersteunende therapie voor aandoeningen die bijdragen tot een cardiovasculair risico moet worden geoptimaliseerd.

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosering is 45 mg ponatinib eenmaal daags. Voor de standaarddosering van 45 mg eenmaal daags is een 45 mg filmomhulde tablet verkrijgbaar. De behandeling dient te worden voortgezet zo lang de patiënt geen aanwijzingen voor ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit vertoont.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op respons volgens de standaard klinische richtlijnen.

Er moet overwogen worden om ponatinib stop te zetten indien geen complete hematologische respons is opgetreden na 3 maanden (90 dagen).

Het risico op voorvallen van vasculaire occlusie houdt waarschijnlijk verband met de dosis. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor het doen van formele aanbevelingen over dosisverlaging (wanneer er geen bijwerking is) bij patiënten met CML in de chronische fase (CP) die een uitgebreide cytogenetische respons (MCyR) hebben bereikt. Indien een dosisverlaging wordt overwogen, moet rekening worden gehouden met de volgende factoren bij de individuele afweging van de voordelen en de risico's: cardiovasculair risico, bijwerkingen van therapie met ponatinib, tijd tot cytogenetische respons en BCR-ABL-transcriptniveaus (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Indien de dosis wordt verlaagd, wordt aanbevolen de respons nauwlettend te controleren.

Behandeling van toxiciteiten:

Dosisaanpassingen of een onderbreking van de behandeling dienen te worden overwogen voor de behandeling van hematologische en niet-hematologische toxiciteiten. In het geval van ernstige bijwerkingen, dient de behandeling te worden gestopt.

Voor patiënten bij wie de bijwerking is verdwenen of in ernst afgenomen, kan Iclusig worden hervat en kan, indien klinisch aangewezen, overwogen worden de dosis opnieuw te verhogen tot de dagelijkse dosis die werd gebruikt vóór het optreden van de bijwerking.

Voor een dosering van 30 mg of 15 mg eenmaal daags zijn 15 mg filmomhulde tabletten verkrijgbaar.

Myelosuppressie

Dosisaanpassingen voor neutropenie ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) en trombocytopenie (bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$) die geen verband houden met leukemie, staan weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1 Dosisaanpassingen voor myelosuppressie

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ of bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$	Eerste optreden: <ul style="list-style-type: none">• Stop Iclusig en hervat de oorspronkelijke dosis van 45 mg na herstel tot $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$
	Tweede optreden: <ul style="list-style-type: none">• Stop Iclusig en hervat met 30 mg na herstel tot $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$
	Derde optreden: <ul style="list-style-type: none">• Stop Iclusig en hervat met 15 mg na herstel tot $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$
*ANC = absoluut aantal neutrofielen	

Vasculaire occlusie

Bij een patiënt die vermoedelijk een arterieel of veneus occlusief voorval ontwikkelt, moet de behandeling met Iclusig onmiddellijk worden onderbroken. Het besluit om de Iclusig-therapie te herstarten (zie rubrieken 4.4 en 4.8), nadat het voorval is opgelost, moet worden genomen op geleide van een afweging van de voordelen en de risico's.

Hypertensie kan bijdragen aan het risico op arteriële trombotische voorvallen. De behandeling met Iclusig moet tijdelijk worden onderbroken als de hypertensie niet medisch onder controle wordt gehouden.

Pancreatitis

Aanbevolen aanpassingen voor bijwerkingen met betrekking tot de alvleesklier staan in Tabel 2.

Tabel 2 Dosisaanpassingen voor pancreatitis en verhoogde lipase/amylaseactiviteit

Pancreatitis graad 2 en/of asymptomatische verhoging van lipase/amylaseactiviteit	Iclusig voortzetten met dezelfde dosis
Graad 3 of 4 asymptomatische verhoging van lipase/amylaseactiviteit (> 2,0 x IULN*) alleen	Optreden bij 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Stop Iclusig en hervat met 30 mg na herstel tot ≤ graad 1 (< 1,5 x IULN) Recidief bij 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Stop Iclusig en hervat met 15 mg na herstel tot ≤ graad 1 (< 1,5 x IULN) Recidief bij 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Overweeg het gebruik van Iclusig te stoppen
Pancreatitis graad 3	Optreden bij 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Stop Iclusig en hervat met 30 mg na herstel tot < graad 2 Recidief bij 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Stop Iclusig en hervat met 15 mg na herstel tot < graad 2 Recidief bij 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Overweeg het gebruik van Iclusig te stoppen
Pancreatitis graad 4	Stop het gebruik van Iclusig
*IULN = ‘institution upper limit of normal’ (institutionele bovengrens van normaal)	

Ouderen

Van de 449 patiënten in het klinische onderzoek naar Iclusig waren er 155 (35%) ≥ 65 jaar oud. In vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar hebben oudere patiënten een hogere kans op bijwerkingen.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met een leverfunctiestoornis kunnen de aanbevolen startdosis krijgen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Iclusig wordt toegediend aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Uitscheiding via de nieren is geen belangrijke eliminatieweg voor ponatinib. Iclusig is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornis. Patiënten met een geschatte creatinineklaring van ≥ 50 ml/min zouden zonder dosisaanpassing veilig Iclusig moeten kunnen krijgen. Voorzorg wordt aanbevolen bij het toedienen van Iclusig aan patiënten met een geschatte creatinineklaring van < 50 ml/min of terminale nierziekte.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Iclusig bij patiënten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De tabletten dienen in hun geheel te worden ingeslikt. Patiënten mogen de tabletten niet vergruizen of oplossen. Iclusig kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Patiënten moeten worden geadviseerd het busje met droogmiddel in de fles niet in te slikken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Belangrijke bijwerkingen

Myelosuppressie

Iclusig wordt in verband gebracht met ernstige (graad 3 of 4 volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute) trombocytopenie, neutropenie en anemie. De frequentie van deze bijwerkingen is hoger bij patiënten met CML in de acceleratiefase (AP-CML) of CML in de blastaire fase (BP-CML)/Ph+ ALL dan met CML in de chronische fase (CP-CML). In de eerste 3 maanden dient om de 2 weken een volledig bloedbeeld te worden bepaald en daarna maandelijks of zoals klinisch aangewezen. Myelosuppressie was in het algemeen reversibel en werd doorgaans behandeld door tijdelijk te stoppen met Iclusig of de dosis te verlagen (zie rubriek 4.2).

Vasculaire occlusie

Arteriële en veneuze trombose en occlusies, met inbegrip van fataal myocardinfarct, beroerte, stenose van grote arteriële vaten van de hersenen, ernstig perifere vaatlijden, en de noodzaak van spoedprocedures van revascularisatie, zijn bij met Iclusig behandelde patiënten opgetreden. Patiënten met en zonder cardiovasculaire risicofactoren, onder wie patiënten van 50 jaar of jonger, ondervonden deze voorvallen. Bijwerkingen met betrekking tot vasculaire occlusie waren frequenter naarmate de leeftijd hoger was en bij patiënten met een geschiedenis van ischemie, hypertensie, diabetes of hyperlipidemie.

Het risico op voorvallen van vasculaire occlusie houdt waarschijnlijk verband met de dosis (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

In het fase 2-onderzoek kwamen bijwerkingen van arteriële en veneuze occlusie voor bij 23% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Sommige patiënten hadden meer dan 1 type voorval. Bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie kwamen voor bij respectievelijk 9,6%, 7,3% en 6,9% van de met Iclusig behandelde patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Reacties van veneuze occlusie kwamen voor bij 5,0% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties).

In het fase 2-onderzoek kwamen ernstige bijwerkingen van arteriële en veneuze occlusie voor bij 18% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Ernstige bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie kwamen voor bij respectievelijk 6,7%, 5,6% en 5,1% van de met Iclusig behandelde patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Ernstige reacties van veneuze occlusie kwamen voor bij 4,5% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties) (zie rubriek 4.8).

Iclusig mag niet worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van myocardinfarct, voorafgaande revascularisatie of beroerte, tenzij het mogelijke voordeel van behandeling zwaarder weegt dan het mogelijke risico (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Bij deze patiënten moeten ook alternatieve behandelingsmogelijkheden worden overwogen voordat behandeling met ponatinib wordt gestart.

Alvorens de behandeling met ponatinib te starten moet de cardiovasculaire status van de patiënt worden beoordeeld, met inbegrip van voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek, en moeten de cardiovasculaire risicofactoren actief worden behandeld. Tijdens de behandeling met ponatinib moet de cardiovasculaire status voortdurend worden gecontroleerd, en de medische en ondersteunende therapie voor aandoeningen die bijdragen tot een cardiovasculair risico moet worden geoptimaliseerd.

Er moet worden gecontroleerd op de mogelijke aanwezigheid van trombo-embolie en vasculaire occlusie en de behandeling met Iclusig moet onmiddellijk worden onderbroken in geval van vasculaire

occlusie. Het besluit om de Iclusig-therapie te herstarten moet worden genomen op geleide van een afweging van de voordelen en de risico's (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Hypertensie kan bijdragen aan het risico op arteriële trombotische voorvallen. Tijdens de behandeling met Iclusig moet de bloeddruk worden gecontroleerd en behandeld bij elk bezoek aan de kliniek, en de hypertensie moet worden behandeld tot normaal. De behandeling met Iclusig moet tijdelijk worden onderbroken als de hypertensie niet medisch onder controle wordt gehouden (zie rubriek 4.2).

Tijdens de behandeling optredende hypertensie kwam voor bij met Iclusig behandelde patiënten. Het is mogelijk dat patiënten een dringende klinische interventie nodig hebben voor hypertensie die geassocieerd wordt met verwardheid, hoofdpijn, pijn op de borst of kortademigheid.

Congestief hartfalen

Fataal en ernstig hartfalen of linkerventrikeldisfunctie kwam voor bij met Iclusig behandelde patiënten, waaronder voorvallen die verband hielden met voorafgaande voorvallen van vasculaire occlusie. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten of symptomen die overeenkomen met hartfalen en ze moeten worden behandeld zoals klinisch aangewezen, met inbegrip van onderbreking van de behandeling met Iclusig. Stopzetting van ponatinib moet worden overwogen bij patiënten die ernstig hartfalen ontwikkelen (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Pancreatitis en serumlipase

Iclusig wordt in verband gebracht met pancreatitis. De frequentie van pancreatitis is hoger in de eerste 2 maanden van gebruik. Controleer het serumlipase in de eerste 2 maanden om de 2 weken en daarna periodiek. Onderbreking van de behandeling of dosisverlaging kan nodig zijn. Als een verhoogde lipaseactiviteit gepaard gaat met abdominale symptomen, moet met Iclusig worden gestopt en moet de patiënt worden gecontroleerd op aanwijzingen voor pancreatitis (zie rubriek 4.2). Voorzorg wordt aanbevolen bij patiënten met een geschiedenis van pancreatitis of alcoholmisbruik. Patiënten met ernstige of zeer ernstige hypertriglyceridemie moeten op passende wijze worden behandeld om het risico op pancreatitis te verlagen.

Afwijkende leverfunctie

Iclusig kan leiden tot verhoogde activiteit van ALAT, ASAT, bilirubine en alkalisch fosfatase. Leverfunctietesten dienen vóór het starten van de behandeling te worden uitgevoerd en periodiek te worden gecontroleerd, zoals klinisch aangewezen.

Hemorragie

Ernstige bloedingsvoorvallen en hemorragie, met inbegrip van gevallen met fatale afloop, kwamen voor bij met Iclusig behandelde patiënten. De incidentie van ernstige bloedingsvoorvallen was hoger bij patiënten met AP-CML, BP-CML en Ph+ ALL. Cerebrale hemorragie en gastro-intestinale hemorragie waren de ernstige bloedingsvoorvallen die het vaakst werden gerapporteerd. De meeste voorvallen van hemorragie, maar niet allemaal, kwamen voor bij patiënten met graad 3/4 trombocytopenie. De behandeling met Iclusig moet worden onderbroken bij ernstige of hevige hemorragie en moet worden geëvalueerd.

Geneesmiddelinteracties

Voorzorg moet worden betracht bij gelijktijdig gebruik van Iclusig met matige en krachtige CYP3A-remmers, en matige en krachtige CYP3A-inductoren (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ponatinib met antistollingsmiddelen moet met voorzichtigheid plaatsvinden bij patiënten die een mogelijk risico lopen op bloedingsvoorvallen (zie "Myelosuppressie" en "Hemorragie"). Formele onderzoeken met ponatinib met antistollingsgeneesmiddelen zijn niet uitgevoerd.

Verlenging van het QT-interval

De mogelijke verlenging van het QT-interval door Iclusig werd beoordeeld bij 39 leukemiepatiënten en er werd geen klinisch significante verlenging van het QT-interval waargenomen (zie rubriek 5.1).

Er is echter geen grondig QT-onderzoek uitgevoerd en daarom kan een klinisch significant effect op het QT-interval niet worden uitgesloten.

Speciale patiëntengroepen

Leverfunctiestoornis

Patiënten met een leverfunctiestoornis kunnen de aanbevolen startdosis krijgen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Iclusig wordt toegediend aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voorzorg wordt aanbevolen bij het toedienen van Iclusig aan patiënten met een geschatte creatinineklaring van < 50 ml/min of terminale nierziekte (zie rubriek 4.2).

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt door patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening galactose-intolerantie, Lapse lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Stoffen die de concentratie ponatinib in serum kunnen verhogen

CYP3A-remmers

Ponatinib wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd.

Gelijktijdige toediening van een enkele orale dosis van 15 mg Iclusig bij gebruik van ketoconazol (400 mg dagelijks), een sterke CYP3A-remmer, leidde tot matige toenames in systemische blootstelling aan ponatinib, waarbij de $AUC_{0-\infty}$ - en C_{max} -waarden voor ponatinib respectievelijk 78% en 47% hoger waren dan wanneer alleen ponatinib werd toegediend.

Voorzorg moet worden betracht en een verlaging van de startdosis van Iclusig tot 30 mg moet worden overwogen bij gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers, zoals claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine, troleandomycine, voriconazol en grapefruitsap.

Stoffen die de concentratie ponatinib in serum kunnen verlagen

CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 45 mg Iclusig in de aanwezigheid van rifampine (600 mg per dag), een sterke CYP3A-inductor, leidde bij 19 gezonde vrijwilligers tot een daling van de $AUC_{0-\infty}$ en C_{max} van ponatinib met respectievelijk 62% en 42%, in vergelijking met uitsluitend toediening van ponatinib.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren, zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifampicine en sint-janskruid, met ponatinib moet worden vermeden, en alternatieven voor de CYP3A4-inductor moeten worden gezocht, tenzij de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's op onderblootstelling aan ponatinib.

Stoffen waarvan de concentratie in het serum door ponatinib kan worden veranderd

Transportersubstraten

In vitro is ponatinib een remmer van P-gp en BCRP. Daarom is het mogelijk dat ponatinib de concentraties in het plasma van gelijktijdig toegediende substraten van P-gp (bijv. digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine) of BCRP (bijv. methotrexaat, rosuvastatine, sulfasalazine) verhoogt en hun therapeutische werking en bijwerkingen versterkt. Nauwlettende observatie wordt aanbevolen wanneer ponatinib tegelijk met deze geneesmiddelen wordt toegediend.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en met Iclusig worden behandeld, dient te worden geadviseerd tijdens de behandeling niet zwanger te worden. Mannen die met Iclusig worden behandeld, dient te worden geadviseerd tijdens de behandeling geen kind te verwekken. Tijdens de behandeling dient een effectief anticonceptiemiddel te worden gebruikt. Het is niet bekend of ponatinib een invloed heeft op de effectiviteit van systemische hormonale anticonceptiemiddelen. Een alternatieve of bijkomende anticonceptiemethode moet worden gebruikt.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van ponatinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend. Iclusig mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt indien dit duidelijk noodzakelijk is. Als het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, moet de patiënt geïnformeerd worden over het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ponatinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aan de hand van de beschikbare farmacodynamische en toxicologische gegevens kan niet worden uitgesloten dat het mogelijk in de moedermelk wordt uitgescheiden. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met Iclusig.

Vruchtbaarheid

Het effect van Iclusig op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Iclusig heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals lethargie, duizeligheid en wazig zien zijn in verband gebracht met Iclusig. Daarom moet voorzorg worden aanbevolen bij het rijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De in deze rubriek beschreven bijwerkingen werden vastgesteld in een open-label, internationaal, multicentrisch onderzoek met enkele behandelingsgroep bij 449 CML- en Ph+ ALL-patiënten die resistent of intolerant waren voor eerdere TKI-therapie, onder wie patiënten met een BCR-ABL T315I-mutatie. Alle patiënten kregen 45 mg Iclusig eenmaal daags. Dosisaanpassingen tot 30 mg eenmaal daags of 15 mg eenmaal daags waren toegestaan voor het behandelen van behandelingstoxiciteit. Ten tijde van rapportage waren alle huidige patiënten minstens 27 maanden opgevolgd. De mediane duur van behandeling met Iclusig was 866 dagen bij CP-CML-patiënten, 590 dagen bij AP-CML-patiënten en 86 dagen bij BP-CML/Ph+ ALL-patiënten. De mediane dosis was 36 mg of 80% van de verwachte dosis van 45 mg.

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen >1% (tijdens de behandeling optredende frequenties) waren pancreatitis (5,6%), pyrexie (4,2%), buikpijn (4,0%), myocardinfarct (3,6%), atriumfibrilleren (3,3%), anemie (3,3%), verlaagd aantal bloedplaatjes (3,1%), febriele neutropenie (2,9%), hartfalen (2,0%), verhoogde lipaseactiviteit (1,8%), dyspneu (1,6%), diarree (1,6%), verlaagd aantal neutrofielen (1,3%), pancytopenie (1,3%) en pericardiale effusie (1,3%).

Ernstige bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie kwamen voor bij respectievelijk 6,7%, 5,6% en 5,1% van de met Iclusig behandelde patiënten (tijdens

de behandeling optredende frequenties). Ernstige reacties van veneuze occlusie kwamen voor bij 4,5% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties).

In totaal waren de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) verlaagd aantal bloedplaatjes, huiduitslag, droge huid en buikpijn.

Bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie kwamen voor bij respectievelijk 9,6%, 7,3% en 6,9% van de met Iclusig behandelde patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Reacties van veneuze occlusie kwamen voor bij 5,0% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). In het algemeen kwamen bijwerkingen van arteriële en veneuze occlusie voor bij 23% van de met Iclusig behandelde patiënten van het fase 2-onderzoek, waarbij ernstige bijwerkingen voorkwamen bij 18% van de patiënten. Sommige patiënten hadden meer dan één type voorval.

De percentages van behandelingsgerelateerde bijwerkingen die leidden tot stopzetting waren 14% bij CP-CML, 7% bij AP-CML en 4% bij BP-CML/Ph+ ALL.

Tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die bij alle CML- en Ph+ ALL-patiënten zijn gemeld, staan in Tabel 3 weergegeven. De frequentiecategorieën zijn zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3 Bijwerkingen waargenomen bij CML- en Ph+ ALL-patiënten – frequentie vermeld naar incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen

Stelsel/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	infectie van de bovenste luchtwegen
	Vaak	longontsteking, sepsis, folliculitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	anemie, verlaagd aantal bloedplaatjes, verlaagd aantal neutrofielen
	Vaak	pancytopenie, febrile neutropenie, verlaagd aantal witte bloedcellen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	verminderde eetlust
	Vaak	uitdroging, vocht vasthouden, hypocalciëmie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypofosfatemie, hypertriglyceridemie, hypokaliëmie, gewichtsafname
	Soms	tumorlyssyndroom
Psychische stoornissen	Zeer vaak	slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	hoofdpijn, duizeligheid
	Vaak	cerebrovasculair accident, herseninfarct, perifere neuropathie, lethargie, migraine, hyperesthesie, hypo-esthesie, paresthesie, voorbijgaande ischemische aanval
	Soms	hersenslagaderstenose
Oogaandoeningen	Vaak	wazig zicht, droge ogen, periorbitaal oedeem, ooglidooedeem
	Soms	trombose van de netvliesaders, occlusie van de netvliesaders, occlusie van de netvlieslagader, visusstoornis

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Hartaandoeningen	Vaak	hartfalen, myocardinfarct, congestief hartfalen, coronaire hartziekte, angina pectoris, pericardiale effusie, atriumfibrilleren, verlaagde ejectiefractie
	Soms	myocardischemie, acuut coronair syndroom, ongemak aan het hart, ischemische cardiomyopathie, coronair arteriospasmie, linkerventrikeldisfunctie, atriumflutter
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	hypertensie
	Vaak	perifere arteriële occlusieve ziekte, perifere ischemie, perifere arteriële stenose, claudicatio intermittens, diepveneuze trombose, opvliegers, blozen
	Soms	slechte perifere circulatie, miltinfarct, veneuze embolie, veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	dyspneu, hoesten
	Vaak	longembolie, pleurale effusie, epistaxis, dysfonie, pulmonale hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	buikpijn, diarree, braken, constipatie, misselijkheid, verhoogde lipaseactiviteit
	Vaak	pancreatitis, verhoogd amylasegehalte in het bloed, gastro-oesofageale refluxziekte, stomatitis, dyspepsie, opgezwollen buik, ongemak in de buik, droge mond
	Soms	maagbloeding
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	verhoogde activiteit alanineaminotransferase, verhoogde activiteit aspartaataminotransferase
	Vaak	verhoogd bilirubinegehalte in het bloed, verhoogde activiteit alkalisch fosfatase in het bloed, verhoogde activiteit gamma-glutamyltransferase
	Soms	hepatotoxiciteit, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	huiduitslag, droge huid
	Vaak	pruritische huiduitslag, exfoliatieve huiduitslag, erytheem, alopecia, pruritus, schilfering van de huid, nachtelijk zweten, hyperhidrose, petechiën, ecchymose, pijnlijke huid, exfoliatieve dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	botpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, rugpijn, spierspasmen
	Vaak	musculoskeletale pijn, nekpijn, musculoskeletale pijn op de borst
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	erectiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	vermoeidheid, asthenie, perifere oedeem, pyrexie, pijn
	Vaak	koude rillingen, griepachtige ziekte, niet-hartgerelateerde pijn op de borst, voelbare knobbel, gezichtsedeem

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Vasculaire occlusie (zie rubrieken 4.2 en 4.4)

Bij met Iclusig behandelde patiënten is ernstige vasculaire occlusie opgetreden, met inbegrip van cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire voorvallen en veneuze trombotische voorvallen. Patiënten met en zonder cardiovasculaire risicofactoren, onder wie patiënten van 50 jaar of jonger, ondervonden deze voorvallen. Bijwerkingen met betrekking tot vasculaire occlusie waren frequenter naarmate de leeftijd hoger was en bij patiënten met een geschiedenis van ischemie, hypertensie, diabetes of hyperlipidemie.

Myelosuppressie

Myelosuppressie werd in alle patiëntengroepen vaak gerapporteerd. De frequentie van graad 3 of 4 trombocytopenie, neutropenie en anemie was hoger bij patiënten met AP-CML en BP-CML/Ph+ ALL dan bij patiënten met CP-CML (zie Tabel 4). Myelosuppressie werd gemeld bij patiënten met normale laboratoriumwaarden bij de uitgangssituatie, evenals bij patiënten met reeds bestaande laboratoriumafwijkingen.

Stopzetting wegens myelosuppressie was zeldzaam (trombocytopenie 4,5%, neutropenie en anemie elk <1%).

Tabel 4 Incidentie van klinisch relevante graad 3/4* laboratoriumafwijkingen bij $\geq 2\%$ van de patiënten in alle ziektegroepen

Laboratoriumtest	Alle patiënten (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Hematologie				
Trombocytopenie (verlaagd aantal bloedplaatjes)	40	35	49	46
Neutropenie (verlaagde ANC)	34	23	52	52
Leukopenie (verlaagd aantal WBC)	25	12	37	53
Anemie (verlaagd Hgb)	20	8	31	46
Lymfopenie	17	10	25	28
Biochemie				
Verhoogde lipaseactiviteit	13	12	13	14
Verlaagd fosforgehalte	9	9	12	9
Verhoogd glucosegehalte	7	7	12	1
Verhoogde ALAT-activiteit	6	4	8	7
Verhoogd natriumgehalte	5	5	6	2
Verhoogde ASAT-activiteit	4	3	6	3
Verhoogd kaliumgehalte	2	2	1	3
Verhoogde activiteit alkalisch fosfatase	2	1	4	2
Bilirubinegehalte	1	<1	2	1
Verlaagd kaliumgehalte	2	<1	5	2
Verhoogde amylaseactiviteit	3	3	2	3
Verlaagd calciumgehalte	1	<1	2	1
ALAT=alanineaminotransferase, ANC=absoluut aantal neutrofielen, ASAT=aspartaataminotransferase, Hgb=hemoglobine, WBC=witte bloedcellen. *Gerapporteerd volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 4.0, van het National Cancer Institute.				

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn incidentele meldingen gedaan van onbedoelde overdosering met Iclusig. Enkelvoudige doses van 165 mg en naar schatting 540 mg bij twee patiënten leidden niet tot klinisch significante bijwerkingen. Meerdere doses van 90 mg per dag gedurende 12 dagen bij een patiënt leidde tot longontsteking, systemische ontstekingsreactie, atriumfibrilleren en asymptomatische, matige pericardiale effusie. De behandeling werd onderbroken, de bijwerkingen werden opgelost en Iclusig werd hervat met 45 mg eenmaal daags. In het geval van een overdosering met Iclusig dient de patiënt te worden geobserveerd en passende ondersteunende behandeling te krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01XE24

Ponatinib is een krachtige pan-BCR-ABL-remmer met structurelementen, zoals een drievoudige koolstof-koolstofbinding, die hoge bindingsaffiniteit met natief BCR-ABL en mutante vormen van het ABL-kinase mogelijk maken. Ponatinib remt de tyrosinekinaseactiviteit van ABL en T315I-gemuteerd ABL met IC₅₀-waarden van respectievelijk 0,4 en 2,0 nM. In celassays doorbrak ponatinib de door mutaties in het BCR-ABL-kinasedomein gemedieerde resistentie voor imatinib, dasatinib en nilotinib. In preklinische mutageneseonderzoeken werd vastgesteld dat een ponatinibconcentratie van 40 nM voldoende is om de levensvatbaarheid van cellen die alle geteste BCR-ABL-mutanten tot expressie brengen, te remmen met >50% (waaronder T315I) en het verschijnen van mutante klonen te onderdrukken. In een celassay met versnelde mutagenese werd geen mutatie in BCR-ABL gedetecteerd die resistentie tegen 40 nM ponatinib kon geven. Ponatinib veroorzaakte krimp van tumoren en langere overleving bij muizen met tumoren die natief of T315I-gemuteerd BCR-ABL tot expressie brachten. Bij doses van 30 mg of hoger zijn de dalconcentraties van ponatinib in het plasma bij steady state doorgaans hoger dan 21 ng/ml (40 nM). Bij doses van 15 mg of hoger vertoonden 32 van de 34 patiënten (94%) een \geq 50% afname van CRKL-fosforylering, een biologische marker voor BCR-ABL-remming, in perifere mononucleaire bloedcellen. Ponatinib remt de activiteit van andere klinisch relevante kinasen met IC₅₀-waarden lager dan 20 nM en heeft cellulaire activiteit aangetoond tegen RET, FLT3 en KIT, en leden van de kinasefamilies FGFR, PDGFR en VEGFR.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Iclusig bij CML- en Ph+ ALL-patiënten die resistent of intolerant waren voor eerdere therapie met tyrosinekinaseremmers (TKI), werden beoordeeld in een open-label, internationaal, multicentrisch onderzoek met enkele behandelingsgroep. Alle patiënten kregen eenmaal daags 45 mg Iclusig toegediend met de mogelijkheid tot dosisverlaging, en onderbreking gevolgd door hervatting van de toediening en weer verhoging van de dosis. Patiënten werden toegewezen aan één van zes cohorten op basis van ziektefase (CP-CML, AP-CML of BP-CML/Ph+ ALL), resistentie of intolerantie (R/I) voor dasatinib of nilotinib en de aanwezigheid van de T315I-mutatie. Het onderzoek loopt nog.

Resistentie in het geval van CP-CML werd gedefinieerd als het niet bereiken van een complete hematologische respons (na 3 maanden), een kleine cytogenetische respons (na 6 maanden), of een uitgebreide cytogenetische respons (na 12 maanden) tijdens behandeling met dasatinib of nilotinib. CP-CML-patiënten die een verlies van respons vertoonden of de ontwikkeling van een mutatie in het kinasedomein zonder complete cytogenetische respons of progressie naar AP-CML of BP-CML op enig moment tijdens behandeling met dasatinib of nilotinib, werden ook als resistent beschouwd. Resistentie in het geval van AP-CML en BP-CML/Ph+ ALL werd gedefinieerd als het niet bereiken van uitgebreide hematologische respons (AP-CML na 3 maanden, BP-CML/Ph+ ALL na 1 maand), een verlies van uitgebreide hematologische respons (op enig moment), of de ontwikkeling van een

mutatie in het kinasedomein zonder een uitgebreide hematologische respons tijdens behandeling met dasatinib of nilotinib.

Intolerantie werd gedefinieerd als de stopzetting van dasatinib of nilotinib wegens toxiciteit ondanks optimale behandeling daarvan, zonder complete cytogenetische respons voor CP-CML-patiënten of uitgebreide hematologische respons voor AP-CML-, BP-CML- of Ph+ ALL-patiënten.

Het primaire werkzaamheidseindpunt bij CP-CML was uitgebreide cytogenetische respons (MCyR), inclusief complete en partiële cytogenetische respons (CCyR en PCyR). De secundaire werkzaamheidseindpunten bij CP-CML waren complete hematologische respons (CHR) en uitgebreide moleculaire respons (MMR).

Het primaire werkzaamheidseindpunt bij AP-CML en BP-CML/Ph+ ALL was uitgebreide hematologische respons (MaHR), gedefinieerd als een complete hematologische respons (CHR) of geen aanwijzingen voor leukemie (NEL). De secundaire werkzaamheidseindpunten bij AP-CML en BP-CML/Ph+ ALL waren MCyR en MMR.

Voor alle patiënten waren bijkomende secundaire werkzaamheidseindpunten onder meer: bevestigde MCyR, tijd tot respons, duur van respons, progressievrije overleving en totale overleving.

Bij dit onderzoek werden 449 patiënten geïncludeerd, van wie er 444 in aanmerking kwamen voor analyse: 267 CP-CML-patiënten (R/I-cohort: n=203, T315I-cohort: n=64), 83 AP-CML-patiënten (R/I-cohort: n=65, T315I-cohort: n=18), 62 BP-CML (R/I-cohort: n=38, T315I-cohort: n=24) en 32 Ph+ ALL-patiënten (R/I-cohort: n=10, T315I-cohort: n=22). Een eerdere MCyR of beter (MCyR, MMR of CMR) op dasatinib of nilotinib werd bereikt bij slechts 26% van de patiënten met CP-CML, en een voorafgaande MaHR of beter (MaHR, MCyR, MMR of CMR) werd bereikt bij respectievelijk slechts 21% en 24% van de AP-CML- en BP-CML/Ph+ ALL-patiënten. Demografische kenmerken bij de uitgangssituatie staan hieronder in Tabel 5 beschreven.

Tabel 5 Demografische gegevens en ziektekenmerken

Kenmerken van patiënt bij aanvang	Totale veiligheidspopulatie N=449
Leeftijd	
Mediaan, jaren (bereik)	59 (18 - 94)
Geslacht, n (%)	
Man	238 (53%)
Ras, n (%)	
Aziatisch	59 (13%)
Zwart/Afro-Amerikaan	25 (6%)
Blank	352 (78%)
Anders	13 (3%)
ECOG Performance Status, n (%)	
ECOG=0 of 1	414 (92%)
Ziektegeschiedenis	
Mediane tijd van diagnose tot eerste dosis, jaren (bereik)	6,09 (0,33 - 28,47)
Resistent voor eerdere TKI-therapie*, n (%)	374 (88%)
Eerdere TKI-therapie – aantal behandelingen, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
BCR-ABL-mutatie waargenomen bij aanvang, n (%)	
Geen	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* van de 427 patiënten die eerdere TKI-therapie met dasatinib of nilotinib meldden	

In totaal had 55% van de patiënten één of meer BCR-ABL-kinasedomeinmutaties bij aanvang. De vaakst voorkomende waren: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) en E359V (4%). Bij 67% van de CP-CML-patiënten in het R/I-cohort werden geen mutaties waargenomen bij aanvang van het onderzoek.

De werkzaamheidsresultaten staan in tabellen 6, 7 en 8 weergegeven.

Tabel 6 Werkzaamheid van Iclusig bij resistente of intolerante patiënten met CML in de chronische fase

	Totaal (N=267)	Resistent of intolerant	
		R/I- cohort (N=203)	T315I- cohort (N=64)
Cytogenetische respons			
Uitgebreid (MCyR) ^a % (95% BI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Compleet (CCyR) % (95% BI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
Uitgebreide moleculaire respons^b % (95% BI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)

^a Primair eindpunt voor CP-CML-cohorten was MCyR, waartoe zowel complete (geen waarneembare Ph+-cellen) als partiële (1% tot 35% Ph+-cellen) cytogenetische respons werden gerekend.

^b Gemeten in perifeer bloed. Gedefinieerd als een verhouding $\leq 0,1\%$ van BCR-ABL- tot ABL-transcripten op de Internationale Schaal (IS) (d.w.z. $\leq 0,1\%$ BCR-ABL^{IS}; patiënten moeten het b2a2/b3a2- (p210-)transcript hebben) in perifeer bloed, gemeten door middel van kwantitatieve reverse-transcriptase-polymerasekettingreactie (qRT-PCR).

CP-CML-patiënten die minder eerdere TKI's hadden gekregen, bereikten een hogere cytogenetische, hematologische en moleculaire respons. Van de CP-CML-patiënten die eerder met één, twee of drie TKI's waren behandeld, bereikte respectievelijk 81% (13/16), 61% (65/105) en 46% (66/143) een MCyR tijdens behandeling met Iclusig.

Van de CP-CML-patiënten zonder waargenomen mutatie bij aanvang bereikte 46% (62/136) een MCyR.

Voor elke BCR-ABL-mutatie die bij meer dan één CP-CML-patiënt bij aanvang werd waargenomen, werd na behandeling met Iclusig een MCyR bereikt.

Bij CP-CML-patiënten die MCyR bereikten, was de mediane tijd tot MCyR 84 dagen (bereik: 49 tot 334 dagen) en bij patiënten die MMR bereikten, was de mediane tijd tot MMR 167 dagen (bereik: 55 tot 421 dagen). Ten tijde van geüpdatete rapportage met een minimale follow-up van 27 maanden voor alle huidige patiënten, was de mediane duur van MCyR en MMR nog niet bereikt. Op basis van Kaplan-Meier-schattingen wordt verwacht dat 87% (95% BI: [78%-92%]) van de CP-CML-patiënten (mediane behandelingsduur: 866 dagen) die een MCyR bereikten en 66% (95% BI: [55%-75%]) van de CP-CML-patiënten die een MMR bereikten deze respons bij 24 maanden behouden.

Tabel 7 Werkzaamheid van Iclusig bij resistente of intolerante CML-patiënten in de gevorderde fase

	CML in acceleratiefase			CML in blastaire fase		
	Totaal (N=83)	Resistent of intolerant		Totaal (N=62)	Resistent of intolerant	
		R/I-cohort (N=65)	T315I-cohort (N=18)		R/I-cohort (N=38)	T315I-cohort (N=24)
Percentage hematologische respons						
Uitgebreid ^a (MaHR) % (95% BI)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26-74)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Compleet ^b (CHR) % (95% BI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Uitgebreide cytogenetische respons^c % (95% BI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

^a Primair eindpunt voor AP-CML- en BP-CML/Ph+ ALL-cohorten was MaHR, waartoe complete hematologische respons en geen aanwijzingen voor leukemie werden gerekend.
^b CHR: WBC ≤ institutioneel ULN, ANC ≥ 1.000/mm³, bloedplaatjes ≥ 100.000/mm³, geen blasten of promyelocyten in perifere bloed, beenmergblasten ≤ 5%, < 5% myelocyten plus metamyelocyten in perifere bloed, basofielen < 5% in perifere bloed, geen extramedullaire betrokkenheid (waaronder geen hepatomegalie of splenomegalie).
^c Tot MCyR wordt zowel complete (geen waarneembare Ph+-cellen) als partiële (1% tot 35% Ph+-cellen) cytogenetische respons gerekend.

Tabel 8 Werkzaamheid van Iclusig bij resistente of intolerante Ph+ ALL-patiënten

	Totaal (N=32)	Resistent of intolerant	
		R/I-cohort (N=10)	T315I-cohort (N=22)
Percentage hematologische respons			
Uitgebreid ^a (MaHR) % (95% BI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Volledig ^b (CHR) % (95% BI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Uitgebreide cytogenetische respons^c % (95% BI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

^a Primair eindpunt voor AP-CML- en BP-CML/Ph+ ALL-cohorten was MaHR, waartoe complete hematologische respons en geen aanwijzingen voor leukemie werden gerekend.
^b CHR: WBC ≤ institutioneel ULN, ANC ≥ 1.000/mm³, bloedplaatjes ≥ 100.000/mm³, geen blasten of promyelocyten in perifere bloed, beenmergblasten ≤ 5%, < 5% myelocyten plus metamyelocyten in perifere bloed, basofielen < 5% in perifere bloed, geen extramedullaire betrokkenheid (waaronder geen hepatomegalie of splenomegalie).
^c Tot MCyR wordt zowel complete (geen waarneembare Ph+-cellen) als partiële (1% tot 35% Ph+-cellen) cytogenetische respons gerekend.

De mediane tijd tot MaHR was bij patiënten met AP-CML, BP-CML en Ph+ ALL respectievelijk 21 dagen (bereik: 12 tot 176 dagen), 29 dagen (bereik: 12 tot 113 dagen) en 20 dagen (bereik: 11 tot 168 dagen). Ten tijde van geüpdatete rapportage met een minimale follow-up van 27 maanden voor alle huidige patiënten werd de mediane duur van MaHR voor AP-CML- (mediane behandelingsduur: 590 dagen), BP-CML- (mediane behandelingsduur: 89 dagen) en Ph+ ALL-patiënten (mediane behandelingsduur: 81 dagen) geschat op respectievelijk 13,1 maanden (bereik: 1,2 tot 35,8+ maanden), 6,1 maanden (bereik: 1,8 tot 31,8+ maanden) en 3,3 maanden (bereik: 1,8 tot 13,0 maanden).

Voor alle patiënten in het fase 2-onderzoek wees het verband tussen dosisintensiteit en veiligheid erop dat er significante stijgingen zijn van bijwerkingen graad ≥ 3 (hartfalen, arteriële trombose, hypertensie, trombocytopenie, pancreatitis, neutropenie, huiduitslag, verhoging van ALAT, verhoging van ASAT, verhoging van lipase, myelosuppressie) over het dosisbereik van 15 tot 45 mg eenmaal daags.

Conclusie van de analyse van het verband tussen dosisintensiteit en veiligheid in het fase 2-onderzoek was dat na aanpassing voor covariabelen de algemene dosisintensiteit in significante mate samenhangt met een verhoogd risico op vasculaire occlusie, met een odds ratio van ongeveer 1,6 voor elke stijging met 15 mg. Bovendien doen resultaten van logistische regressieanalyses van gegevens van patiënten in het fase 1-onderzoek vermoeden dat er een verband bestaat tussen systemische blootstelling (AUC) en het optreden van voorvallen van arteriële trombose. Bijgevolg wordt verwacht dat een verlaging van de dosis het risico op voorvallen van vasculaire occlusie verlaagt, hoewel de analyse deed vermoeden dat er een “carry over” effect van hogere doses kan bestaan, zodanig dat het verscheidene maanden kan duren voordat een dosisverlaging zich uit in een verlaging van het risico. Andere covariabelen die in deze analyse een statistisch significant verband aantonen met het optreden van voorvallen van vasculaire occlusie zijn medische voorgeschiedenis van ischemie en leeftijd.

Dosisverlaging bij CP-CML-patiënten

In het fase 2-onderzoek werden dosisverlagingen aanbevolen na bijwerkingen; bovendien werden in oktober 2013 in dit onderzoek nieuwe aanbevelingen geïntroduceerd voor prospectieve dosisverlaging bij alle CP-CML-patiënten die geen bijwerkingen vertoonden met als doel het risico op voorvallen van vasculaire occlusie te verlagen.

Veiligheid

In het fase 2-onderzoek bereikten 87 CP-CML-patiënten MCyR bij een dosis van 45 mg, 45 CP-CML-patiënten bereikten MCyR na een dosisverlaging tot 30 mg, voornamelijk vanwege bijwerkingen.

Voorvallen van vasculaire occlusie kwamen voor bij 44 van deze 132 patiënten. De meeste van deze voorvallen kwamen voor bij de dosis waarbij de patiënt MCyR bereikte; na dosisverlaging kwamen minder voorvallen voor.

Tabel 9 Eerste bijwerkingen van vasculaire occlusie bij CP-CML-patiënten die MCyR bereikten bij 45 mg of 30 mg (extractie van gegevens dd 7 april 2014)

	Meest recente dosis bij het begin van het eerste voorval van vasculaire occlusie		
	45 mg	30 mg	15 mg
Bereikte MCyR bij 45 mg (N=87)	19	6	0
Bereikte MCyR bij 30 mg (N=45)	1	13	5

Werkzaamheid

Voorlopige gegevens van het fase 2-onderzoek zijn beschikbaar over het behouden van de respons (MCyR en MMR) bij alle CP-CML-patiënten die om welke reden dan ook een dosisverlaging ondergingen. Tabel 10 geeft deze gegevens weer voor patiënten die MCyR en MMR bereikten bij 45 mg; vergelijkbare gegevens zijn beschikbaar voor patiënten die MCyR en MMR bereikten bij 30 mg.

De meeste patiënten die een dosisverlaging ondergingen, handhaafden de respons (MCyR en MMR) zolang de op dit moment beschikbare follow-up duurt. Bij de meeste patiënten die uiteindelijk de dosis verlaagden tot 15 mg werd hun dosis aanvankelijk gedurende enige tijd verlaagd tot 30 mg. Een aantal patiënten onderging geen dosisverlaging, op basis van een individuele afweging van voordelen en risico's.

Verdere gegevens over het behoud van de respons zijn noodzakelijk om een formele aanbeveling te kunnen doen voor dosisaanpassingen zonder een bijwerking in het kader van een strategie voor risicobeperking (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Tabel 10 Behoud van respons bij CP-CML-patiënten die MCyR of MMR bereikten bij een dosis van 45 mg (extractie van gegevens dd 7 april 2014)

	Bereikten MCyR bij 45 mg (N=87)		Bereikten MMR bij 45 mg (N=63)	
	Aantal patiënten	Behoud van MCyR	Aantal patiënten	Behoud van MMR
Geen dosisverlaging	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Dosisverlaging tot alleen 30 mg	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 dagen verlaging bij 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 dagen verlaging bij 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 dagen verlaging bij 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Iedere dosisverlaging tot 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 dagen verlaging bij 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 dagen verlaging bij 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 dagen verlaging bij 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

De antileukemieactiviteit van Iclusig werd ook beoordeeld in een fase 1-onderzoek met dosisverhoging, waaraan 65 CML- en Ph+ ALL-patiënten deelnamen. Dit onderzoek loopt nog. Van de 43 CP-CML-patiënten bereikten 31 patiënten een MCyR met een mediane follow-upduur van 25,3 maanden (bereik: 1,7 tot 38,4 maanden). Ten tijde van rapportage hadden 25 CP-CML-patiënten MCyR bereikt (mediane duur van MCyR was nog niet bereikt).

Elektrofysiologie van het hart

Het vermogen van Iclusig om het QT-interval te verlengen, werd beoordeeld bij 39 leukemiepatiënten die 30 mg, 45 mg of 60 mg Iclusig eenmaal daags kregen. Bij de uitgangssituatie en bij steady state werden seriële ecg's in triplo opgenomen om het effect van ponatinib op QT-intervallen te beoordelen. In dit onderzoek werden geen klinisch significante veranderingen in het gemiddelde QTc-interval (d.w.z. >20 ms) ten opzichte van de uitgangssituatie waargenomen. Bovendien vertonen de farmacokinetisch-farmacodynamische modellen geen verband tussen blootstelling en effect, met een gemiddelde QTcF-verandering van -6,4 ms (bovenste betrouwbaarheidsinterval -0,9 ms) bij C_{max} voor de groep die 60 mg kreeg.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Iclusig bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 1 jaar met CML en Ph+ ALL. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Iclusig bij pediatrische patiënten van 1 jaar tot jonger dan 18 jaar met CML en Ph+ ALL (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Piekconcentraties van ponatinib werden ongeveer 4 uur na orale toediening waargenomen. Binnen het bereik van de klinisch relevante doses die bij patiënten zijn beoordeeld (15 mg tot 60 mg), vertoonde ponatinib dosisproportionele verhogingen in zowel C_{\max} als AUC. De geometrisch gemiddelde (CV%) C_{\max} - en $AUC_{(0-\tau)}$ -blootstellingen die voor ponatinib 45 mg dagelijks bij steady state werden bereikt, waren respectievelijk 77 ng/ml (50%) en 1296 ng•h/ml (48%). Na een vetrijke of een vetarme maaltijd waren blootstellingen aan ponatinib in plasma (C_{\max} en AUC) niet anders dan onder nuchtere omstandigheden. Iclusig kan zowel met als zonder voedsel worden toegediend. Gelijktijdige toediening van Iclusig met een sterke remmer van maagzuursecretie resulteerde in een kleine daling van de C_{\max} van ponatinib zonder daling van de $AUC_{0-\infty}$.

Distributie

Ponatinib bindt *in vitro* sterk (>99%) aan plasma-eiwitten. De bloed/plasmaverhouding van ponatinib is 0,96. Ponatinib wordt niet verdrongen door gelijktijdige toediening van ibuprofen, nifedipine, propranolol, salicylzuur of warfarine. Bij dagelijkse doses van 45 mg is het geometrisch gemiddelde (CV%) schijnbare distributievolumen bij steady state 1.101 l (94%). Dit wijst erop dat ponatinib uitgebreid in de extravasculaire ruimte wordt gedistribueerd. *In-vitro*-onderzoeken suggereren dat ponatinib ofwel geen substraat, dan wel een zwak substraat is voor zowel P-gp als borstkankerresistentie-eiwit BCRP. Ponatinib is geen substraat voor de humane organische anion transporterende polypeptiden OATP1B1, OATP1B3 of de organische-kationentransporter OCT-1.

Biotransformatie

Ponatinib wordt door esterasen en/of amidasen gemetaboliseerd tot een inactief carbonzuur en wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd tot een N-desmethylmetaboliet die 4 keer minder actief is dan ponatinib. Het carbonzuur en de N-desmethylmetaboliet maken respectievelijk 58% en 2% van het circulerende ponatinibgehalte uit.

Bij therapeutische concentraties in het serum remde ponatinib *in vitro* niet OATP1B1, OATP1B3, OCT1 of OCT2, organische-aniontransporters OAT1 of OAT3, of de galzoutexportpomp (BSEP). Daarom zijn klinische geneesmiddelinteracties als gevolg van door ponatinib gemedieerde remming van substraten voor deze transporters niet waarschijnlijk. *In-vitro*-onderzoeken duiden erop dat het niet waarschijnlijk is dat klinische geneesmiddelinteracties optreden als gevolg van door ponatinib gemedieerde remming van het metabolisme van substraten voor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A of CYP2D6.

Een *in-vitro*-onderzoek met humane hepatocyten duidde erop dat het ook niet waarschijnlijk is dat klinische geneesmiddelinteracties optreden als gevolg van door ponatinib gemedieerde inductie van het metabolisme van substraten voor CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A.

Eliminatie

Na enkelvoudige en meervoudige doses van 45 mg Iclusig was de terminale eliminatiehalfwaardetijd van ponatinib 22 uur en werd de steady state doorgaans bereikt binnen 1 week van continue toediening. Bij eenmaaldaagse toediening worden de plasmablootstellingen aan ponatinib met ongeveer een factor 1,5 verhoogd tussen de eerste dosis en steady state. Hoewel blootstellingen aan ponatinib in plasma stegen tot steady state niveaus bij continue dosering, voorspelt een farmacokinetische populatieanalyse een beperkte stijging in schijnbare orale klaring in de eerste twee weken van continue dosering, wat niet als klinisch relevant wordt beschouwd. Ponatinib wordt voornamelijk via de ontlasting geëlimineerd. Na een enkele orale dosis [¹⁴C]-gelabeld ponatinib werd ongeveer 87% van de radioactieve dosis teruggevonden in de ontlasting en ongeveer 5% in de urine. Onveranderd ponatinib maakte in de ontlasting en urine respectievelijk 24% en <1% van de toegediende dosis uit. De rest van de dosis was omgezet in metabolieten.

Nierfunctiestoornis

Iclusig is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornis. Hoewel uitscheiding via de nieren geen belangrijke eliminatieweg voor ponatinib is, is de potentiële beïnvloeding van de eliminatie via de lever door matige of ernstige nierfunctiestoornis niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Een enkelvoudige dosis van 30 mg ponatinib werd toegediend aan patiënten met een lichte, matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis en aan gezonde vrijwilligers met een normale leverfunctie. De C_{\max} van ponatinib was vergelijkbaar bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis en gezonde vrijwilligers met een normale leverfunctie. Bij patiënten met een matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis waren de C_{\max} en $AUC_{0-\infty}$ van ponatinib lager. Bij patiënten met een lichte, matig ernstige en ernstige leverfunctiestoornis was de eliminatiehalfwaardetijd van ponatinib in plasma langer, maar niet klinisch significant anders dan bij gezonde vrijwilligers met een normale leverfunctie.

Vergeleken met gezonde vrijwilligers met een normale leverfunctie werden geen grote verschillen in de farmacokinetiek van ponatinib waargenomen bij patiënten met verschillende gradaties van leverfunctiestoornis. Een verlaging van de startdosis van Iclusig bij patiënten met een leverfunctiestoornis is niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Intrinsieke factoren die van invloed zijn op de farmacokinetiek van ponatinib

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om de effecten van geslacht, leeftijd, ras en lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van ponatinib vast te stellen. Een voor ponatinib uitgevoerde geïntegreerde farmacokinetische populatieanalyse wijst erop dat leeftijd voorspellend kan zijn voor de variabiliteit in de schijnbare orale klaring (CL/F) van ponatinib. Geslacht, ras en lichaamsgewicht waren niet voorspellend voor het verklaren van de variabiliteit tussen patiënten in de farmacokinetiek van ponatinib.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Iclusig is beoordeeld in onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, reproductietoxiciteit en fototoxiciteit.

Ponatinib vertoonde geen genotoxische eigenschappen bij beoordeling in de standaard *in-vitro*- en *in-vivo*-systemen.

Bijwerkingen die niet waargenomen zijn in klinische onderzoeken, maar wel bij dieren bij vergelijkbare blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus en die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden worden hieronder beschreven.

Depletie van lymfeorganen werd waargenomen bij ratten en cynomolgus-apen in toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde toediening. De effecten bleken omkeerbaar na stoppen van de behandeling.

Hyper-/hypoplastische veranderingen van de chondrocyten in de physis werden bij ratten opgemerkt in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening.

Bij ratten gingen inflammatoire veranderingen gepaard met toenames van neutrofielen-, monocyt- en eosinofielen aantallen en verhoging van het fibrinogeengehalte in de preputium- en clitorisklieren na chronische toediening.

Huidveranderingen in de vorm van korsten, hyperkeratose of erytheem werden waargenomen in toxiciteitsonderzoeken bij cynomolgus-apen. In toxiciteitsonderzoeken bij ratten werd droge, schilferige huid waargenomen.

In een onderzoek bij ratten werden diffuus hoornvliesoedeem met neutrofieleninfiltratie, en hyperplastische veranderingen in het lensseptheel, die duiden op een lichte fototoxische reactie, waargenomen bij dieren die met 5 en 10 mg/kg ponatinib waren behandeld.

Bij cynomolgus-aper werd systolisch hartgeruis zonder macroscopische of microscopische correlaten opgemerkt bij individuele dieren die werden behandeld met 5 en 45 mg/kg in het toxiciteitsonderzoek met enkele toediening en met 1, 2,5 en 5 mg/kg in het 4 weken durende toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend.

Bij cynomolgus-aper ging schildklierfollikelatrofie meestal gepaard met een verlaging van T3-gehalten en werd een neiging tot verhoogde TSH-gehalten waargenomen in het 4 weken durende toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening bij cynomolgus-aper.

Ponatinibgerelateerde microscopische bevindingen in de eierstokken (verhoogde follikelatresie) en testes (minimale degeneratie van geslachtscellen) werden opgemerkt bij dieren die met 5 mg/kg ponatinib werden behandeld in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening bij cynomolgus-aper.

Ponatinib in doses van 3, 10 en 30 mg/kg gaf verhogingen in de urineproductie en elektrolytexcreties, en veroorzaakte een afgenomen lediging van de maag in veiligheidsfarmacologische onderzoeken bij ratten.

Bij ratten werden embryofetale toxiciteit in de vorm van verlies na implantatie, verlaagd foetaal lichaamsgewicht en meerdere veranderingen in weke delen en skelet waargenomen bij maternaal toxische doses. Meerdere veranderingen in weke delen en skelet van de foetus werden ook waargenomen bij maternaal niet-toxische doses.

Bij onvolwassen ratten werd mortaliteit door inflammatoire effecten waargenomen bij dieren behandeld met 3 mg/kg/dag. Verminderde gewichtstoename werd waargenomen bij doses van 0,75, 1,5 en 3 mg/kg/dag tijdens de behandelingsfasen voor en kort na het zogen. Ponatinib had geen negatief effect op belangrijke ontwikkelingsparameters in het toxiciteitsonderzoek bij onvolwassen dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Buitenlaag (coating) van de tablet

Talk
Macrogol 4000
Poly(vinylalcohol)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De fles bevat één verzegeld busje met daarin een moleculaire zeef als droogmiddel. Het busje in de fles bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met schroefdop, met 60 of 180 filmomhulde tabletten, alsook één plastic busje met daarin een moleculaire zeef als droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verwijdering:

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Instructies:

Patiënten moeten worden geadviseerd het busje met droogmiddel in de fles niet in te slikken.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iclusig 45 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg ponatinib (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 120 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte, dubbelbolle, ronde filmomhulde tablet van ongeveer 9 mm in doorsnede met "AP4" op één zijde gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Iclusig is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met

- chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase, acceleratiefase of blastaire fase, die resistent zijn voor dasatinib of nilotinib; die intolerant zijn voor dasatinib of nilotinib en voor wie een vervolgbehandeling met imatinib klinisch niet aangewezen is; of die de T315I-mutatie hebben;
- Philadelphiachromosoom-positieve acute lymfoblastische leukemie (Ph+ ALL) die resistent zijn voor dasatinib; die intolerant zijn voor dasatinib en voor wie een vervolgbehandeling met imatinib klinisch niet aangewezen is; of die de T315I-mutatie hebben.

Zie rubrieken 4.2 Beoordeling van cardiovasculaire status vóór het begin van de therapie en 4.4 Situaties waarbij een alternatieve behandeling kan worden overwogen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie dient te worden gestart door een arts met ervaring in de diagnostiek en behandeling van patiënten met leukemie. Tijdens de behandeling kan hematologische ondersteuning zoals bloedplaatjestransfusie en hematopoëtische groeifactoren worden gegeven, indien klinisch aangewezen.

Alvorens de behandeling met ponatinib te starten moet de cardiovasculaire status van de patiënt worden beoordeeld, met inbegrip van voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek, en moeten cardiovasculaire risicofactoren actief worden behandeld. Tijdens de behandeling met ponatinib moet voortdurend de cardiovasculaire status worden gecontroleerd, en de medische en ondersteunende therapie voor aandoeningen die bijdragen tot een cardiovasculair risico moet worden geoptimaliseerd.

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosering is 45 mg ponatinib eenmaal daags. Voor de standaarddosering van 45 mg eenmaal daags is een 45 mg filmomhulde tablet verkrijgbaar. De behandeling dient te worden voortgezet zo lang de patiënt geen aanwijzingen voor ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit vertoont.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op respons volgens de standaard klinische richtlijnen.

Er moet overwogen worden om ponatinib stop te zetten indien geen complete hematologische respons is opgetreden na 3 maanden (90 dagen).

Het risico op voorvallen van vasculaire occlusie houdt waarschijnlijk verband met de dosis. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor het doen van formele aanbevelingen over dosisverlaging (wanneer er geen bijwerking is) bij patiënten met CML in de chronische fase (CP) die een uitgebreide cytogenetische respons (MCyR) hebben bereikt. Indien een dosisverlaging wordt overwogen, moet rekening worden gehouden met de volgende factoren bij de individuele afweging van de voordelen en de risico's: cardiovasculair risico, bijwerkingen van therapie met ponatinib, tijd tot cytogenetische respons en BCR-ABL-transcriptniveaus (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Indien de dosis wordt verlaagd, wordt aanbevolen de respons nauwlettend te controleren.

Behandeling van toxiciteiten:

Dosisaanpassingen of een onderbreking van de behandeling dienen te worden overwogen voor de behandeling van hematologische en niet-hematologische toxiciteiten. In het geval van ernstige bijwerkingen, dient de behandeling te worden gestopt.

Voor patiënten bij wie de bijwerking is verdwenen of in ernst afgenomen, kan Iclusig worden hervat en kan, indien klinisch aangewezen, overwogen worden de dosis opnieuw te verhogen tot de dagelijkse dosis die werd gebruikt vóór het optreden van de bijwerking.

Voor een dosering van 30 mg of 15 mg eenmaal daags zijn 15 mg filmomhulde tabletten verkrijgbaar.

Myelosuppressie

Dosisaanpassingen voor neutropenie ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) en trombocytopenie (bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$) die geen verband houden met leukemie, staan weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1 Dosisaanpassingen voor myelosuppressie

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ of bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$	Eerste optreden: <ul style="list-style-type: none">• Stop Iclusig en hervat de oorspronkelijke dosis van 45 mg na herstel tot $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$
	Tweede optreden: <ul style="list-style-type: none">• Stop Iclusig en hervat met 30 mg na herstel tot $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$
	Derde optreden: <ul style="list-style-type: none">• Stop Iclusig en hervat met 15 mg na herstel tot $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$
*ANC = absoluut aantal neutrofielen	

Vasculaire occlusie

Bij een patiënt die vermoedelijk een arterieel of veneus occlusief voorval ontwikkelt, moet de behandeling met Iclusig onmiddellijk worden onderbroken. Het besluit om de Iclusig-therapie te herstarten (zie rubrieken 4.4 en 4.8), nadat het voorval is opgelost, moet worden genomen op geleide van een afweging van de voordelen en de risico's.

Hypertensie kan bijdragen aan het risico op arteriële trombotische voorvallen. De behandeling met Iclusig moet tijdelijk worden onderbroken als de hypertensie niet medisch onder controle wordt gehouden.

Pancreatitis

Aanbevolen aanpassingen voor bijwerkingen met betrekking tot de alvleesklier staan in Tabel 2.

Tabel 2 Dosisaanpassingen voor pancreatitis en verhoogde lipase/amylaseactiviteit

Pancreatitis graad 2 en/of asymptomatische verhoging van lipase/amylaseactiviteit	Iclusig voortzetten met dezelfde dosis
Graad 3 of 4 asymptomatische verhoging van lipase/amylaseactiviteit (> 2,0 x IULN*) alleen	Optreden bij 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Stop Iclusig en hervat met 30 mg na herstel tot ≤ graad 1 (< 1,5 x IULN) Recidief bij 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Stop Iclusig en hervat met 15 mg na herstel tot ≤ graad 1 (< 1,5 x IULN) Recidief bij 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Overweeg het gebruik van Iclusig te stoppen
Pancreatitis graad 3	Optreden bij 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Stop Iclusig en hervat met 30 mg na herstel tot < graad 2 Recidief bij 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Stop Iclusig en hervat met 15 mg na herstel tot < graad 2 Recidief bij 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Overweeg het gebruik van Iclusig te stoppen
Pancreatitis graad 4	Stop het gebruik van Iclusig
*IULN = ‘institution upper limit of normal’ (institutionele bovengrens van normaal)	

Ouderen

Van de 449 patiënten in het klinische onderzoek naar Iclusig waren er 155 (35%) ≥ 65 jaar oud. In vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar hebben oudere patiënten een hogere kans op bijwerkingen.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met een leverfunctiestoornis kunnen de aanbevolen startdosis krijgen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Iclusig wordt toegediend aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Uitscheiding via de nieren is geen belangrijke eliminatieweg voor ponatinib. Iclusig is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornis. Patiënten met een geschatte creatinineklaring van ≥ 50 ml/min zouden zonder dosisaanpassing veilig Iclusig moeten kunnen krijgen. Voorzorg wordt aanbevolen bij het toedienen van Iclusig aan patiënten met een geschatte creatinineklaring van < 50 ml/min of terminale nierziekte.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Iclusig bij patiënten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De tabletten dienen in hun geheel te worden ingeslikt. Patiënten mogen de tabletten niet vergruizen of oplossen. Iclusig kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Patiënten moeten worden geadviseerd het busje met droogmiddel in de fles niet in te slikken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Belangrijke bijwerkingen

Myelosuppressie

Iclusig wordt in verband gebracht met ernstige (graad 3 of 4 volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute) trombocytopenie, neutropenie en anemie. De frequentie van deze bijwerkingen is hoger bij patiënten met CML in de acceleratiefase (AP-CML) of CML in de blastaire fase (BP-CML)/Ph+ ALL dan met CML in de chronische fase (CP-CML). In de eerste 3 maanden dient om de 2 weken een volledig bloedbeeld te worden bepaald en daarna maandelijks of zoals klinisch aangewezen. Myelosuppressie was in het algemeen reversibel en werd doorgaans behandeld door tijdelijk te stoppen met Iclusig of de dosis te verlagen (zie rubriek 4.2).

Vasculaire occlusie

Arteriële en veneuze trombose en occlusies, met inbegrip van fataal myocardinfarct, beroerte, stenose van grote arteriële vaten van de hersenen, ernstig perifere vaatlijden, en de noodzaak van spoedprocedures van revascularisatie, zijn bij met Iclusig behandelde patiënten opgetreden. Patiënten met en zonder cardiovasculaire risicofactoren, onder wie patiënten van 50 jaar of jonger, ondervonden deze voorvallen. Bijwerkingen met betrekking tot vasculaire occlusie waren frequenter naarmate de leeftijd hoger was en bij patiënten met een geschiedenis van ischemie, hypertensie, diabetes of hyperlipidemie.

Het risico op voorvallen van vasculaire occlusie houdt waarschijnlijk verband met de dosis (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

In het fase 2-onderzoek kwamen bijwerkingen van arteriële en veneuze occlusie voor bij 23% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Sommige patiënten hadden meer dan 1 type voorval. Bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie kwamen voor bij respectievelijk 9,6%, 7,3% en 6,9% van de met Iclusig behandelde patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Reacties van veneuze occlusie kwamen voor bij 5,0% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties).

In het fase 2-onderzoek kwamen ernstige bijwerkingen van arteriële en veneuze occlusie voor bij 18% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Ernstige bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie kwamen voor bij respectievelijk 6,7%, 5,6% en 5,1% van de met Iclusig behandelde patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Ernstige reacties van veneuze occlusie kwamen voor bij 4,5% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties) (zie rubriek 4.8).

Iclusig mag niet worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van myocardinfarct, voorafgaande revascularisatie of beroerte, tenzij het mogelijke voordeel van behandeling zwaarder weegt dan het mogelijke risico (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Bij deze patiënten moeten ook alternatieve behandelingsmogelijkheden worden overwogen voordat behandeling met ponatinib wordt gestart.

Alvorens de behandeling met ponatinib te starten moet de cardiovasculaire status van de patiënt worden beoordeeld, met inbegrip van voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek, en moeten de cardiovasculaire risicofactoren actief worden behandeld. Tijdens de behandeling met ponatinib moet de cardiovasculaire status voortdurend worden gecontroleerd, en de medische en ondersteunende therapie voor aandoeningen die bijdragen tot een cardiovasculair risico moet worden geoptimaliseerd.

Er moet worden gecontroleerd op de mogelijke aanwezigheid van trombo-embolie en vasculaire occlusie en de behandeling met Iclusig moet onmiddellijk worden onderbroken in geval van vasculaire

occlusie. Het besluit om de Iclusig-therapie te herstarten moet worden genomen op geleide van een afweging van de voordelen en de risico's (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Hypertensie kan bijdragen aan het risico op arteriële trombotische voorvallen. Tijdens de behandeling met Iclusig moet de bloeddruk worden gecontroleerd en behandeld bij elk bezoek aan de kliniek, en de hypertensie moet worden behandeld tot normaal. De behandeling met Iclusig moet tijdelijk worden onderbroken als de hypertensie niet medisch onder controle wordt gehouden (zie rubriek 4.2).

Tijdens de behandeling optredende hypertensie kwam voor bij met Iclusig behandelde patiënten. Het is mogelijk dat patiënten een dringende klinische interventie nodig hebben voor hypertensie die geassocieerd wordt met verwardheid, hoofdpijn, pijn op de borst of kortademigheid.

Congestief hartfalen

Fataal en ernstig hartfalen of linkerventrikeldisfunctie kwam voor bij met Iclusig behandelde patiënten, waaronder voorvallen die verband hielden met voorafgaande voorvallen van vasculaire occlusie. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten of symptomen die overeenkomen met hartfalen en ze moeten worden behandeld zoals klinisch aangewezen, met inbegrip van onderbreking van de behandeling met Iclusig. Stopzetting van ponatinib moet worden overwogen bij patiënten die ernstig hartfalen ontwikkelen (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Pancreatitis en serumlipase

Iclusig wordt in verband gebracht met pancreatitis. De frequentie van pancreatitis is hoger in de eerste 2 maanden van gebruik. Controleer het serumlipase in de eerste 2 maanden om de 2 weken en daarna periodiek. Onderbreking van de behandeling of dosisverlaging kan nodig zijn. Als een verhoogde lipaseactiviteit gepaard gaat met abdominale symptomen, moet met Iclusig worden gestopt en moet de patiënt worden gecontroleerd op aanwijzingen voor pancreatitis (zie rubriek 4.2). Voorzorg wordt aanbevolen bij patiënten met een geschiedenis van pancreatitis of alcoholmisbruik. Patiënten met ernstige of zeer ernstige hypertriglyceridemie moeten op passende wijze worden behandeld om het risico op pancreatitis te verlagen.

Afwijkende leverfunctie

Iclusig kan leiden tot verhoogde activiteit van ALAT, ASAT, bilirubine en alkalisch fosfatase. Leverfunctietesten dienen vóór het starten van de behandeling te worden uitgevoerd en periodiek te worden gecontroleerd, zoals klinisch aangewezen.

Hemorragie

Ernstige bloedingsvoorvallen en hemorragie, met inbegrip van gevallen met fatale afloop, kwamen voor bij met Iclusig behandelde patiënten. De incidentie van ernstige bloedingsvoorvallen was hoger bij patiënten met AP-CML, BP-CML en Ph+ ALL. Cerebrale hemorragie en gastro-intestinale hemorragie waren de ernstige bloedingsvoorvallen die het vaakst werden gerapporteerd. De meeste voorvallen van hemorragie, maar niet allemaal, kwamen voor bij patiënten met graad 3/4 trombocytopenie. De behandeling met Iclusig moet worden onderbroken bij ernstige of hevige hemorragie en moet worden geëvalueerd.

Geneesmiddelinteracties

Vorzorg moet worden betracht bij gelijktijdig gebruik van Iclusig met matige en krachtige CYP3A-remmers, en matige en krachtige CYP3A-inductoren (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ponatinib met antistollingsmiddelen moet met voorzichtigheid plaatsvinden bij patiënten die een mogelijk risico lopen op bloedingsvoorvallen (zie "Myelosuppressie" en "Hemorragie"). Formele onderzoeken met ponatinib met antistollingsgeneesmiddelen zijn niet uitgevoerd.

Verlenging van het QT-interval

De mogelijke verlenging van het QT-interval door Iclusig werd beoordeeld bij 39 leukemiepatiënten en er werd geen klinisch significante verlenging van het QT-interval waargenomen (zie rubriek 5.1).

Er is echter geen grondig QT-onderzoek uitgevoerd en daarom kan een klinisch significant effect op het QT-interval niet worden uitgesloten.

Speciale patiëntengroepen

Leverfunctiestoornis

Patiënten met een leverfunctiestoornis kunnen de aanbevolen startdosis krijgen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Iclusig wordt toegediend aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voorzorg wordt aanbevolen bij het toedienen van Iclusig aan patiënten met een geschatte creatinineklaring van < 50 ml/min of terminale nierziekte (zie rubriek 4.2).

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt door patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening galactose-intolerantie, Lapse lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Stoffen die de concentratie ponatinib in serum kunnen verhogen

CYP3A-remmers

Ponatinib wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd.

Gelijktijdige toediening van een enkele orale dosis van 15 mg Iclusig bij gebruik van ketoconazol (400 mg dagelijks), een sterke CYP3A-remmer, leidde tot matige toenames in systemische blootstelling aan ponatinib, waarbij de $AUC_{0-\infty}$ - en C_{max} -waarden voor ponatinib respectievelijk 78% en 47% hoger waren dan wanneer alleen ponatinib werd toegediend.

Voorzorg moet worden betracht en een verlaging van de startdosis van Iclusig tot 30 mg moet worden overwogen bij gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-remmers, zoals claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine, troleandomycine, voriconazol en grapefruitsap.

Stoffen die de concentratie ponatinib in serum kunnen verlagen

CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 45 mg Iclusig in de aanwezigheid van rifampine (600 mg per dag), een sterke CYP3A-inductor, leidde bij 19 gezonde vrijwilligers tot een daling van de $AUC_{0-\infty}$ en C_{max} van ponatinib met respectievelijk 62% en 42%, in vergelijking met uitsluitend toediening van ponatinib.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren, zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifampicine en sint-janskruid, met ponatinib moet worden vermeden, en alternatieven voor de CYP3A4-inductor moeten worden gezocht, tenzij de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's op onderblootstelling aan ponatinib.

Stoffen waarvan de concentratie in het serum door ponatinib kan worden veranderd

Transportersubstraten

In vitro is ponatinib een remmer van P-gp en BCRP. Daarom is het mogelijk dat ponatinib de concentraties in het plasma van gelijktijdig toegediende substraten van P-gp (bijv. digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine) of BCRP (bijv. methotrexaat, rosuvastatine, sulfasalazine) verhoogt en hun therapeutische werking en bijwerkingen versterkt. Nauwlettende observatie wordt aanbevolen wanneer ponatinib tegelijk met deze geneesmiddelen wordt toegediend.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en met Iclusig worden behandeld, dient te worden geadviseerd tijdens de behandeling niet zwanger te worden. Mannen die met Iclusig worden behandeld, dient te worden geadviseerd tijdens de behandeling geen kind te verwekken. Tijdens de behandeling dient een effectief anticonceptiemiddel te worden gebruikt. Het is niet bekend of ponatinib een invloed heeft op de effectiviteit van systemische hormonale anticonceptiemiddelen. Een alternatieve of bijkomende anticonceptiemethode moet worden gebruikt.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van ponatinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend. Iclusig mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt indien dit duidelijk noodzakelijk is. Als het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, moet de patiënt geïnformeerd worden over het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ponatinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aan de hand van de beschikbare farmacodynamische en toxicologische gegevens kan niet worden uitgesloten dat het mogelijk in de moedermelk wordt uitgescheiden. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met Iclusig.

Vruchtbaarheid

Het effect van Iclusig op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Iclusig heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals lethargie, duizeligheid en wazig zien zijn in verband gebracht met Iclusig. Daarom moet voorzorg worden aanbevolen bij het rijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De in deze rubriek beschreven bijwerkingen werden vastgesteld in een open-label, internationaal, multicentrisch onderzoek met enkele behandelingsgroep bij 449 CML- en Ph+ ALL-patiënten die resistent of intolerant waren voor eerdere TKI-therapie, onder wie patiënten met een BCR-ABL T315I-mutatie. Alle patiënten kregen 45 mg Iclusig eenmaal daags. Dosisaanpassingen tot 30 mg eenmaal daags of 15 mg eenmaal daags waren toegestaan voor het behandelen van behandelingstoxiciteit. Ten tijde van rapportage waren alle huidige patiënten minstens 27 maanden opgevolgd. De mediane duur van behandeling met Iclusig was 866 dagen bij CP-CML-patiënten, 590 dagen bij AP-CML-patiënten en 86 dagen bij BP-CML/Ph+ ALL-patiënten. De mediane dosis was 36 mg of 80% van de verwachte dosis van 45 mg.

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen >1% (tijdens de behandeling optredende frequenties) waren pancreatitis (5,6%), pyrexie (4,2%), buikpijn (4,0%), myocardinfarct (3,6%), atriumfibrilleren (3,3%), anemie (3,3%), verlaagd aantal bloedplaatjes (3,1%), febriele neutropenie (2,9%), hartfalen (2,0%), verhoogde lipaseactiviteit (1,8%), dyspneu (1,6%), diarree (1,6%), verlaagd aantal neutrofielen (1,3%), pancytopenie (1,3%) en pericardiale effusie (1,3%).

Ernstige bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie kwamen voor bij respectievelijk 6,7%, 5,6% en 5,1% van de met Iclusig behandelde patiënten (tijdens

de behandeling optredende frequenties). Ernstige reacties van veneuze occlusie kwamen voor bij 4,5% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties).

In totaal waren de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) verlaagd aantal bloedplaatjes, huiduitslag, droge huid en buikpijn.

Bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie kwamen voor bij respectievelijk 9,6%, 7,3% en 6,9% van de met Iclusig behandelde patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Reacties van veneuze occlusie kwamen voor bij 5,0% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). In het algemeen kwamen bijwerkingen van arteriële en veneuze occlusie voor bij 23% van de met Iclusig behandelde patiënten van het fase 2-onderzoek, waarbij ernstige bijwerkingen voorkwamen bij 18% van de patiënten. Sommige patiënten hadden meer dan één type voorval.

De percentages van behandelingsgerelateerde bijwerkingen die leidden tot stopzetting waren 14% bij CP-CML, 7% bij AP-CML en 4% bij BP-CML/Ph+ ALL.

Tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die bij alle CML- en Ph+ ALL-patiënten zijn gemeld, staan in Tabel 3 weergegeven. De frequentiecategorieën zijn zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3 Bijwerkingen waargenomen bij CML- en Ph+ ALL-patiënten – frequentie vermeld naar incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen

Stelsel/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	infectie van de bovenste luchtwegen
	Vaak	longontsteking, sepsis, folliculitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	anemie, verlaagd aantal bloedplaatjes, verlaagd aantal neutrofielen
	Vaak	pancytopenie, febrile neutropenie, verlaagd aantal witte bloedcellen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	verminderde eetlust
	Vaak	uitdroging, vocht vasthouden, hypocalciëmie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypofosfatemie, hypertriglyceridemie, hypokaliëmie, gewichtsafname
	Soms	tumorlyssyndroom
Psychische stoornissen	Zeer vaak	slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	hoofdpijn, duizeligheid
	Vaak	cerebrovasculair accident, herseninfarct, perifere neuropathie, lethargie, migraine, hyperesthesie, hypo-esthesie, paresthesie, voorbijgaande ischemische aanval
	Soms	hersenslagaderstenose
Oogaandoeningen	Vaak	wazig zicht, droge ogen, periorbitaal oedeem, ooglidooedeem
	Soms	trombose van de netvliesaders, occlusie van de netvliesaders, occlusie van de netvlieslagader, visusstoornis

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Hartaandoeningen	Vaak	hartfalen, myocardinfarct, congestief hartfalen, coronaire hartziekte, angina pectoris, pericardiale effusie, atriumfibrilleren, verlaagde ejectiefractie
	Soms	myocardischemie, acuut coronair syndroom, ongemak aan het hart, ischemische cardiomyopathie, coronair arteriospasmie, linkerventrikeldisfunctie, atriumflutter
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	hypertensie
	Vaak	perifere arteriële occlusieve ziekte, perifere ischemie, perifere arteriële stenose, claudicatio intermittens, diepveneuze trombose, opvliegers, blozen
	Soms	slechte perifere circulatie, miltinfarct, veneuze embolie, veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	dyspneu, hoesten
	Vaak	longembolie, pleurale effusie, epistaxis, dysfonie, pulmonale hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	buikpijn, diarree, braken, constipatie, misselijkheid, verhoogde lipaseactiviteit
	Vaak	pancreatitis, verhoogd amylasegehalte in het bloed, gastro-oesofageale refluxziekte, stomatitis, dyspepsie, opgezwollen buik, ongemak in de buik, droge mond
	Soms	maagbloeding
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	verhoogde activiteit alanineaminotransferase, verhoogde activiteit aspartaataminotransferase
	Vaak	verhoogd bilirubinegehalte in het bloed, verhoogde activiteit alkalisch fosfatase in het bloed, verhoogde activiteit gamma-glutamyltransferase
	Soms	hepatotoxiciteit, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	huiduitslag, droge huid
	Vaak	pruritische huiduitslag, exfoliatieve huiduitslag, erytheem, alopecia, pruritus, schilfering van de huid, nachtelijk zweten, hyperhidrose, petechiën, ecchymose, pijnlijke huid, exfoliatieve dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	botpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, rugpijn, spierspasmen
	Vaak	musculoskeletale pijn, nekpijn, musculoskeletale pijn op de borst
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	erectiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem, pyrexie, pijn
	Vaak	koude rillingen, griepachtige ziekte, niet-hartgerelateerde pijn op de borst, voelbare knobbel, gezichtsoedeem

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Vasculaire occlusie (zie rubrieken 4.2 en 4.4)

Bij met Iclusig behandelde patiënten is ernstige vasculaire occlusie opgetreden, met inbegrip van cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire voorvallen en veneuze trombotische voorvallen. Patiënten met en zonder cardiovasculaire risicofactoren, onder wie patiënten van 50 jaar of jonger, ondervonden deze voorvallen. Bijwerkingen met betrekking tot vasculaire occlusie waren frequenter naarmate de leeftijd hoger was en bij patiënten met een geschiedenis van ischemie, hypertensie, diabetes of hyperlipidemie.

Myelosuppressie

Myelosuppressie werd in alle patiëntengroepen vaak gerapporteerd. De frequentie van graad 3 of 4 trombocytopenie, neutropenie en anemie was hoger bij patiënten met AP-CML en BP-CML/Ph+ ALL dan bij patiënten met CP-CML (zie Tabel 4). Myelosuppressie werd gemeld bij patiënten met normale laboratoriumwaarden bij de uitgangssituatie, evenals bij patiënten met reeds bestaande laboratoriumafwijkingen.

Stopzetting wegens myelosuppressie was zeldzaam (trombocytopenie 4,5%, neutropenie en anemie elk <1%).

Tabel 4 Incidentie van klinisch relevante graad 3/4* laboratoriumafwijkingen bij $\geq 2\%$ van de patiënten in alle ziektegroepen

Laboratoriumtest	Alle patiënten (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Hematologie				
Trombocytopenie (verlaagd aantal bloedplaatjes)	40	35	49	46
Neutropenie (verlaagde ANC)	34	23	52	52
Leukopenie (verlaagd aantal WBC)	25	12	37	53
Anemie (verlaagd Hgb)	20	8	31	46
Lymfopenie	17	10	25	28
Biochemie				
Verhoogde lipaseactiviteit	13	12	13	14
Verlaagd fosforgehalte	9	9	12	9
Verhoogd glucosegehalte	7	7	12	1
Verhoogde ALAT-activiteit	6	4	8	7
Verhoogd natriumgehalte	5	5	6	2
Verhoogde ASAT-activiteit	4	3	6	3
Verhoogd kaliumgehalte	2	2	1	3
Verhoogde activiteit alkalisch fosfatase	2	1	4	2
Bilirubinegehalte	1	<1	2	1
Verlaagd kaliumgehalte	2	<1	5	2
Verhoogde amylaseactiviteit	3	3	2	3
Verlaagd calciumgehalte	1	<1	2	1
ALAT=alanineaminotransferase, ANC=absoluut aantal neutrofielen, ASAT=aspartaataminotransferase, Hgb=hemoglobine, WBC=witte bloedcellen. *Gerapporteerd volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 4.0, van het National Cancer Institute.				

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn incidentele meldingen gedaan van onbedoelde overdosering met Iclusig. Enkelvoudige doses van 165 mg en naar schatting 540 mg bij twee patiënten leidden niet tot klinisch significante bijwerkingen. Meerdere doses van 90 mg per dag gedurende 12 dagen bij een patiënt leidde tot longontsteking, systemische ontstekingsreactie, atriumfibrilleren en asymptomatische, matige pericardiale effusie. De behandeling werd onderbroken, de bijwerkingen werden opgelost en Iclusig werd hervat met 45 mg eenmaal daags. In het geval van een overdosering met Iclusig dient de patiënt te worden geobserveerd en passende ondersteunende behandeling te krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01XE24

Ponatinib is een krachtige pan-BCR-ABL-remmer met structurelementen, zoals een drievoudige koolstof-koolstofbinding, die hoge bindingsaffiniteit met natief BCR-ABL en mutante vormen van het ABL-kinase mogelijk maken. Ponatinib remt de tyrosinekinaseactiviteit van ABL en T315I-gemuteerd ABL met IC_{50} -waarden van respectievelijk 0,4 en 2,0 nM. In celassays doorbrak ponatinib de door mutaties in het BCR-ABL-kinasedomein gemedieerde resistentie voor imatinib, dasatinib en nilotinib. In preklinische mutageneseonderzoeken werd vastgesteld dat een ponatinibconcentratie van 40 nM voldoende is om de levensvatbaarheid van cellen die alle geteste BCR-ABL-mutanten tot expressie brengen, te remmen met >50% (waaronder T315I) en het verschijnen van mutante klonen te onderdrukken. In een celassay met versnelde mutagenese werd geen mutatie in BCR-ABL gedetecteerd die resistentie tegen 40 nM ponatinib kon geven. Ponatinib veroorzaakte krimp van tumoren en langere overleving bij muizen met tumoren die natief of T315I-gemuteerd BCR-ABL tot expressie brachten. Bij doses van 30 mg of hoger zijn de dalconcentraties van ponatinib in het plasma bij steady state doorgaans hoger dan 21 ng/ml (40 nM). Bij doses van 15 mg of hoger vertoonden 32 van de 34 patiënten (94%) een $\geq 50\%$ afname van CRKL-fosforylering, een biologische marker voor BCR-ABL-remming, in perifere mononucleaire bloedcellen. Ponatinib remt de activiteit van andere klinisch relevante kinasen met IC_{50} -waarden lager dan 20 nM en heeft cellulaire activiteit aangetoond tegen RET, FLT3 en KIT, en leden van de kinasefamilies FGFR, PDGFR en VEGFR.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Iclusig bij CML- en Ph+ ALL-patiënten die resistent of intolerant waren voor eerdere therapie met tyrosinekinaseremmers (TKI), werden beoordeeld in een open-label, internationaal, multicentrisch onderzoek met enkele behandelingsgroep. Alle patiënten kregen eenmaal daags 45 mg Iclusig toegediend met de mogelijkheid tot dosisverlaging, en onderbreking gevolgd door hervatting van de toediening en weer verhoging van de dosis. Patiënten werden toegewezen aan één van zes cohorten op basis van ziektefase (CP-CML, AP-CML of BP-CML/Ph+ ALL), resistentie of intolerantie (R/I) voor dasatinib of nilotinib en de aanwezigheid van de T315I-mutatie. Het onderzoek loopt nog.

Resistentie in het geval van CP-CML werd gedefinieerd als het niet bereiken van een complete hematologische respons (na 3 maanden), een kleine cytogenetische respons (na 6 maanden), of een uitgebreide cytogenetische respons (na 12 maanden) tijdens behandeling met dasatinib of nilotinib. CP-CML-patiënten die een verlies van respons vertoonden of de ontwikkeling van een mutatie in het kinasedomein zonder complete cytogenetische respons of progressie naar AP-CML of BP-CML op enig moment tijdens behandeling met dasatinib of nilotinib, werden ook als resistent beschouwd. Resistentie in het geval van AP-CML en BP-CML/Ph+ ALL werd gedefinieerd als het niet bereiken van uitgebreide hematologische respons (AP-CML na 3 maanden, BP-CML/Ph+ ALL na 1 maand), een verlies van uitgebreide hematologische respons (op enig moment), of de ontwikkeling van een

mutatie in het kinasedomein zonder een uitgebreide hematologische respons tijdens behandeling met dasatinib of nilotinib.

Intolerantie werd gedefinieerd als de stopzetting van dasatinib of nilotinib wegens toxiciteit ondanks optimale behandeling daarvan, zonder complete cytogenetische respons voor CP-CML-patiënten of uitgebreide hematologische respons voor AP-CML-, BP-CML- of Ph+ ALL-patiënten.

Het primaire werkzaamheidseindpunt bij CP-CML was uitgebreide cytogenetische respons (MCyR), inclusief complete en partiële cytogenetische respons (CCyR en PCyR). De secundaire werkzaamheidseindpunten bij CP-CML waren complete hematologische respons (CHR) en uitgebreide moleculaire respons (MMR).

Het primaire werkzaamheidseindpunt bij AP-CML en BP-CML/Ph+ ALL was uitgebreide hematologische respons (MaHR), gedefinieerd als een complete hematologische respons (CHR) of geen aanwijzingen voor leukemie (NEL). De secundaire werkzaamheidseindpunten bij AP-CML en BP-CML/Ph+ ALL waren MCyR en MMR.

Voor alle patiënten waren bijkomende secundaire werkzaamheidseindpunten onder meer: bevestigde MCyR, tijd tot respons, duur van respons, progressievrije overleving en totale overleving.

Bij dit onderzoek werden 449 patiënten geïncludeerd, van wie er 444 in aanmerking kwamen voor analyse: 267 CP-CML-patiënten (R/I-cohort: n=203, T315I-cohort: n=64), 83 AP-CML-patiënten (R/I-cohort: n=65, T315I-cohort: n=18), 62 BP-CML (R/I-cohort: n=38, T315I-cohort: n=24) en 32 Ph+ ALL-patiënten (R/I-cohort: n=10, T315I-cohort: n=22). Een eerdere MCyR of beter (MCyR, MMR of CMR) op dasatinib of nilotinib werd bereikt bij slechts 26% van de patiënten met CP-CML, en een voorafgaande MaHR of beter (MaHR, MCyR, MMR of CMR) werd bereikt bij respectievelijk slechts 21% en 24% van de AP-CML- en BP-CML/Ph+ ALL-patiënten. Demografische kenmerken bij de uitgangssituatie staan hieronder in Tabel 5 beschreven.

Tabel 5 Demografische gegevens en ziektekenmerken

Kenmerken van patiënt bij aanvang	Totale veiligheidspopulatie N=449
Leeftijd	
Mediaan, jaren (bereik)	59 (18 - 94)
Geslacht, n (%)	
Man	238 (53%)
Ras, n (%)	
Aziatisch	59 (13%)
Zwart/Afro-Amerikaan	25 (6%)
Blank	352 (78%)
Anders	13 (3%)
ECOG Performance Status, n (%)	
ECOG=0 of 1	414 (92%)
Ziektegeschiedenis	
Mediane tijd van diagnose tot eerste dosis, jaren (bereik)	6,09 (0,33 - 28,47)
Resistent voor eerdere TKI-therapie*, n (%)	374 (88%)
Eerdere TKI-therapie – aantal behandelingen, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
BCR-ABL-mutatie waargenomen bij aanvang, n (%)	
Geen	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)

* van de 427 patiënten die eerdere TKI-therapie met dasatinib of nilotinib meldden

In totaal had 55% van de patiënten één of meer BCR-ABL-kinasedomeinmutaties bij aanvang. De vaakst voorkomende waren: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) en E359V (4%). Bij 67% van de CP-CML-patiënten in het R/I-cohort werden geen mutaties waargenomen bij aanvang van het onderzoek.

De werkzaamheidsresultaten staan in tabellen 6, 7 en 8 weergegeven.

Tabel 6 Werkzaamheid van Iclusig bij resistente of intolerante patiënten met CML in de chronische fase

	Totaal (N=267)	Resistent of intolerant	
		R/I-cohort (N=203)	T315I-cohort (N=64)
Cytogenetische respons			
Uitgebreid(MCyR) ^a % (95% BI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Compleet (CCyR) % (95% BI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
Uitgebreide moleculaire respons^b % (95% BI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
^a Primair eindpunt voor CP-CML-cohorten was MCyR, waartoe zowel complete (geen waarneembare Ph+-cellen) als partiële (1% tot 35% Ph+-cellen) cytotogenetische respons werden gerekend.			
^b Gemeten in perifeer bloed. Gedefinieerd als een verhouding $\leq 0,1\%$ van BCR-ABL- tot ABL-transcripten op de Internationale Schaal (IS) (d.w.z. $\leq 0,1\%$ BCR-ABL ^{IS} ; patiënten moeten het b2a2/b3a2- (p210-) transcript hebben) in perifeer bloed, gemeten door middel van kwantitatieve reverse-transcriptase-polymerasekettingreactie (qRT PCR).			

CP-CML-patiënten die minder eerdere TKI's hadden gekregen, bereikten een hogere cytotogenetische, hematologische en moleculaire respons. Van de CP-CML-patiënten die eerder met één, twee of drie TKI's waren behandeld, bereikte respectievelijk 81% (13/16), 61% (65/105) en 46% (66/143) een MCyR tijdens behandeling met Iclusig.

Van de CP-CML-patiënten zonder waargenomen mutatie bij aanvang bereikte 46% (62/136) een MCyR.

Voor elke BCR-ABL-mutatie die bij meer dan één CP-CML-patiënt bij aanvang werd waargenomen, werd na behandeling met Iclusig een MCyR bereikt.

Bij CP-CML-patiënten die MCyR bereikten, was de mediane tijd tot MCyR 84 dagen (bereik: 49 tot 334 dagen) en bij patiënten die MMR bereikten, was de mediane tijd tot MMR 167 dagen (bereik: 55 tot 421 dagen). Ten tijde van geüpdatete rapportage met een minimale follow-up van 27 maanden voor alle huidige patiënten, was de mediane duur van MCyR en MMR nog niet bereikt. Op basis van Kaplan-Meier-schattingen wordt verwacht dat 87% (95% BI: [78%-92%]) van de CP-CML-patiënten (mediane behandelingsduur: 866 dagen) die een MCyR bereikten en 66% (95% BI: [55%-75%]) van de CP-CML-patiënten die een MMR bereikten deze respons bij 24 maanden behouden.

Tabel 7 Werkzaamheid van Iclusig bij resistente of intolerante CML-patiënten in de gevorderde fase

	CML in acceleratiefase			CML in blastaire fase		
	Totaal (N=83)	Resistent of intolerant		Totaal (N=62)	Resistent of intolerant	
		R/I-cohort (N=65)	T315I-cohort (N=18)		R/I-cohort (N=38)	T315I-cohort (N=24)
Percentage hematologische respons						
Uitgebreid ^a (MaHR) % (95% BI)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26-74)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Compleet ^b (CHR) % (95% BI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Uitgebreide cytogenetische respons^c % (95% BI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a Primair eindpunt voor AP-CML- en BP-CML/Ph+ ALL-cohorten was MaHR, waartoe complete hematologische respons en geen aanwijzingen voor leukemie werden gerekend. ^b CHR: WBC ≤ institutioneel ULN, ANC ≥ 1.000/mm ³ , bloedplaatjes ≥ 100.000/mm ³ , geen blasten of promyelocyten in perifere bloed, beenmergblasten ≤ 5%, < 5% myelocyten plus metamyelocyten in perifere bloed, basofielen < 5% in perifere bloed, geen extramedullaire betrokkenheid (waaronder geen hepatomegalie of splenomegalie). ^c Tot MCyR wordt zowel complete (geen waarneembare Ph+-cellen) als partiële (1% tot 35% Ph+-cellen) cytogenetische respons gerekend.						

Tabel 8 Werkzaamheid van Iclusig bij resistente of intolerante Ph+ ALL-patiënten

	Totaal (N=32)	Resistent of intolerant	
		R/I-cohort (N=10)	T315I-cohort (N=22)
Percentage hematologische respons			
Uitgebreid ^a (MaHR) % (95% BI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Volledig ^b (CHR) % (95% BI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Uitgebreide cytogenetische respons^c % (95% BI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a Primair eindpunt voor AP-CML- en BP-CML/Ph+ ALL-cohorten was MaHR, waartoe complete hematologische respons en geen aanwijzingen voor leukemie werden gerekend. ^b CHR: WBC ≤ institutioneel ULN, ANC ≥ 1.000/mm ³ , bloedplaatjes ≥ 100.000/mm ³ , geen blasten of promyelocyten in perifere bloed, beenmergblasten ≤ 5%, < 5% myelocyten plus metamyelocyten in perifere bloed, basofielen < 5% in perifere bloed, geen extramedullaire betrokkenheid (waaronder geen hepatomegalie of splenomegalie). ^c Tot MCyR wordt zowel complete (geen waarneembare Ph+-cellen) als partiële (1% tot 35% Ph+-cellen) cytogenetische respons gerekend.			

De mediane tijd tot MaHR was bij patiënten met AP-CML, BP-CML en Ph+ ALL respectievelijk 21 dagen (bereik: 12 tot 176 dagen), 29 dagen (bereik: 12 tot 113 dagen) en 20 dagen (bereik: 11 tot 168 dagen). Ten tijde van geüpdatete rapportage met een minimale follow-up van 27 maanden voor alle huidige patiënten werd, de mediane duur van MaHR voor AP-CML- (mediane behandelingsduur: 590 dagen), BP-CML- (mediane behandelingsduur: 89 dagen) en Ph+ ALL-patiënten (mediane behandelingsduur: 81 dagen) geschat op respectievelijk 13,1 maanden (bereik: 1,2 tot 35,8+ maanden), 6,1 maanden (bereik: 1,8 tot 31,8+ maanden) en 3,3 maanden (bereik: 1,8 tot 13,0 maanden).

Voor alle patiënten in het fase 2-onderzoek wees het verband tussen dosisintensiteit en veiligheid erop dat er significante stijgingen zijn van bijwerkingen graad ≥ 3 (hartfalen, arteriële trombose, hypertensie, trombocytopenie, pancreatitis, neutropenie, huiduitslag, verhoging van ALAT, verhoging van ASAT, verhoging van lipase, myelosuppressie) over het dosisbereik van 15 tot 45 mg eenmaal daags.

Conclusie van de analyse van het verband tussen dosisintensiteit en veiligheid in het fase 2-onderzoek was dat na aanpassing voor covariabelen de algemene dosisintensiteit in significante mate samenhangt met een verhoogd risico op vasculaire occlusie, met een odds ratio van ongeveer 1,6 voor elke stijging met 15 mg. Bovendien doen resultaten van logistische regressieanalyses van gegevens van patiënten in het fase 1-onderzoek vermoeden dat er een verband bestaat tussen systemische blootstelling (AUC) en het optreden van voorvallen van arteriële trombose. Bijgevolg wordt verwacht dat een verlaging van de dosis het risico op voorvallen van vasculaire occlusie verlaagt, hoewel de analyse deed vermoeden dat er een “carry over” effect van hogere doses kan bestaan, zodanig dat het verscheidene maanden kan duren voordat een dosisverlaging zich uit in een verlaging van het risico. Andere covariabelen die in deze analyse een statistisch significant verband aantonen met het optreden van voorvallen van vasculaire occlusie zijn medische voorgeschiedenis van ischemie en leeftijd.

Dosisverlaging bij CP-CML-patiënten

In het fase 2-onderzoek werden dosisverlagingen aanbevolen na bijwerkingen; bovendien werden in oktober 2013 in dit onderzoek nieuwe aanbevelingen geïntroduceerd voor prospectieve dosisverlaging bij alle CP-CML-patiënten die geen bijwerkingen vertoonden met als doel het risico op voorvallen van vasculaire occlusie te verlagen.

Veiligheid

In het fase 2-onderzoek bereikten, 87 CP-CML-patiënten MCyR bij een dosis van 45 mg, 45 CP-CML-patiënten bereikten MCyR na een dosisverlaging tot 30 mg, voornamelijk vanwege bijwerkingen.

Voorvallen van vasculaire occlusie kwamen voor bij 44 van deze 132 patiënten. De meeste van deze voorvallen kwamen voor bij de dosis waarbij de patiënt MCyR bereikte; na dosisverlaging kwamen minder voorvallen voor.

Tabel 9 Eerste bijwerkingen van vasculaire occlusie bij CP-CML-patiënten die MCyR bereikten bij 45 mg of 30 mg (extractie van gegevens dd 7 april 2014)

	Meest recente dosis bij het begin van het eerste voorval van vasculaire occlusie		
	45 mg	30 mg	15 mg
Bereikte MCyR bij 45 mg (N=87)	19	6	0
Bereikte MCyR bij 30 mg (N=45)	1	13	5

Werkzaamheid

Voorlopige gegevens van het fase 2-onderzoek zijn beschikbaar over het behouden van de respons (MCyR en MMR) bij alle CP-CML-patiënten die om welke reden dan ook een dosisverlaging ondergingen. Tabel 10 geeft deze gegevens weer voor patiënten die MCyR en MMR bereikten bij 45 mg; vergelijkbare gegevens zijn beschikbaar voor patiënten die MCyR en MMR bereikten bij 30 mg.

De meeste patiënten die een dosisverlaging ondergingen, handhaafden de respons (MCyR en MMR) zolang de op dit moment beschikbare follow-up duurt. Bij de meeste patiënten die uiteindelijk de dosis verlaagden tot 15 mg werd hun dosis aanvankelijk gedurende enige tijd verlaagd tot 30 mg. Een aantal patiënten onderging geen dosisverlaging, op basis van een individuele afweging van voordelen en risico's.

Verdere gegevens over het behoud van de respons zijn noodzakelijk om een formele aanbeveling te kunnen doen voor dosisaanpassingen zonder een bijwerking in het kader van een strategie voor risicobeperking (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Tabel 10 Behoud van respons bij CP-CML-patiënten die MCyR of MMR bereikten bij een dosis van 45 mg (extractie van gegevens dd 7 april 2014)

	Bereikten MCyR bij 45 mg (N=87)		Bereikten MMR bij 45 mg (N=63)	
	Aantal patiënten	Behoud van MCyR	Aantal patiënten	Behoud van MMR
Geen dosisverlaging	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Dosisverlaging tot alleen 30 mg	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 dagen verlaging bij 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 dagen verlaging bij 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 dagen verlaging bij 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Iedere dosisverlaging tot 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 dagen verlaging bij 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 dagen verlaging bij 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 dagen verlaging bij 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

De antileukemieactiviteit van Iclusig werd ook beoordeeld in een fase 1-onderzoek met dosisverhoging, waaraan 65 CML- en Ph+ ALL-patiënten deelnamen. Dit onderzoek loopt nog. Van de 43 CP-CML-patiënten bereikten 31 patiënten een MCyR met een mediane follow-upduur van 25,3 maanden (bereik: 1,7 tot 38,4 maanden). Ten tijde van rapportage hadden 25 CP-CML-patiënten MCyR bereikt (mediane duur van MCyR was nog niet bereikt).

Elektrofysiologie van het hart

Het vermogen van Iclusig om het QT-interval te verlengen, werd beoordeeld bij 39 leukemiepatiënten die 30 mg, 45 mg of 60 mg Iclusig eenmaal daags kregen. Bij de uitgangssituatie en bij steady state werden seriële ecg's in triplo opgenomen om het effect van ponatinib op QT-intervallen te beoordelen. In dit onderzoek werden geen klinisch significante veranderingen in het gemiddelde QTc-interval (d.w.z. >20 ms) ten opzichte van de uitgangssituatie waargenomen. Bovendien vertonen de farmacokinetisch-farmacodynamische modellen geen verband tussen blootstelling en effect, met een gemiddelde QTcF-verandering van -6,4 ms (bovenste betrouwbaarheidsinterval -0,9 ms) bij C_{max} voor de groep die 60 mg kreeg.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Iclusig bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 1 jaar met CML en Ph+ ALL. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Iclusig bij pediatriese patiënten van 1 jaar tot jonger dan 18 jaar met CML en Ph+ ALL (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrijsch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Piekconcentraties van ponatinib werden ongeveer 4 uur na orale toediening waargenomen. Binnen het bereik van de klinisch relevante doses die bij patiënten zijn beoordeeld (15 mg tot 60 mg), vertoonde ponatinib dosisproportionele verhogingen in zowel C_{\max} als AUC. De geometrisch gemiddelde (CV%) C_{\max} - en $AUC_{(0-\tau)}$ -blootstellingen die voor ponatinib 45 mg dagelijks bij steady state werden bereikt, waren respectievelijk 77 ng/ml (50%) en 1296 ng•h/ml (48%). Na een vetrijke of een vetarme maaltijd waren blootstellingen aan ponatinib in plasma (C_{\max} en AUC) niet anders dan onder nuchtere omstandigheden. Iclusig kan zowel met als zonder voedsel worden toegediend. Gelijktijdige toediening van Iclusig met een sterke remmer van maagzuursecretie resulteerde in een kleine daling van de C_{\max} van ponatinib zonder daling van de $AUC_{0-\infty}$.

Distributie

Ponatinib bindt *in vitro* sterk (>99%) aan plasma-eiwitten. De bloed/plasmaverhouding van ponatinib is 0,96. Ponatinib wordt niet verdrongen door gelijktijdige toediening van ibuprofen, nifedipine, propranolol, salicylzuur of warfarine. Bij dagelijkse doses van 45 mg is het geometrisch gemiddelde (CV%) schijnbare distributievolumen bij steady state 1.101 l (94%). Dit wijst erop dat ponatinib uitgebreid in de extravasculaire ruimte wordt gedistribueerd. *In-vitro*-onderzoeken suggereren dat ponatinib ofwel geen substraat, dan wel een zwak substraat is voor zowel P-gp als borstkankerresistentie-eiwit BCRP. Ponatinib is geen substraat voor de humane organische anion transporterende polypeptiden OATP1B1, OATP1B3 of de organische-kationentransporter OCT-1.

Biotransformatie

Ponatinib wordt door esterasen en/of amidasen gemetaboliseerd tot een inactief carbonzuur en wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd tot een N-desmethylmetaboliet die 4 keer minder actief is dan ponatinib. Het carbonzuur en de N-desmethylmetaboliet maken respectievelijk 58% en 2% van het circulerende ponatinibgehalte uit.

Bij therapeutische concentraties in het serum remde ponatinib *in vitro* niet OATP1B1, OATP1B3, OCT1 of OCT2, organische-aniontransporters OAT1 of OAT3, of de galzoutexportpomp (BSEP). Daarom zijn klinische geneesmiddelinteracties als gevolg van door ponatinib gemedieerde remming van substraten voor deze transporters niet waarschijnlijk. *In-vitro*-onderzoeken duiden erop dat het niet waarschijnlijk is dat klinische geneesmiddelinteracties optreden als gevolg van door ponatinib gemedieerde remming van het metabolisme van substraten voor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A of CYP2D6.

Een *in-vitro*-onderzoek met humane hepatocyten duidde erop dat het ook niet waarschijnlijk is dat klinische geneesmiddelinteracties optreden als gevolg van door ponatinib gemedieerde inductie van het metabolisme van substraten voor CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A.

Eliminatie

Na enkelvoudige en meervoudige doses van 45 mg Iclusig was de terminale eliminatiehalfwaardetijd van ponatinib 22 uur en werd de steady state doorgaans bereikt binnen 1 week van continue toediening. Bij eenmaaldaagse toediening worden de plasmablootstellingen aan ponatinib met ongeveer een factor 1,5 verhoogd tussen de eerste dosis en steady state. Hoewel blootstellingen aan ponatinib in plasma stegen tot steady state niveaus bij continue dosering, voorspelt een farmacokinetische populatieanalyse een beperkte stijging in schijnbare orale klaring in de eerste twee weken van continue dosering, wat niet als klinisch relevant wordt beschouwd. Ponatinib wordt voornamelijk via de ontlasting geëlimineerd. Na een enkele orale dosis [14 C]-gelabeld ponatinib werd ongeveer 87% van de radioactieve dosis teruggevonden in de ontlasting en ongeveer 5% in de urine. Onveranderd ponatinib maakte in de ontlasting en urine respectievelijk 24% en <1% van de toegediende dosis uit. De rest van de dosis was omgezet in metabolieten.

Nierfunctiestoornis

Iclusig is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornis. Hoewel uitscheiding via de nieren geen belangrijke eliminatieweg voor ponatinib is, is de potentiële beïnvloeding van de eliminatie via de lever door matige of ernstige nierfunctiestoornis niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Een enkelvoudige dosis van 30 mg ponatinib werd toegediend aan patiënten met een lichte, matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis en aan gezonde vrijwilligers met een normale leverfunctie. De C_{\max} van ponatinib was vergelijkbaar bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis en gezonde vrijwilligers met een normale leverfunctie. Bij patiënten met een matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis waren de C_{\max} en $AUC_{0-\infty}$ van ponatinib lager. Bij patiënten met een lichte, matig ernstige en ernstige leverfunctiestoornis was de eliminatiehalfwaardetijd van ponatinib in plasma langer, maar niet klinisch significant anders dan bij gezonde vrijwilligers met een normale leverfunctie.

Vergeleken met gezonde vrijwilligers met een normale leverfunctie werden geen grote verschillen in de farmacokinetiek van ponatinib waargenomen bij patiënten met verschillende gradaties van leverfunctiestoornis. Een verlaging van de startdosis van Iclusig bij patiënten met een leverfunctiestoornis is niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Intrinsieke factoren die van invloed zijn op de farmacokinetiek van ponatinib

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om de effecten van geslacht, leeftijd, ras en lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van ponatinib vast te stellen. Een voor ponatinib uitgevoerde geïntegreerde farmacokinetische populatieanalyse wijst erop dat leeftijd voorspellend kan zijn voor de variabiliteit in de schijnbare orale klaring (CL/F) van ponatinib. Geslacht, ras en lichaamsgewicht waren niet voorspellend voor het verklaren van de variabiliteit tussen patiënten in de farmacokinetiek van ponatinib.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Iclusig is beoordeeld in onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, reproductietoxiciteit en fototoxiciteit.

Ponatinib vertoonde geen genotoxische eigenschappen bij beoordeling in de standaard *in-vitro*- en *in-vivo*-systemen.

Bijwerkingen die niet waargenomen zijn in klinische onderzoeken, maar wel bij dieren bij vergelijkbare blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus en die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden worden hieronder beschreven.

Depletie van lymfeorganen werd waargenomen bij ratten en cynomolgus-apen in toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde toediening. De effecten bleken omkeerbaar na stoppen van de behandeling.

Hyper-/hypoplastische veranderingen van de chondrocyten in de physis werden bij ratten opgemerkt in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening.

Bij ratten gingen inflammatoire veranderingen gepaard met toenames van neutrofielen-, monocyt-en eosinofielen aantallen, en verhoging van het fibrinogeengehalte in de preputium- en clitorisklieren na chronische toediening.

Huidveranderingen in de vorm van korsten, hyperkeratose of erytheem werden waargenomen in toxiciteitsonderzoeken bij cynomolgus-apen. In toxiciteitsonderzoeken bij ratten werd droge, schilferige huid waargenomen.

In een onderzoek bij ratten werden diffuus hoornvliesoedeem met neutrofieleninfiltratie, en hyperplastische veranderingen in het lensseptheel, die duiden op een lichte fototoxische reactie, waargenomen bij dieren die met 5 en 10 mg/kg ponatinib waren behandeld.

Bij cynomolgus-aper werd systolisch hartgeruis zonder macroscopische of microscopische correlaten opgemerkt bij individuele dieren die werden behandeld met 5 en 45 mg/kg in het toxiciteitsonderzoek met enkele toediening en met 1, 2,5 en 5 mg/kg in het 4 weken durende toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend.

Bij cynomolgus-aper ging schildklierfollikelatrofie meestal gepaard met een verlaging van T3-gehaltes en werd een neiging tot verhoogde TSH-gehaltes waargenomen in het 4 weken durende toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening bij cynomolgus-aper.

Ponatinibgerelateerde microscopische bevindingen in de eierstokken (verhoogde follikelatresie) en testes (minimale degeneratie van geslachtscellen) werden opgemerkt bij dieren die met 5 mg/kg ponatinib werden behandeld in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening bij cynomolgus-aper.

Ponatinib in doses van 3, 10 en 30 mg/kg gaf verhogingen in de urineproductie en elektrolytexcreties, en veroorzaakte een afgenomen lediging van de maag in veiligheidsfarmacologische onderzoeken bij ratten.

Bij ratten werden embryofetale toxiciteit in de vorm van verlies na implantatie, verlaagd foetaal lichaamsgewicht en meerdere veranderingen in weke delen en skelet waargenomen bij maternaal toxische doses. Meerdere veranderingen in weke delen en skelet van de foetus werden ook waargenomen bij maternaal niet-toxische doses.

Bij onvolwassen ratten werd mortaliteit door inflammatoire effecten waargenomen bij dieren behandeld met 3 mg/kg/dag. Verminderde gewichtstoename werd waargenomen bij doses van 0,75, 1,5 en 3 mg/kg/dag tijdens de behandelingsfasen voor en kort na het zogen. Ponatinib had geen negatief effect op belangrijke ontwikkelingsparameters in het toxiciteitsonderzoek bij onvolwassen dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Buitenlaag (coating) van de tablet

Talk
Macrogol 4000
Poly(vinylalcohol)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De fles bevat één verzegeld busje met daarin een moleculaire zeef als droogmiddel. Het busje in de fles bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met schroefdop, met 30 of 90 filmomhulde tabletten, alsook één plastic busje met daarin een moleculaire zeef als droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verwijdering:

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Instructies:

Patiënten moeten worden geadviseerd het busje met droogmiddel in de fles niet in te slikken.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in.

Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

Een RMP-update dient te worden ingediend tegen 24 november 2014.

• Extra risicobeperkende maatregelen

In elke Lidstaat dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de lay-out en inhoud van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van communicatiemedia,

distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma, overeen te komen met de nationale bevoegde instantie.

Het voorlichtingsprogramma heeft tot doel informatie te geven die helpt bij het identificeren van patiënten die in aanmerking komen voor de therapie, bij het begrijpen van de manier waarop ponatinib veilig dient te worden gebruikt, de risico's voor patiënten en de belangrijke bijwerkingen waarvoor follow-up en dosisaanpassing worden aanbevolen.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient ervoor te zorgen dat in elke Lidstaat waar ICLUSIG in de handel wordt gebracht alle artsen, van wie wordt verwacht dat ze ICLUSIG voorschrijven, de Brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg krijgen.

Belangrijkste elementen van de Brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Belang van afwegen van de risico's voordat behandeling met ponatinib wordt gestart.
 - Beschikbare gegevens over het verband tussen de dosis en het risico op voorvallen van vasculaire occlusie. Factoren waarmee rekening moet worden gehouden indien een dosisverlaging wordt overwogen bij CP-CML-patiënten die een MCyR hebben bereikt zonder een bijwerking. Aanbeveling voor nauwlettende monitoring van respons als een dosis wordt verlaagd.
 - Aanbeveling om te overwegen ponatinib stop te zetten indien geen complete hematologische respons is opgetreden na 3 maanden (90 dagen).
 - Informatie over belangrijke bijwerkingen waarvoor monitoring en/of dosisaanpassing worden aanbevolen, zoals vermeld in de SPC: pancreatitis, verhoogde amylase- en lipaseniveaus, myelosuppressie, afwijkende leverfunctietestwaarden, hemorragie, hartfalen/linkerventrikeldisfunctie, voorvallen van vasculaire occlusie, en hypertensie.
 - Instructies over de behandeling van bijwerkingen op basis van monitoring en dosisaanpassingen of stopzetting van behandeling.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de optimale startdosis te bepalen voor Iclusig, en om de veiligheid en werkzaamheid van Iclusig te karakteriseren na dosisverlagingen nadat MCyR is bereikt bij patiënten met CP-CML, moet de vergunninghouder een dosisvariërend onderzoek uitvoeren en de resultaten indienen.	Juni 2019

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENVERPAKKING EN ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iclusig 15 mg filmomhulde tabletten
Ponatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg ponatinib (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 tabletten
180 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Buitenverpakking:
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/839/001 60 filmomhulde tabletten
EU/1/13/839/002 180 filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Buitenverpakking:
Iclusig 15 mg

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENVERPAKKING EN ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iclusig 45 mg filmomhulde tabletten
Ponatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg ponatinib (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten
90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Buitenverpakking:
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/839/003 30 filmomhulde tabletten
EU/1/13/839/004 90 filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Buitenverpakking:
Iclusig 45 mg

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Iclusig 15 mg filmomhulde tabletten Iclusig 45 mg filmomhulde tabletten ponatinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Iclusig en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Iclusig niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Iclusig?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Iclusig?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Iclusig en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Iclusig wordt **gebruikt voor de behandeling van** volwassenen met de onderstaande typen **leukemie**, die niet langer baat hebben bij behandeling met andere geneesmiddelen of die een bepaalde genetische verandering (T315I-mutatie) hebben:

- chronische myeloïde leukemie (CML): een vorm van bloedkanker waarbij er te veel afwijkende witte bloedcellen zijn in het bloed en in het beenmerg (waar bloedcellen worden aangemaakt)
- Philadelphiachromosoom-positieve acute lymfoblastische leukemie (Ph+ ALL): een type leukemie waarbij er te veel onvolgroeide witte bloedcellen in het bloed en het beenmerg zijn. Bij dit type leukemie is er een stukje DNA (het erfelijk materiaal) veranderd in een afwijkend chromosoom, het Philadelphiachromosoom.

Iclusig behoort tot een groep van geneesmiddelen die tyrosinekinaseremmers worden genoemd. Bij patiënten met CML en Ph+ ALL wekt een verandering in het DNA een signaal op waardoor het lichaam afwijkende witte bloedcellen gaat aanmaken. Iclusig blokkeert dit signaal en stopt daardoor de aanmaak van deze cellen.

2. Wanneer mag u Iclusig niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als u:

- een lever- of alvleesklierstoornis hebt of als u een verminderde nierfunctie hebt.
Uw arts zal dan misschien extra voorzorgsmaatregelen nemen.
- een geschiedenis van alcoholmisbruik hebt
- eerder een hartaanval of beroerte hebt gehad
- een geschiedenis van bloedstolsels in uw bloedvaten hebt
- hartproblemen, waaronder hartfalen, een onregelmatige hartslag en verlenging van het QT-interval hebt
- een hoge bloeddruk hebt
- een voorgeschiedenis van bloedingsproblemen hebt.

Uw arts zal de volgende testen uitvoeren:

- beoordeling van uw hartfunctie en van de toestand van uw slagaders en aders
- een bepaling van het bloedbeeld
Dit zal in de eerste 3 maanden na het begin van de therapie elke 2 weken worden herhaald.
Daarna gebeurt dit maandelijks of zoals aangegeven door de arts.
- controles van een serumeiwit dat lipase heet
Een serumeiwit dat lipase heet, zal in de eerste 2 maanden om de 2 weken en daarna periodiek worden gecontroleerd. Als er een verhoogd lipasegehalte wordt gevonden, kan het nodig zijn om de behandeling te onderbreken of de dosis te verlagen.
- levertesten
Leverfunctietesten zullen periodiek worden gedaan, zoals aangegeven door uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar worden gegeven omdat er geen gegevens zijn voor het gebruik ervan bij kinderen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Iclusig nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werking van Iclusig beïnvloeden of kunnen door Iclusig worden beïnvloed:

- **ketoconazol, itraconazol, voriconazol:** geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties;
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** geneesmiddelen voor de behandeling van een hiv-infectie;
- **claritromycine, telitromycine, troleandomycine:** geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties;
- **nefazodon:** een geneesmiddel voor de behandeling van depressie;
- **sint-janskruid:** een kruidengeneesmiddel voor de behandeling van depressie;
- **carbamazepine:** een geneesmiddel voor de behandeling van epilepsie, gemoedsstoornissen (geluksgevoel en depressie) en bepaalde pijnen;
- **fenobarbital, fenytoïne:** geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie;
- **rifabutine, rifampicine:** geneesmiddelen voor de behandeling van tuberculose en bepaalde andere infecties;
- **digoxine:** een geneesmiddel voor de behandeling van zwakte van het hart;
- **dabigatran:** een geneesmiddel voor het voorkomen van bloedstolsels;
- **colchicine:** een geneesmiddel voor de behandeling van jichtaanvallen;
- **pravastatine, rosuvastatine:** geneesmiddelen voor het verlagen van een verhoogd cholesterolgehalte;
- **methotrexaat:** een geneesmiddel voor de behandeling van ernstige gewrichtsontsteking (reumatoïde artritis), kanker en de huidziekte psoriasis;

- **sulfasalazine:** een geneesmiddel voor de behandeling van ernstige darmontsteking en reumatische gewrichtsontsteking.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vermijd grapefruitproducten, zoals grapefruitsap.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Adviezen over voorbehoedsmiddelen voor mannen en vrouwen**
Vrouwen die zwanger kunnen worden en die met Iclusig worden behandeld, mogen niet zwanger worden. **Mannen** die met Iclusig worden behandeld, wordt geadviseerd tijdens de behandeling geen kind te verwekken. Tijdens de behandeling moet een effectief voorbehoedsmiddel worden gebruikt.
 Als u zwanger bent, gebruik Iclusig dan **uitsluitend als uw arts u vertelt dat het absoluut noodzakelijk is**, omdat er mogelijke risico's zijn voor het ongeboren kind.
- **Borstvoeding**
 Tijdens de behandeling met Iclusig moet met borstvoeding worden gestopt. Het is niet bekend of Iclusig in de moedermelk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U moet extra voorzichtig zijn bij het rijden en het gebruik van machines, omdat patiënten die Iclusig gebruiken mogelijk zichtstoornis, duizeligheid, slaperigheid en vermoeidheid ervaren.

Iclusig bevat lactose

Heeft uw arts u verteld dat u melksuiker (lactose) niet verdraagt? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. Hoe gebruikt u Iclusig?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De behandeling met Iclusig moet worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van leukemie.

Iclusig is verkrijgbaar als:

- een 45 mg filmomhulde tablet voor de aanbevolen dosis;
- een 15 mg filmomhulde tablet voor dosisaanpassingen.

De aanbevolen startdosis is één 45 mg filmomhulde tablet eenmaal daags.

Uw arts kan uw dosis verlagen of u vertellen tijdelijk te stoppen met het innemen van Iclusig als:

- het aantal witte bloedcellen (neutrofielen) verlaagd is;
- het aantal bloedplaatjes verlaagd is;
- er ernstige bijwerkingen optreden die niet het bloed betreffen
 - ontsteking van de alvleesklier;
 - verhoogde gehalten van de serumeiwitten die lipase of amylase heten.
- u hart- of bloedvatproblemen ontwikkelt.

De behandeling met Iclusig kan worden hervat met dezelfde of een lagere dosis nadat de bijwerking opgelost of behandeld is. Het is mogelijk dat uw arts uw reactie op de behandeling regelmatig evalueert.

Wijze van gebruik

Slik de tabletten in hun geheel door met een glas water. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten mogen niet worden vergruisd of opgelost.

Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

Duur van gebruik

Zorg dat u Iclusig dagelijks inneemt zo lang als het is voorgeschreven. Dit is een langdurige behandeling.

Hebt u te veel van dit middel gebruikt?

Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem uw volgende dosis op de gebruikelijke tijd.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Iclusig zonder de toestemming van uw arts.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Patiënten van 65 jaar en ouder krijgen vaker te maken met bijwerkingen.

Roep onmiddellijk medische hulp in als u last krijgt van een van de volgende ernstige bijwerkingen.

Indien er afwijkende resultaten uit bloedtests komen, moet onmiddellijk contact worden opgenomen met een arts.

Ernstige bijwerkingen (vaak: komt voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- ontsteking van de alveesklier. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een ontsteking van de alveesklier krijgt. De symptomen zijn hevige pijn in de buik en rug.
- koorts, vaak met andere verschijnselen van infectie veroorzaakt door een verlaagd aantal witte bloedcellen
- hartaanval
- veranderingen in bloedwaarden:
 - verlaagd aantal rode bloedcellen (symptomen zijn onder meer: zwakte, duizeligheid, vermoeidheid)
 - verlaagd aantal bloedplaatjes (symptomen zijn onder meer: sneller bloeden of sneller een blauwe plek krijgen)

- verlaagd aantal witte bloedcellen, wat neutrofilie wordt genoemd (symptomen zijn onder meer: verhoogde kans op infectie)
- verhoogd gehalte van het serumeiwit lipase
- een hartritmestoornis, abnormale polsslag
- hartfalen (symptomen zijn onder meer: zwakte, vermoeidheid, gezwollen benen)
- ademhalingsproblemen
- diarree
- bloedstolsel in een diepe ader, plotselinge aderverstopping, bloedstolsel in een bloedvat van de longen (symptomen zijn onder meer: opvliegers, blozen, roodheid in het gezicht, ademhalingsproblemen)
- CVA (beroerte) (symptomen zijn onder meer: problemen met spreken of bewegen, slaperigheid, migraine, ongewone sensaties)
- problemen met de bloedcirculatie (de symptomen zijn onder meer: pijn in de benen of armen, koude handen en voeten)
- verhoogde bloedingsneiging en verhoogde kans op bloedingen (blauwe plekken)

Andere mogelijke bijwerkingen die met de volgende frequenties kunnen voorkomen, zijn:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- infectie van de bovenste luchtwegen
- verminderde eetlust
- slapeloosheid
- hoofdpijn, duizeligheid
- hoge bloeddruk
- hoesten
- diarree, braken, obstipatie, misselijkheid
- stijging van verscheidene leverenzymwaarden in het bloed, namelijk:
 - alanineaminotransferase
 - aspartaataminotransferase
- huiduitslag, droge huid
- pijn in de botten, gewrichten, rug, armen of benen, spierkrampen
- vermoeidheid, vochtophoping in armen en/of benen, koorts, pijn

Vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- longontsteking, bloedinfectie, ontsteking van de haarzakjes
- vocht vasthouden
- uitdroging
- lage calcium-, fosfaat- of kaliumwaarden in het bloed
- verhoogd bloedsuiker of urinezuurgehalte in het bloed, hoge bloedvetwaarden van triglyceriden
- gewichtsverlies
- miniberoerte, herseninfarct
- zenuwstoornis in de armen en/of benen, die vaak gevoelloosheid en pijn in de handen en voeten veroorzaakt
- slaapzucht, migraine
- verhoogde of verlaagde tastzin of zintuiglijk gevoel, abnormaal gevoel zoals prikkend gevoel, tintelingen en jeuk
- wazig zien, droge ogen
- zwelling van het weefsel in de oogleden of rond de ogen, veroorzaakt door overtollig vocht
- ongemakkelijk gevoel van druk, volheid, knijpend gevoel of pijn in het midden van de borst (angina pectoris)
- hartkloppingen
- pijn in één of beide benen bij het lopen of bij lichaamsbeweging die verdwijnt na enkele minuten rust
- opvliegers, blozen
- vocht in de borstholte (kan ademhalingsproblemen veroorzaken), neusbloeding, stemproblemen, hoge bloeddruk in de longen
- stijging van enzymwaarden van de lever en de alvleesklier in het bloed:

- amylase
- alkalische fosfatase
- gamma-glutamyltransferase
- maagzuur veroorzaakt door het terugstromen van maagsappen, ontsteking in de mond, opgezwollen buik of onaangenaam gevoel in de buik of indigestie, droge mond
- verhoogd gehalte aan bilirubine (het gele afbraakproduct van rode bloedcellen) in het bloed
- pijn in de spieren, botten, nek of borst
- huiduitslag, jeuk, vervellen van de huid, roodheid, blauwe plekken, haaruitval
- zwelling van weefsel in het gezicht, veroorzaakt door overmatig vocht
- nachtelijk zweten, toegenomen zweten
- pijn op de borst zonder relatie met het hart
- problemen met het krijgen of behouden van een erectie
- koude rillingen, griepachtige ziekte

Soms voorkomende bijwerkingen (komt voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- stofwisselingsstoornissen veroorzaakt door de afbraakproducten van afstervende kankercellen
- vernauwing van de slagaders in de hersenen
- verstopping van de bloedvaten in het oog
- stoornis van het gezichtsvermogen
- hartproblemen, problemen met de bloedvaten in de hartspier, pijn aan de linkerkant van de borst, niet goed werken van de linker hartkamer
- vernauwing van de bloedvaten, slechte bloedcirculatie
- problemen met de bloedcirculatie in de milt
- maagbloeding (de symptomen zijn onder meer: buikpijn, braken van bloed)
- leverbeschadiging, geelzucht (de symptomen zijn onder meer: geelkleuring van de huid en de ogen)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u Iclusig?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De fles bevat één verzegeld plastic busje met daarin een moleculaire zeef als droogmiddel. Het busje in de fles bewaren. Het busje met droogmiddel niet inslikken.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ponatinib.
Elke 15 mg filmomhulde tablet bevat 15 mg ponatinib (als ponatinib-hydrochloride).
Elke 45 mg filmomhulde tablet bevat 45 mg ponatinib (als ponatinib-hydrochloride).

- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, silica (colloïdaal watervrij), magnesiumstearaat, talk, macrogol 4000, polyvinylalcohol, titaandioxide (E171).

Hoe ziet Iclusig eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Iclusig filmomhulde tabletten zijn wit, rond en afgerond op de boven- en onderzijde.

Iclusig 15 mg filmomhulde tabletten zijn ongeveer 6 mm in doorsnede met "A5" op één zijde.

Iclusig 45 mg filmomhulde tabletten zijn ongeveer 9 mm in doorsnede met "AP4" op één zijde.

Iclusig is verkrijgbaar in plastic flesjes die elk één busje met daarin een moleculaire zeef als droogmiddel bevatten. De flesjes zijn verpakt in een kartonnen doos.

Flesjes van Iclusig 15 mg bevatten 60 of 180 filmomhulde tabletten.

Flesjes van Iclusig 45 mg bevatten 30 of 90 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ARIAD Pharma Ltd.

Riverbridge House

Guildford Road

Leatherhead. Surrey KT22 9AD, Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Haupt Pharma Amareg GmbH

Donaustauer Str. 378

93055 Regensburg, Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).