

Iclusig[®] ▼ (ponatinib)

15 mg, 30 mg en 45 mg filmomhulde tabletten*

Risicominimalisatie-materiaal over de risico's van ponatinib voor voorschrijvers

Dit document bevat belangrijke veiligheidsinformatie waarvan u op de hoogte moet zijn wanneer u patiënten behandelt met Iclusig (ponatinib).

Lees de informatie hierin en lees ook de Samenvatting van de productkenmerken.

Deze brochure gaat slechts over bepaalde bijwerkingen en is geen vervanging van de volledige informatie uit de Samenvatting van de productkenmerken.

* Mogelijk worden niet alle sterktes in de handel gebracht.

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van ponatinib te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Indicatie

Iclusig (ponatinib) 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.

Samenvatting

- **Belangrijke bijwerkingen van Iclusig (ponatinib) waarvoor monitoring wordt aanbevolen zijn: vasculaire occlusie, hypertensie, hartfalen en linkerventrikeldysfunctie, myelosuppressie, pancreatitis, hepatotoxiciteit, en hemorragie.**
- **Om het risico op het ontstaan van cardiovasculaire bijwerkingen te beperken wordt u geadviseerd om voorafgaand aan en tijdens de behandeling met ponatinib de voorgeschiedenis en cardiovasculaire status van de individuele patiënt te beoordelen en cardiovasculaire risicofactoren te behandelen.**
- **Deze brochure bevat instructies m.b.t. de behandeling van bovenstaande bijwerkingen op basis van dosisaanpassingen of stopzetting van de behandeling met ponatinib. Wanneer de dosis wordt verlaagd, zal de respons nauwlettend gecontroleerd moeten worden.**
- **Overweeg ponatinib stop te zetten indien een complete hematologische respons niet is bereikt na 3 maanden.**

Inhoudsopgave

1. Wat is Iclusig (ponatinib)?	Pagina 4
2. Overwegingen voordat ponatinib wordt voorgeschreven	Pagina 5
3. Risico op arteriële occlusie	Pagina 6
4. Risico op veneuze trombo-embolie	Pagina 8
5. Risico op op hartfalen	Pagina 9
6. Risico op myelosuppressie	Pagina 10
7. Bijwerkingen met betrekking tot de alvleesklier	Pagina 11
8. Risico op hepatotoxiciteit	Pagina 12
9. Risico op hemorragie	Pagina 14
10. Hoe bijwerkingen te rapporteren?	Pagina 15
11. Opvragen van meer informatie	Pagina 15

1. Wat is Iclusig (ponatinib)?

Iclusig bevat ponatinib, 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.

Iclusig (ponatinib) 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.

2. Overwegingen voordat ponatinib wordt voorgeschreven

Voordat behandeling met ponatinib wordt gestart, is het van belang de baten en de risico's zorgvuldig af te wegen. Belangrijke bijwerkingen waarvoor monitoring voorafgaand aan en tijdens de behandeling wordt aanbevolen zijn: vasculaire occlusie, hypertensie, hartfalen en linkerventrikeldysfunctie, myelosuppressie, pancreatitis, hepatotoxiciteit, en hemorragie

Houd rekening met de medische voorgeschiedenis van de patiënt en de individuele risicofactoren voordat u ponatinib voorschrijft.

De volgende medische voorgeschiedenis en risicofactoren zijn van belang:

- > Reeds bestaande arteriële occlusie en veneuze trombo-embolie
- > Geschiedenis van hypertensie, ischemie, diabetes mellitus of hyperlipidemie
- > Geschiedenis van myocardinfarct, voorafgaande revascularisatie of beroerte
- > Reeds bestaande congestief hartfalen/linkerventrikeldysfunctie
- > Reeds bestaande myelosuppressie (trombocytopenie, neutropenie, anemie)
- > Geschiedenis van pancreatitis, verhoogde lipase/amylasegehalte of alcoholmisbruik
- > Geschiedenis van hepatotoxiciteit, verhoogde leverfunctie waarden.
- > Geschiedenis van hemorragie

Stopzetting van behandeling

- Overweeg ponatinib stop te zetten indien een complete hematologische respons niet is bereikt na 3 maanden.
- Overweeg ponatinib (tijdelijk) stop te zetten bij het optreden van vasculaire occlusie, oncontroleerbare hypertensie, ernstig hartfalen, myelosuppressie, verhoogde lipaseactiviteit gepaard met abdominale symptomen, hepatotoxiciteit en ernstige hemorragie.

3. Risico op arteriële occlusie

- Arteriële occlusies, inclusief fataal myocardinfarct, beroerte, retinale arteriële occlusies, in sommige gevallen gepaard gaand met visuele beperking of visusverlies, stenose van grote arteriële vaten van de hersenen, ernstig perifeer vaatlijden, nierarteriestenose (in verband gebracht met een verergerende, labiele of behandelingsresistente hypertensie), en de noodzaak van spoedprocedures van revascularisatie, zijn voorgekomen bij patiënten behandeld met ponatinib.
- Deze bijwerkingen kwamen voor bij 25 % van de patiënten behandeld met ponatinib. Bij 20 % van de patiënten waren deze ernstig. De mediane tijd tot begin van de eerste cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire arteriële occlusieve voorvallen was respectievelijk 351, 611 en 605 dagen. Sommige patiënten hadden meer dan één soort occlusief voorval (arterieel en/of veneus).
- Patiënten met en zonder cardiovasculaire risicofactoren, onder wie patiënten van 50 jaar of jonger, ondervonden deze voorvallen.
- Risicofactoren voor arteriële occlusie omvatten hogere leeftijd, geschiedenis van ischemie, hypertensie, diabetes of hyperlipidemie.

Aanbevelingen

- Gebruik ponatinib niet bij patiënten met een geschiedenis van myocardinfarct, voorafgaande revascularisatie of beroerte, tenzij het mogelijke voordeel van behandeling zwaarder weegt dan het mogelijke risico. 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.

Monitoring

- Tijdens de behandeling met ponatinib moet de cardiovasculaire status van de patiënt voortdurend gecontroleerd worden. De medische en ondersteunende behandeling van cardiovasculaire risicofactoren moet worden geoptimaliseerd.
- Er moet een oftalmologisch onderzoek (inclusief fundoscopie) worden uitgevoerd als er sprake is van verminderd gezichtsvermogen of wazig zicht.
- Omdat hypertensie of een hypertensieve crisis kan optreden, een risicofactor voor vasculaire occlusies (waaronder nierarteriestenose), moet tijdens de behandeling met ponatinib de bloeddruk gecontroleerd worden, en zo nodig worden behandeld tot normaal.
- Onderbreek de behandeling met ponatinib (tijdelijk) als de hypertensie niet medisch onder controle wordt gehouden.

Aanpassing van de behandeling

- Bij een patiënt die vermoedelijk een arterieel occlusief voorval ontwikkelt, moet de behandeling met Iclusig (ponatinib) onmiddellijk worden onderbroken.
- Het besluit om de behandeling met ponatinib te herstarten, nadat het vasculaire voorval is opgelost, moet worden genomen op geleide van een afweging van de baten en de risico's.
- Bij een significante verergerende, labiele of behandelingsresistente hypertensie dient u de behandeling te onderbreken en een controle op nierarteriestenose te overwegen.

Dosisverlaging bij CP-CML-patiënten:

- Het risico op arteriële occlusie houdt waarschijnlijk verband met de dosis ponatinib. Overweeg om de dosis Iclusig te verlagen naar 15 mg voor CP-CML-patiënten die een majeure cytogenetische respons hebben bereikt.

Gegevens over dosisverlaging bij CP-CML-patiënten uit fase 2 onderzoek laten het volgende zien:

- 86 CP-CML-patiënten bereikten MCyR bij een dosis van 45 mg, 45 CP-CML-patiënten bereikten MCyR na een dosisverlaging tot 30 mg, voornamelijk vanwege bijwerkingen.
- De meeste CP-CML patiënten die een dosisverlaging ondergingen, handhaafden de respons (MCyR en MMR) zolang de op dit moment beschikbare follow-up duurt. De meeste voorvallen van vasculaire occlusie kwamen voor bij de dosis waarbij de patiënt MCyR bereikte; na dosisverlaging kwamen minder voorvallen voor.
- De incidentie van de eerste arteriële occlusieve voorvallen was het grootst in de eerste 2 jaar na follow-up en daalde naarmate de dagelijkse dosis werd verlaagd (na de aanbeveling voor prospectieve dosisverlaging). Andere factoren dan de dosis kunnen ook bijdragen tot het risico op arteriële occlusie.

4. Risico op veneuze trombo-embolie

- Ernstige veneuze trombo-embolische bijwerkingen kwamen tijdens het hoofdonderzoek voor bij 5 % van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Veneuze trombo-embolische bijwerkingen kwamen voor bij 6 % van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties).
- Retinale veneuze occlusie die in sommige gevallen gepaard gaat met permanente visuele beperkingen of visusverlies zijn bij met Iclusig behandelde patiënten opgetreden.
- De incidentie van trombo-embolievoorvallen is hoger bij patiënten met Ph+ ALL of BP-CML dan bij patiënten met AP-CML of CP-CML. Geen enkel veneus occlusief voorval was fataal.

Aanbevelingen

- Controleren op mogelijke aanwezigheid van trombo-embolie.

Monitoring

- Er moet een oftalmologisch onderzoek (inclusief fundoscopie) worden uitgevoerd als er sprake is van verminderd gezichtsvermogen of wazig zicht.

Aanpassing van de behandeling

- Bij een patiënt die vermoedelijk een trombo-embolie ontwikkelt, moet de behandeling met Iclusig (ponatinib) onmiddellijk worden onderbroken.
- Het besluit om de behandeling met ponatinib te herstarten, nadat het voorval is opgelost, moet worden genomen op geleide van een afweging van de baten en de risico's.

5. Risico op hartfalen

- Fataal en ernstig hartfalen of linkerventrikeldysfunctie kan voorkomen bij patiënten behandeld met ponatinib. Hartfalen komt vaak voor (1 % – 10 %) en linkerventrikeldysfunctie soms (0,1 % – 1 %).
- Het ontstaan van hartfalen of linkerventrikeldysfunctie kan verband houden met eerdere vasculaire occlusie bij de patiënt.

Aanbevelingen

- Tijdens de behandeling met ponatinib moeten patiënten gecontroleerd worden op klachten of symptomen die overeenkomen met hartfalen.
- Patiënten die hartfalen ontwikkelen moeten worden behandeld zoals klinisch aangewezen.
- Stopzetting van de behandeling moet worden overwogen bij patiënten die ernstig hartfalen ontwikkelen.

6. Risico op myelosuppressie

- Bij patiënten behandeld met ponatinib kwam myelosuppressie vaak voor (1 % – 10 %). De frequentie van ernstige trombocytopenie, neutropenie en anemie (graad 3 of 4 volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute) was hoger bij patiënten met CML in de acceleratiefase (AP-CML) en CML in de blastaire fase (BP-CML)/Ph+ ALL dan bij patiënten met CML in de chronische fase (CP-CML).
- Myelosuppressie werd gemeld bij patiënten met normale laboratoriumwaarden bij de uitgangssituatie, evenals bij patiënten met al bestaande laboratoriumafwijkingen.
- Het merendeel van de patiënten met een verminderd trombocytenaantal (graad 3 of 4), anemie of neutropenie, ontwikkelden dit binnen de eerste 3 maanden van de behandeling

Aanbevelingen

Monitoring

- Tijdens de eerste 3 maanden van de ponatinib behandeling dient om de 2 weken een volledig bloedbeeld te worden bepaald en daarna maandelijks of zoals klinisch aangewezen.

Behandeling van myelosuppressie

- Myelosuppressie is in het algemeen reversibel en kan worden behandeld door tijdelijk te stoppen met ponatinib of de dosis te verlagen.

Aanbevolen dosisaanpassingen

- 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 neutropenie en trombocytopenie die geen verband houden met leukemie

ANC* < 1,0 x 10⁹/l of bloedplaatjes < 50 x 10⁹/l	Eerste optreden: Stop ponatinib en hervat dezelfde dosis na herstel tot $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$
	Recidief bij 45 mg: Stop ponatinib en hervat met 30 mg na herstel tot $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$
	Recidief bij 30 mg: Stop ponatinib 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

7. Bijwerkingen met betrekking tot de alvleesklier

- Ponatinib kan pancreatitis en verhoogde lipase/amylaseactiviteit in serum veroorzaken (1 % – 10 %).
- Het risico op pancreatitis is hoger in de eerste twee maanden van gebruik.
- Hypertriglyceridemie is een risicofactor voor pancreatitis.

Aanbevelingen

- 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.

Monitoring

- Tijdens de behandeling met ponatinib moet het serumlipase in de eerste twee maanden om de twee weken en daarna periodiek gecontroleerd worden; onderbreking van de behandeling of dosisverlaging kan nodig zijn (zie hieronder).
- Als een verhoogde lipaseactiviteit gepaard gaat met abdominale symptomen, moet met ponatinib worden gestopt en moet de patiënt worden gecontroleerd op aanwijzingen voor pancreatitis.

Dosisaanpassingen

De aanbevolen dosisaanpassingen voor pancreatitis en verhoogde lipase/amylaseactiviteit staan vermeld in Tabel 2.

Tabel 2: Dosisaanpassingen bij gevallen van pancreatitis en verhoogde lipase/amylaseactiviteit

Pancreatitis graad 2 en/of asymptomatische verhoging van lipase/amylaseactiviteit	Ponatinib voortzetten met dezelfde dosis
Graad 3 of 4 asymptomatische verhoging van lipase/amylaseactiviteit ($> 2,0 \times IULN^*$) alleen	Optreden bij 45 mg: Stop de behandeling met ponatinib en hervat met 30 mg na herstel tot \leq graad 1 ($< 1,5 \times IULN$)
	Optreden bij 30 mg: Stop de behandeling met ponatinib en hervat met 15 mg na herstel tot \leq graad 1 ($< 1,5 \times IULN$)
	Optreden bij 15 mg: Overweeg stopzetting van de behandeling met ponatinib
Pancreatitis graad 3	Optreden bij 45 mg: Stop de behandeling met ponatinib en hervat met 30 mg na herstel tot $<$ graad 2
	Optreden bij 30 mg: Stop de behandeling met ponatinib en hervat met 15 mg na herstel tot $<$ graad 2
	Optreden bij 15 mg: Overweeg stopzetting van de behandeling met ponatinib
Pancreatitis graad 4	Stop de behandeling met ponatinib

*IULN = 'institution upper limit of normal' (institutionele bovengrens van normaal)

8. Risico op hepatotoxiciteit

- Hepatotoxiciteit, leverinsufficiëntie en geelzucht (inclusief gevallen met een fatale afloop), kwamen voor bij patiënten behandeld met ponatinib. De meeste patiënten die een voorval van hepatotoxiciteit hebben gehad, hadden hun eerste voorval in het eerste jaar van de behandeling.
 - Verhoogde activiteit alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) kwamen zeer vaak voor ($\geq 10\%$) voor.
 - Verhoogd bilirubinegehalte in het bloed, verhoogde activiteit alkalisch fosfatase in het bloed, verhoogde gamma-glutamyltransferase activiteit kwamen vaak voor (1% – 10%).
 - Hepatotoxiciteit, leverinsufficiëntie en geelzucht kwamen soms voor (0,1% – 1%).

Aanbevelingen

Monitoring

- Leverfunctietesten dienen vóór het starten van de behandeling te worden uitgevoerd en periodiek te worden gecontroleerd, zoals klinisch aangewezen.

Dosering

- Patiënten met een leverfunctiestoornis kunnen de aanbevolen startdosis krijgen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Iclusig wordt toegediend aan patiënten met een leverfunctiestoornis.

Dosisaanpassingen

- Het kan nodig zijn de dosis te onderbreken of de behandeling stop te zetten zoals beschreven in Tabel 3.

Table 3: Aanbevolen dosisaanpassingen voor levertoxiciteit

Verhoging van levertransaminase $> 3 \times \text{ULN}^*$	Optreden bij 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Onderbreek ponatinib en volg de leverfunctie op • Hervat ponatinib met 30 mg na herstel tot \leq graad 1 ($< 3 \times \text{ULN}$) of tot de graad van vóór de behandeling
Persistente graad 2 (langer dan 7 dagen)	Optreden bij 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Onderbreek ponatinib en hervat met 15 mg na herstel tot \leq graad 1 of tot de graad van vóór de behandeling
Graad 3 of hoger	Optreden bij 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Stop ponatinib
Verhoging van ASAT of ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ op hetzelfde moment als een verhoging van bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ en alkalische fosfatase $< 2 \times \text{ULN}$	Stop ponatinib

*ULN = 'upper limit of normal' (bovengrens van normaal) voor het lab

9. Risico op hemorragie

- Ernstige hemorragie en graad 3/4 bloedingsvoorvallen zoals gastro-intestinale hemorragie en subduraal hematoom, inclusief gevallen met fatale afloop, kwamen voor bij patiënten behandeld met ponatinib.
- De meeste voorvallen van hemorragie kwamen voor bij patiënten met graad 3/4 trombocytopenie.

Aanbevelingen

- Onderbreek en evalueer de behandeling met ponatinib bij een ernstige of hevige hemorragie.
- Gelijktijdig gebruik van ponatinib met antistollingsmiddelen moet met voorzichtigheid plaatsvinden bij patiënten die een mogelijk risico lopen op bloedingsvoorvallen. Formele onderzoeken met ponatinib met antistollingsgeneesmiddelen zijn niet uitgevoerd.

10. Hoe bijwerkingen te rapporteren?

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product, Incyte, via het lokaal gratis telefoonnummer 00800 00027423.

11. Opvragen van meer informatie

Aanvullende informatie betreffende ponatinib is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl en op www.ema.europa.eu

U kunt ook contact opnemen met uw lokale vertegenwoordiger Incyte Biosciences Benelux BV of bellen naar het gratis telefoonnummer 00800 00027423.

U kunt extra materiaal opvragen door naar het bovenstaande nummer te bellen.

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op www.ponatinib.nl.

Meer informatie

Aanvullende informatie betreffende Iclusig (ponatinib) is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl en op www.ema.europa.eu