

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iclusig 15 mg filmomhulde tabletten
Iclusig 30 mg filmomhulde tabletten
Iclusig 45 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iclusig 15 mg filmomhulde tabletten

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

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg lactosemonohydraat.

Iclusig 30 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg ponatinib (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg lactosemonohydraat.

Iclusig 45 mg filmomhulde tabletten

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).

Iclusig 15 mg filmomhulde tabletten

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

Iclusig 30 mg filmomhulde tabletten

Witte, dubbelbolle, ronde filmomhulde tablet van ongeveer 8 mm in doorsnede met "C7" op één zijde gedrukt.

Iclusig 45 mg filmomhulde tabletten

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 voor de beoordeling van cardiovasculaire status vóór het begin van de therapie en 4.4 voor 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 arteriële occlusie houdt waarschijnlijk verband met de dosis. Er moet overwogen worden om de dosis Iclusig te verlagen naar 15 mg voor CP-CML-patiënten die een majeure cytogenetische respons hebben bereikt, rekening houdend met de volgende factoren bij de individuele afweging voor de patiënt: cardiovasculair risico, bijwerkingen van therapie met ponatinib, tijd tot respons en BCR-ABL-transcriptniveaus (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Indien de dosis wordt verlaagd, wordt aanbevolen de respons nauwlettend te controleren. Bij patiënten met responsverlies kan de dosis Iclusig opnieuw worden verhoogd tot een eerder getolereerde orale dosering van 30 mg of 45 mg eenmaal daags.

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 en 30 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">Iclusig moet gestopt worden en dezelfde dosis hervat na herstel tot $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$
	Recidief bij 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Iclusig moet gestopt worden 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: <ul style="list-style-type: none">Iclusig moet gestopt worden 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	

Arteriële occlusie en veneuze trombo-embolie

Bij een patiënt die vermoedelijk een arterieel occlusief voorval of een veneuze trombo-embolie 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 occlusieve 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 moet voortgezet worden met dezelfde dosis
Graad 3 of 4 asymptomatische verhoging van lipase/amylaseactiviteit ($> 2,0 \times IULN^*$) alleen	Optreden bij 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Iclusig moet gestopt worden en hervat met 30 mg na herstel tot \leq graad 1 ($< 1,5 \times IULN$) Optreden bij 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Iclusig moet gestopt worden en hervat met 15 mg na herstel tot \leq graad 1 ($< 1,5 \times IULN$) Optreden bij 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Er moet overwogen worden om het gebruik van Iclusig te stoppen
Pancreatitis graad 3	Optreden bij 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Iclusig moet gestopt worden en hervat met 30 mg na herstel tot $<$ graad 2 Optreden bij 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Iclusig moet gestopt worden en hervat met 15 mg na herstel tot $<$ graad 2 Optreden bij 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Er moet overwogen worden om het gebruik van Iclusig te stoppen
Pancreatitis graad 4	Het gebruik van Iclusig moet stopgezet worden
*IULN = 'institution upper limit of normal' (institutionele bovengrens van normaal)	

Levertoxiciteit

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

Tabel 3 Aanbevolen dosisaanpassingen voor levertoxiciteit

Verhoging van levertransaminase > 3 × ULN* Persistente graad 2 (langer dan 7 dagen) Graad 3 of hoger	Optreden bij 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Iclusig moet onderbroken worden en de leverfunctie opgevolgd• Iclusig moet hervat worden met 30 mg na herstel tot ≤ graad 1 (< 3 × ULN) of tot de graad van vóór de behandeling Optreden bij 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Iclusig moet onderbroken worden en hervat met 15 mg na herstel tot ≤ graad 1 of tot de graad van vóór de behandeling Optreden bij 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Iclusig moet gestopt worden
Verhoging van ASAT of ALAT ≥ 3 × ULN op hetzelfde moment als een verhoging van bilirubine > 2 × ULN en alkalische fosfatase < 2 × ULN	Iclusig moet gestopt worden

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

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 leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 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

Iclusig is voor oraal gebruik. 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 een 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. 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. 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).

Arteriële occlusie

Arteriële occlusies, met inbegrip van fataal myocardinfarct, beroerte, retinale arteriële occlusies, in sommige gevallen gepaard gaand met permanente 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 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 arteriële 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 arteriële occlusie houdt waarschijnlijk verband met de dosis (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Bijwerkingen van arteriële occlusie, waaronder ernstige bijwerkingen, kwamen voor in het PACE fase 2-onderzoek (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten hadden meer dan één type voorval.

De mediane tijd tot begin van de eerste cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire arteriële occlusieve voorvallen was respectievelijk 351, 611 en 605 dagen.

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 arteriële occlusie en indien er sprake is van verminderd gezichtsvermogen of wazig zicht, moet een oftalmologisch onderzoek (inclusief fundoscopie) worden uitgevoerd. De behandeling met Iclusig moet onmiddellijk worden onderbroken in geval van arteriële 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).

Veneuze trombo-embolie

Veneuze trombo-embolische bijwerkingen, waaronder ernstige bijwerkingen, kwamen voor in het PACE fase 2-onderzoek (zie rubriek 4.8).

Er moet worden gecontroleerd op de mogelijke aanwezigheid van trombo-embolie. De behandeling met Iclusig moet onmiddellijk worden onderbroken in geval van trombo-embolie. Het besluit om de behandeling met Iclusig te herstarten moet worden genomen op geleide van een afweging van de voordelen en de risico's (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Retinale veneuze occlusie die in sommige gevallen gepaard gaat met permanente visuele beperkingen of visusverlies zijn bij met Iclusig behandelde patiënten opgetreden. Indien er sprake is van verminderd gezichtsvermogen of wazig zicht, moet een oftalmologisch onderzoek (inclusief fundoscopie) worden uitgevoerd.

Hypertensie

Hypertensie kan bijdragen aan het risico op arteriële trombotische voorvallen, waaronder nierarteriestenose. 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).

Bij een significante verergerende, labiele of behandelingsresistente hypertensie moet de behandeling onderbroken worden en moet een controle op nierarteriestenose overwogen worden.

Tijdens de behandeling optredende hypertensie (inclusief hypertensieve crisis) 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.

Aneurysma's en arteriële dissecties

Het gebruik van remmers van de VEGF-route bij patiënten met of zonder hypertensie kan de vorming van aneurysma's en/of arteriële dissecties bevorderen. Voordat een behandeling met Iclusig wordt gestart, moet dit risico zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of een voorgeschiedenis van aneurysma.

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.

Hepatotoxiciteit

Iclusig kan leiden tot verhoogde activiteit van ALAT, ASAT, bilirubine en alkalisch fosfatase. De meeste patiënten die een voorval van hepatotoxiciteit hebben gehad, hadden hun eerste voorval in het eerste jaar van de behandeling. Leverinsufficiëntie (met inbegrip van gevallen met een fatale afloop) is waargenomen. Leverfunctietesten dienen vóór het starten van de behandeling te worden uitgevoerd en periodiek te worden gecontroleerd, zoals klinisch aangewezen.

Hemorragie

Ernstige 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. Gastro-intestinale hemorragie en subduraal hematoom waren de graad 3/4 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 patiënten moeten worden geëvalueerd.

Hepatitis B-reactivering

Reactivering van hepatitis B bij patiënten die chronisch drager van dit virus zijn, is voorgekomen nadat deze patiënten Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers hadden gekregen. In sommige gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop.

Voorafgaand aan een behandeling met Iclusig, dienen patiënten te worden getest op een HBV-infectie. Specialisten op het gebied van leveraandoeningen en de behandeling van hepatitis B dienen te worden geraadpleegd, voordat er wordt begonnen met een behandeling bij patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (inclusief degenen met een actieve aandoening) en bij patiënten die positief testen op een HBV-infectie gedurende de behandeling. HBV-dragers voor wie een behandeling met Iclusig noodzakelijk is, dienen nauwkeurig te worden gevolgd op tekenen en symptomen van een actieve HBV-infectie gedurende de behandeling en tot enkele maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom

Na het in de handel brengen zijn er gevallen van posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES) gemeld bij patiënten behandeld met Iclusig.

PRES is een neurologische aandoening die zich kan uiten in tekenen en symptomen zoals stuipen (toevallen), hoofdpijn, verminderde alertheid, gewijzigd mentaal functioneren, verlies van gezichtsvermogen en andere visuele en neurologische stoornissen.

Indien de diagnose wordt gesteld, onderbreek de behandeling met Iclusig en hervat de behandeling pas als het voorval is verdwenen en als het voordeel van de voortgezette behandeling opweegt tegen het risico op PRES.

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 leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 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 rifampicine (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.

Pediatrie 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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van ponatinib op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten heeft de behandeling met ponatinib effecten aangetoond op de vrouwelijke vruchtbaarheid, terwijl de mannelijke vruchtbaarheid niet werd aangetast (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevindingen voor de vruchtbaarheid bij de mens is onbekend.

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

In het PACE fase 2-onderzoek (zie rubriek 5.1) waren de meest voorkomende ernstige bijwerkingen > 2% (tijdens de behandeling optredende frequenties) longontsteking (7,3%), pancreatitis (5,8%), buikpijn (4,7%), atriumfibrilleren (4,5%), pyrexie (4,5%), myocardinfarct (4,0%), perifere arteriële occlusieve aandoening (3,8%), anemie (3,8%), angina pectoris (3,3%), verlaagd aantal bloedplaatjes (3,1%), febriele neutropenie (2,9%), hypertensie (2,9%), coronair vaatlijden (2,7%), congestief hartfalen (2,4%), cerebrovasculair accident (2,4%), sepsis (2,4%), cellulitis (2,2%), acuut nierletsel (2,0%), urineweginfectie (2,0%) en verhoogde lipaseactiviteit (2,0%).

Ernstige bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie kwamen voor bij respectievelijk 10%, 7% en 9% van de met Iclusig behandelde patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Ernstige reacties van veneuze occlusie kwamen voor bij 5% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties).

Bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie kwamen voor bij respectievelijk 13%, 9% en 11% van de met Iclusig behandelde patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). In het algemeen kwamen bijwerkingen van arteriële occlusie voor bij 25% van de met Iclusig behandelde patiënten in het PACE fase 2-onderzoek met een minimale follow-up van 64 maanden, waarbij ernstige bijwerkingen voorkwamen bij 20% van de patiënten. Sommige patiënten hadden meer dan één type voorval.

Veneuze trombo-embolische reacties kwamen voor bij 6% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). 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.

Na een minimale follow-up van 64 maanden waren de percentages van bijwerkingen die leidden tot stopzetting 20% bij CP-CML, 11% bij AP-CML, 15% bij BP-CML en 9% bij Ph+ ALL.

In het OPTIC fase 2-onderzoek (zie rubriek 5.1) met een mediane follow-upduur van 31,1 maanden, traden algemene bijwerkingen van arteriële occlusie op bij 10% van de met Iclusig behandelde patiënten (45 mg cohort) en ernstige bijwerkingen bij 4,3% van de patiënten (45 mg cohort). Bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie (tijdens de behandeling optredende frequenties) traden op bij respectievelijk 4,3%, 2,1% en 3,2% van de met Iclusig behandelde patiënten (45 mg cohort). Van de 94 patiënten in de 45 mg cohort had 1 patiënt een veneuze trombo-embolische reactie.

Tabel van bijwerkingen

De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op 449 CML- en Ph+ ALL-patiënten die werden blootgesteld aan ponatinib in het PACE fase 2-onderzoek. Zie rubriek 5.1 voor informatie over de belangrijkste kenmerken van de deelnemers aan het onderzoek. De bijwerkingen die bij alle CML- en Ph+ ALL-patiënten zijn gemeld, worden in Tabel 4 per systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven. De frequentie categorieën 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 4 Bijwerkingen waargenomen bij CML- en Ph+ ALL-patiënten – frequentie vermeld naar incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	infectie van de bovenste luchtwegen
	Vaak	longontsteking, sepsis, folliculitis, cellulitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	anemie, verlaagd aantal bloedplaatjes, verlaagd aantal neutrofielen
	Vaak	pancytopenie, febrile neutropenie, verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd aantal lymfocyten
Endocriene aandoeningen	Vaak	hypothyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	verminderde eetlust
	Vaak	uitdroging, vocht vasthouden, hypocalciëmie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypofosfatemie, hypertriglyceridemie, hypokaliëmie, gewichtsafname, hyponatriëmie
	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, cerebrale bloeding, intracraniale bloeding, posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom*
Oogaandoeningen	Vaak	wazig zicht, droge ogen, periorbitaal oedeem, ooglidooedeem, conjunctivitis, visusstoornis
	Soms	trombose van de netvliesaders, occlusie van de netvliesaders, occlusie van de netvlieslagader

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Hartaandoeningen	Vaak	hartfalen, myocardinfarct, congestief hartfalen, coronaire hartziekte, angina pectoris, pericardiale effusie, atriumfibrilleren, verlaagde ejectiefractie, acuut coronair syndroom, atriumflutter
	Soms	myocardischemie, ongemak aan het hart, ischemische cardiomyopathie, coronair arteriospasme, linkerventrikeldisfunctie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	hypertensie
	Vaak	perifere arteriële oclusieve ziekte, perifere ischemie, perifere arteriële stenose, claudicatio intermittens, diepveneuze trombose, opvliegers, blozen
	Soms	slechte perifere circulatie, miltinfarct, veneuze embolie, veneuze trombose, hypertensieve crisis, nierarteriestenose
	Niet bekend	aneurysma's en arteriële dissecties
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, 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, leverinsufficiëntie, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	huiduitslag, droge huid, pruritus
	Vaak	pruritische huiduitslag, exfoliatieve huiduitslag, erytheem, alopecia, schilfering van de huid, nachtelijk zweten, hyperhidrose, petechiën, ecchymose, pijnlijke huid, exfoliatieve dermatitis, hyperkeratose, hyperpigmentatie van de huid
	Zelden	panniculitis (inclusief erythema nodosum)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	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

Stelsel/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
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

* Spontane meldingen vanuit postmarketingervaring

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 arteriële occlusie waren frequenter naarmate de leeftijd hoger was en bij patiënten met een geschiedenis van ischemie, hypertensie, diabetes of hyperlipidemie.

In het PACE fase 2-onderzoek (zie rubriek 5.1) met een minimale follow-up van 64 maanden traden bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie (tijdens de behandeling optredende frequenties) op bij respectievelijk 13%, 9% en 11% van de met Iclusig behandelde patiënten. Over het algemeen traden arteriële occlusieve bijwerkingen op bij 25% van de met Iclusig behandelde patiënten in het PACE fase 2-onderzoek, waarbij ernstige bijwerkingen optraden bij 20% van de patiënten. Sommige patiënten hadden meer dan één type voorval. De mediane tijd tot het eerste optreden van de cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire arteriële occlusieve voorvallen was respectievelijk 351, 611 en 605 dagen in het PACE-onderzoek. Veneuze trombo-embolische voorvallen (tijdens de behandeling optredende frequenties) traden op bij 6% van de patiënten.

In het OPTIC fase 2-onderzoek (zie rubriek 5.1) met een mediane follow-up van 31,1 maanden, traden bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie (tijdens de behandeling optredende frequenties) op bij respectievelijk 4,3%, 2,1%, en 3,2% van de met Iclusig behandelde patiënten (45 mg cohort). Over het algemeen traden bijwerkingen van arteriële occlusie op bij 10% van de met Iclusig behandelde patiënten (45 mg cohort) waarbij ernstige bijwerkingen optraden bij 4,3% van de patiënten (45 mg cohort). De mediane tijd tot het eerste optreden van de cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire bijwerkingen van arteriële occlusie was respectievelijk 295, 379 en 23 dagen in het OPTIC-onderzoek. Van de 94 patiënten in het OPTIC-onderzoek (45 mg cohort) had 1 patiënt een veneuze trombo-embolische reactie.

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 5). 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%, neutropenie en anemie elk < 1%).

Hepatitis B-reactivering

Hepatitis B-reactivering is gemeld in verband met zogenaamde BCR-ABL-TKI's (Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers). In een aantal gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties (zoals Stevens-Johnson-syndroom) zijn gemeld in verband met bepaalde BCR-ABL-TKI's (Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers). Patiënten moet erop gewezen worden dat ze

verdachte huidreacties onmiddellijk moeten melden, zeker als ze gepaard gaan met blaarvorming, afschilferende huid, slijmvorming of systemische symptomen.

Tabel 5 Incidentie van klinisch relevante graad 3/4* laboratoriumafwijkingen bij $\geq 2\%$ van de patiënten in alle ziektegroepen van het fase 2-onderzoek (N = 449): minimale follow-up van 64 maanden voor alle huidige patiënten

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	14	14	13	14
Verlaagd fosforgehalte	10	10	13	9
Verhoogd glucosegehalte	7	8	13	1
Verhoogde ALAT-activiteit	6	4	8	7
Verhoogd natriumgehalte	5	6	6	2
Verhoogde ASAT-activiteit	4	3	5	3
Verhoogde amylaseactiviteit	4	4	4	3
Verlaagd kaliumgehalte	2	< 1	6	2
Verhoogd kaliumgehalte	2	2	1	3
Verhoogde activiteit alkalisch fosfatase	2	2	4	2
Bilirubinegehalte	1	< 1	2	1
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: L01EA05

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 cell assays 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 cell assay 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 CRK-achtige (CRK-like, 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

PACE-onderzoek

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.

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 majeure 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 majeure hematologische respons (AP-CML na 3 maanden, BP-CML/Ph+ ALL na 1 maand), een verlies van majeure hematologische respons (op enig moment), of de ontwikkeling van een mutatie in het kinasedomein zonder een majeure 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 majeure hematologische respons voor AP-CML-, BP-CML- of Ph+ ALL-patiënten.

Het primaire werkzaamheidseindpunt bij CP-CML was majeure cytogenetische respons (MCyR), inclusief complete en partiële cytogenetische respons (CCyR en PCyR) na 12 maanden. De secundaire

werkzaamheidseindpunten bij CP-CML waren complete hematologische respons (CHR) en majeure moleculaire respons (MMR).

Het primaire werkzaamheidseindpunt bij AP-CML en BP-CML/Ph+ ALL was majeure 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. Er werden ook post-hoc analyses uitgevoerd voor de evaluatie van het verband tussen cytogenetische (MCyR) en moleculaire (MMR) respons op korte termijn met de resultaten van PFS en OS op de langere termijn, alsook het behoud van de respons (MCyR en MMR) na dosisverlagingen, en PFS en OS aan de hand van arteriële occlusieve voorvallen.

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 baseline staan hieronder in Tabel 6 beschreven.

Tabel 6 Demografische gegevens en ziektekenmerken voor het PACE-onderzoek

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 ^{a*} , 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 (%)^b	
Geen	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)

Kenmerken van patiënt bij aanvang	Totale veiligheidspopulatie N = 449
Comorbiditeiten	
Hypertensie	159 (35%)
Diabetes	57 (13%)
Hypercholesterolemie	100 (22%)
Voorgeschiedenis van ischemische hartaandoening	67 (15%)
^a * van de 427 patiënten die eerdere TKI-therapie met dasatinib of nilotinib meldden ^b van de patiënten met één of meer BCR ABL-kinasedomeinmutaties gedetecteerd bij baseline werden 37 unieke mutaties gedetecteerd.	

In totaal had 55% van de patiënten één of meer BCR-ABL-kinasedomeinmutaties bij aanvang. De vaakst voorkomende waren: T315I (29%), F317L (8%), F255K (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 7, 8 en 9 weergegeven.

Tabel 7 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)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Compleet (CCyR)			
% (95% BI)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Majeure moleculaire respons^b % (95% BI)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
^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). "Cut-off" datum database 6 februari 2017			

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, drie of vier TKI's waren behandeld, bereikte respectievelijk 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) en 58% (7/12) een MCyR tijdens behandeling met Iclusig. De mediane dosisintensiteit was 28 mg/dag of 63% van de verwachte dosis van 45 mg.

Van de CP-CML-patiënten zonder waargenomen mutatie bij aanvang bereikte 49% (66/136) 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.

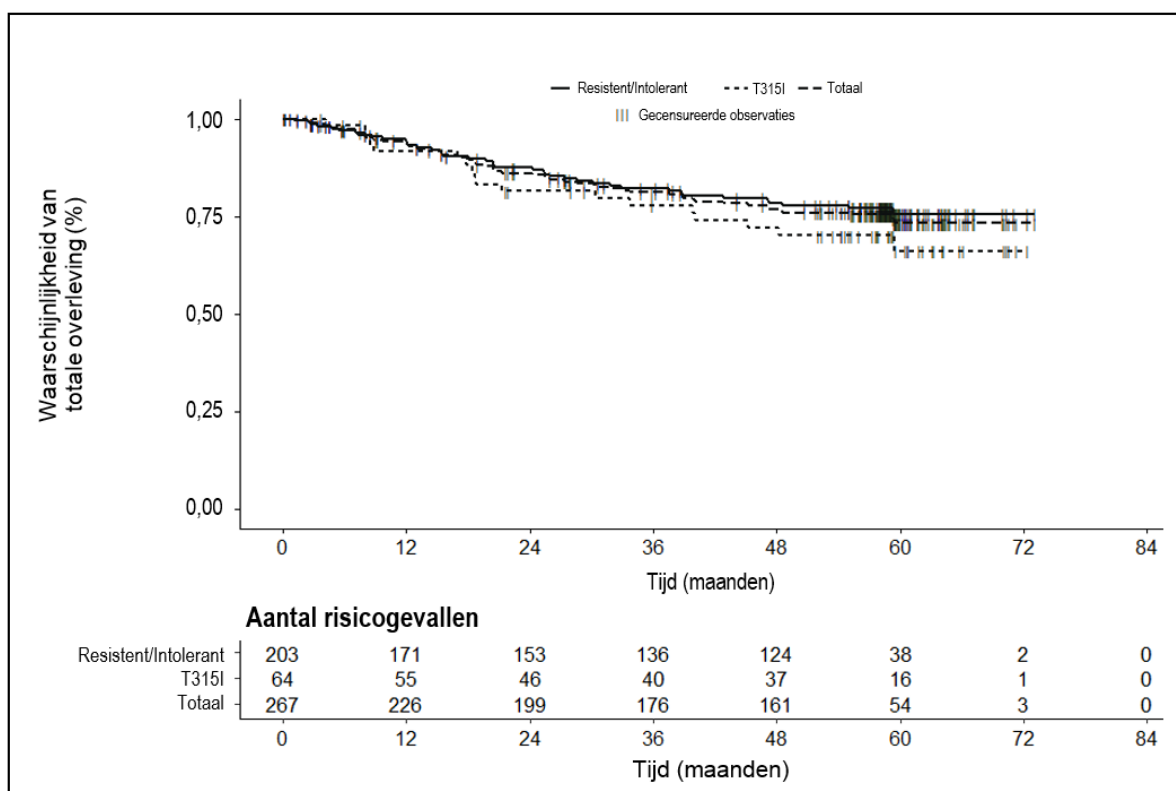
Bij CP-CML-patiënten die MCyR bereikten, was de mediane tijd tot MCyR 2,8 maanden (bereik: 1,6 tot 11,3 maanden) en bij patiënten die MMR bereikten, was de mediane tijd tot MMR 5,5 maanden (bereik: 1,8 tot 55,5 maanden). Ten tijde van geüpdatete rapportage met een minimale follow-up van

64 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 82% (95% BI: [74%–88%]) van de CP-CML-patiënten (mediane behandelingsduur: 32,2 maanden) die een MCyR bereikten deze respons bij 48 maanden behouden en 61% (95% BI: [51%-70%]) van de CP-CML-patiënten die een MMR bereikten deze respons bij 36 maanden behouden. De waarschijnlijkheid dat alle patiënten met CP-CML MCyR en MMR behouden, veranderde niet verder toen de analyse werd verlengd tot 5 jaar.

Met een minimale follow-up van 64 maanden transformeerde de aandoening bij 3,4% (9/267) van de CP-CML-patiënten naar AP-CML of BP-CML.

Voor CP-CML-patiënten in het algemeen (N = 267), evenals voor CP-CML R/I-cohort A-patiënten (N = 203) en T315I-cohort B-patiënten (N = 64), is de mediane OS nog niet bereikt. Voor het geheel van de CP-CML-ziektegroep wordt de waarschijnlijkheid van overleving na 2, 3, 4 en 5 jaar geschat op respectievelijk 86,0%, 81,2%, 76,9% en 73,3%, zoals weergegeven in figuur 1.

Figuur 1 - Kaplan-Meier-schattingen voor totale overleving in de CP-CML-populatie (Behandelde Populatie)



CP-CML-patiënten die in het eerste jaar van de behandeling een MCyR- of MMR-respons bereikten, vertoonden een statistisch significante verbetering van progressievrije (PFS) en totale overleving (OS) in vergelijking met de patiënten die deze therapiemijlpalen niet bereikten. Een MCyR op 3 maanden correleerde sterk en statistisch significant met PFS en OS (respectievelijk $p < 0,0001$ en $p = 0,0006$). Statistische significantie werd bereikt in de correlatie van PFS en OS met een MCyR op 12 maanden (respectievelijk $p < 0,0001$ en $p = 0,0012$).

Tabel 8 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)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Compleet ^b (CHR) % (95% BI)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Majeure 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 perifeer bloed, beenmergblasten ≤ 5%, < 5% myelocyten plus metamyelocyten in perifeer bloed, basofielen < 5% in perifeer 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. "Cut-off" datum database 6 februari 2017						

De mediane dosisintensiteit was 32 mg/dag bij de AP-CML-patiënten.

Tabel 9 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% (12-74)	32% (14-55)
Majeure 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 perifeer bloed, beenmergblasten ≤ 5%, < 5% myelocyten plus metamyelocyten in perifeer bloed, basofielen < 5% in perifeer 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. "Cut-off" datum database 6 februari 2017			

De mediane dosisintensiteit was 44 mg/dag bij de BP-CML/Ph+ ALL-patiënten.

De mediane tijd tot MaHR was bij patiënten met AP-CML, BP-CML en Ph+ ALL respectievelijk 0,7 maanden (bereik: 0,4 tot 5,8 maanden), 1,0 maand (bereik: 0,4 tot 3,7 maanden) en 0,7 maanden (bereik: 0,4 tot 5,5 maanden). Ten tijde van geüpdatete rapportage met een minimale follow-up van 64 maanden voor alle huidige patiënten werd de mediane duur van MaHR voor AP-CML- (mediane behandelingsduur: 19,4 maanden), BP-CML- (mediane behandelingsduur: 2,9 maanden) en Ph+ ALL-patiënten (mediane behandelingsduur: 2,7 maanden) geschat op respectievelijk 12,9 maanden (bereik: 1,2 tot 68,4 maanden), 6,0 maanden (bereik: 1,8 tot 59,6 maanden) en 3,2 maanden (bereik: 1,8 tot 12,8 maanden).

Voor alle patiënten in het PACE 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, atralgie) over het dosisbereik van 15 tot 45 mg eenmaal daags.

Conclusie van de analyse van het verband tussen dosisintensiteit en veiligheid in het PACE fase 2-onderzoek was dat na aanpassing voor covariabelen de algemene dosisintensiteit in significante mate samenhangt met een verhoogd risico op arteriële 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 PACE fase 2-onderzoek werden dosisverlagingen aanbevolen na bijwerkingen. Nieuwe aanbevelingen werden 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.

Met een minimale follow-up van 48 maanden en ongeveer 2 jaar na de aanbeveling voor prospectieve dosisverlaging waren nog 110 CP-CML-patiënten in behandeling. Een meerderheid van deze patiënten (82/110 patiënten; 75%) ontvingen naar verluidt 15 mg bij de laatste dosis, terwijl 24/110 patiënten (22%) 30 mg ontvingen en 4/110 (4%) 45 mg ontvingen. Op het ogenblik dat er gestart werd met de afsluiting van de studie (minimale follow-up van 64 maanden en meer dan 3 jaar na de aanbeveling voor een mogelijke verlaging van de dosis) waren 99 CP-CML-patiënten in behandeling en 77 (78%) van deze patiënten kregen 15 mg als hun laatste dosis in de studie.

Veiligheid

In het PACE fase 2-onderzoek bereikten 86 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 131 patiënten. De meeste van deze voorvallen kwamen voor bij de dosis waarbij de patiënt MCyR bereikte; na dosisverlaging kwamen minder voorvallen voor.

Tabel 10 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 = 86)	19	6	0
Bereikte MCyR bij 30 mg (N = 45)	1	13	5

De mediane tijd tot het begin van de eerste cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire arteriële occlusieve voorvallen was respectievelijk 351, 611 en 605 dagen. Na correctie voor blootstelling was de incidentie van de eerste arteriële occlusieve voorvallen het grootst in de eerste 2 jaar na follow-up en daalde deze 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.

Werkzaamheid

Gegevens van het PACE fase 2-onderzoek zijn beschikbaar voor het behouden van de respons (MCyR en MMR) bij alle CP-CML-patiënten die om welke reden dan ook een dosisverlaging ondergingen. Tabel 11 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. Een aantal patiënten onderging geen dosisverlaging, op basis van een individuele afweging van voordelen en risico's.

Tabel 11 Behoud van respons bij CP-CML-patiënten die MCyR of MMR bereikten bij een dosis van 45 mg (extractie van gegevens dd 6 februari 2017)

	Bereikten MCyR bij 45 mg (N = 86)		Bereikten MMR bij 45 mg (N = 63)	
	Aantal patiënten	Behoud van MCyR	Aantal patiënten	Behoud van MMR
Geen dosisverlaging	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Dosisverlaging tot alleen 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 maanden verlaging bij 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 maanden verlaging bij 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 maanden verlaging bij 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18 maanden verlaging bij 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 maanden verlaging bij 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 maanden verlaging bij 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Iedere dosisverlaging tot 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 maanden verlaging bij 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 maanden verlaging bij 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12 maanden verlaging bij 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18 maanden verlaging bij 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)

	Bereikten MCyR bij 45 mg (N = 86)		Bereikten MMR bij 45 mg (N = 63)	
	Aantal patiënten	Behoud van MCyR	Aantal patiënten	Behoud van MMR
≥ 24 maanden verlaging bij 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 maanden verlaging bij 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (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 is afgerond. Van de 43 CP-CML-patiënten bereikten 31 patiënten een MCyR met een mediane follow-upduur van 55,5 maanden (bereik: 1,7 tot 91,4 maanden). Ten tijde van rapportage hadden 25 CP-CML-patiënten MCyR bereikt (mediane duur van MCyR was nog niet bereikt).

OPTIC Open-label gerandomiseerd fase 2-onderzoek

De veiligheid en werkzaamheid van Iclusig werden beoordeeld in het OPTIC fase 2-onderzoek, een dosisoptimalisatie-onderzoek. In aanmerking komende patiënten hadden CP-CML en hun aandoening werd beschouwd als resistent tegen minimaal 2 eerdere kinaseremmers of waren patiënten met de T315I-mutatie. Resistentie bij CP-CML tijdens het gebruik van een eerdere kinaseremmer werd gedefinieerd als falen bij het bereiken van ofwel een complete hematologische respons (na 3 maanden), een kleine cytogenetische respons (na 6 maanden) of een sterke cytogenetische respons (na 12 maanden), ofwel het ontwikkelen van een nieuwe mutatie in het BCR-ABL1-kinasedomein ofwel nieuwe klonale evolutie. Patiënten moesten bij aanvang van het onderzoek > 1% BCR-ABL1^{IS} hebben (met real-time polymerasekettingreactie). De patiënten ontvingen één van de drie volgende startdoseringen: 45 mg oraal eenmaal daags, 30 mg oraal eenmaal daags of 15 mg oraal eenmaal daags. Patiënten die een startdosis van 45 mg of 30 mg ontvingen, kregen een verplichte dosisvermindering naar 15 mg eenmaal daags bij het bereiken van ≤ 1% BCR-ABL1^{IS}. Het primaire werkzaamheidseindpunt was een moleculaire respons op basis van het bereiken van ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} na 12 maanden. Alle patiënten bereikten het tijdpunt van 12 maanden (het primaire eindpunt) tegen de "Cut-off" datum voor de primaire analyse. De mediane follow-upduur voor de 45 mg cohort (N = 94) was 31,1 maanden (95%-BI: 24,1, 36,0). Uitsluitend de werkzaamheidsresultaten voor de aanbevolen startdosis van 45 mg worden hieronder beschreven. In totaal ontvingen 282 patiënten Iclusig: 94 ontvingen een startdosis van 45 mg, 94 ontvingen een startdosis van 30 mg en 94 ontvingen een startdosis van 15 mg. De demografische kenmerken bij baseline voor patiënten die een startdosis van 45 mg ontvingen worden beschreven in tabel 12.

Tabel 12 Demografische en ziektekenmerken voor het OPTIC-onderzoek

<u>Kenmerken van patiënt bij aanvang</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Leeftijd	
Mediaan, jaren (spreiding)	46 (19 tot 81)
Geslacht, n (%)	
Man	50 (53%)
Ras, n (%)	
Blank	73 (78%)
Aziatisch	16 (17%)
Anders/onbekend	4 (4%)
Zwart of Afro-Amerikaan	1 (1%)
ECOG Performance Status, n (%)	
ECOG 0 of 1	93 (99%)

<u>Kenmerken van patiënt bij aanvang</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Ziektegeschiedenis	
Mediane tijd van diagnose tot eerste dosis, jaren (spreiding)	5,5 (1 tot 21)
Resistent voor eerdere kinaseremmer, n (%)	92 (98%)
Aanwezigheid van 1 of meer mutatie(s) in het BCR-ABL-kinasedomein, n (%)	41 (44%)
Aantal eerdere kinaseremmers, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
T315I-mutatie bij baseline	25 (27%)
Comorbiditeiten	
Hypertensie	29 (31%)
Diabetes	5 (5%)
Hypercholesterolemie	3 (3%)
Voorgeschiedenis van ischemische hartaandoening	3 (3%)

De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 13.

Het primaire eindpunt werd bereikt bij patiënten die een startdosis van 45 mg ontvingen.

Over het algemeen had 44% van de patiënten bij aanvang van het onderzoek één of meer mutaties in het BCR-ABL-kinasedomein, waarvan T315I de vaakst voorkomende was (27%). De subgroepanalyse op basis van de T315I-mutatiestatus bij baseline vertoonde vergelijkbare aantallen ≤ 1% BCR-ABL^{1S} na 2 maanden bij patiënten met en zonder T315I (zie tabel 13 hieronder). Er waren geen mutaties gedetecteerd bij aanvang van het onderzoek voor 54% van de patiënten die de startdosis van 45 mg ontvingen.

Met een minimale follow-up van twee jaar onder de patiënten met CP-CML was de verhouding van patiënten waarbij de ziekte transformeerde naar ofwel AP-CML ofwel BP-CML respectievelijk 10,6% en 3,2%.

Tabel 13 Werkzaamheidresultaten bij patiënten met CP-CML die Iclusig in een startdosis van 45 mg ontvingen in het OPTIC fase 2-onderzoek

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)^(a)
Moleculaire respons na 12 maanden^(b)	
Totaal aantal $\leq 1\%$ BCR-ABL1 ^{IS} % (n/N) (98,3%-BI) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Patiënten met T315I-mutatie % (n/N) (95%-BI)	44% (11/25) (24%, 65%)
Patiënten zonder T315I-mutatie % (n/N) (95%-BI)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Cytogenetische respons na 12 maanden	
Sterke respons (MCyR) ^(e) % (n/N) (95%-BI)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
Patiënten met T315I-mutatie % (n/N) (95%-BI)	52% (13/25) (31%, 72%)
Patiënten zonder T315I-mutatie % (n/N) (95% BI)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) ITT-populatie (N = 93) gedefinieerd als patiënten met b2a2/b3a2 BCR ABL1-transcripten.

^(b) Het primaire eindpunt was $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS} na 12 maanden. Gedefinieerd als een verhouding $\leq 0,1\%$ van BCR-ABL- tot ABL-transcripten op de Internationale Schaal (IS) (d.w.z. $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}; patiënten moesten het b2a2/b3a2- (p210-)transcript hebben), in perifeer bloed gemeten door middel van kwantitatieve reverse-transcriptase-polymerasekettingreactie (qRT-PCR).

^(c) 98,3%-BI is berekend met behulp van de binomiale exacte (Clopper Pearson)-methode.

^(d) Van de 93 patiënten hadden twee patiënten geen mutatiebeoordeling bij baseline en zij werden daarom uitgesloten van de analyse naar respons-door-mutatie.

^(e) Het secundaire eindpunt was MCyR na 12 maanden, een combinatie van volledige cytogenetische respons (geen detecteerbare Ph+-cellen) en gedeeltelijke cytogenetische respons (1% tot 35% Ph+-cellen in ten minste 20 metafasen).

^(f) De analyse is gebaseerd op de ITT cytogenetische populatie (N = 91), gedefinieerd als patiënten met een cytogenetische beoordeling bij baseline met ten minste 20 onderzochte metafasen. Eén patiënt die een volledige cytogenetische respons had bij baseline werd uitgesloten uit de analyse.

^(g) Van de 91 patiënten had één patiënt geen mutatiebeoordeling bij baseline en werd uitgesloten van de analyse naar respons-door-mutatie.

De secundaire werkzaamheidseindpunten waren onder andere een volledige cytogenetische respons (CCyR) na 12 maanden, een sterke moleculaire respons (MMR) na 12 en 24 maanden, een volledige hematologische respons na 3 maanden, de tijd tot respons, de duur van de respons, het behoud van de respons, progressievrije overleving (PFS) en de totale overleving (OS). Daarbij omvatten aanvullende beoordelingen het percentage aan moleculaire respons bij elk patiëntbezoek met intervallen van 3 maanden gedurende 36 maanden, op basis van de verwezenlijking van $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}.

- Na 12 maanden bereikte respectievelijk 34% (31/91) en 17% (16/93) van de patiënten CCyR en MMR. Na 24 maanden bereikte 24% (18/75) van de patiënten MMR. De mediane duur van MMR was nog niet bereikt.
- De mediane duur van behandeling met ponatinib was 21 maanden.
- Van de 45 patiënten die een dosisvermindering kregen na het bereiken van $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}, behielden 28 patiënten (62%) hun respons met de verminderde dosis gedurende minimaal 90 dagen. Van de 28 patiënten behielden 18 patiënten (64%) de respons gedurende minimaal één jaar. De mediane responsduur (MR2) werd niet bereikt. De kans van het behouden van MR2 na 12 maanden en na 24 maanden was respectievelijk 79,13% en 73,17%.
- De moleculaireresponspercentages (gemeten door het bereiken van $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}) na 12 maanden was lager bij patiënten die behandeling met ≤ 2 eerdere TKI's hadden gehad vergeleken met patiënten die ≥ 3 eerdere TKI's hadden gehad, respectievelijk (40% vs 48%).

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 pediatrich 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-τ)-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-∞}.

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 1101 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.

Uit gegevens van *in-vitro*-onderzoeken bleek geen verschil in plasma-eiwitbinding in plasmamonsters van gezonde proefpersonen en proefpersonen met een (lichte, matige of ernstige) leverdisfunctie. 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).

Voorzichtigheid is geboden wanneer Iclusig wordt toegediend aan patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Iclusig werd niet bestudeerd in doses hoger dan 30 mg bij patiënten met een leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A, B & C).

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, fototoxiciteit en carcinogeniciteit.

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-ape 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 fibrinogeen gehalte in de preputium- en clitorisklieren na chronische toediening.

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

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

Bij cynomolgus-ape 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-ape 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-ape.

Ponatinibgerelateerde microscopische bevindingen in de eierstokken (verhoogde follikelatrofie) 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-ape.

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 embryofoetale 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.

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden de vrouwelijke vruchtbaarheidsparameters verlaagd bij dosisniveaus die overeenstemden met de klinische blootstelling bij de mens. Bewijs voor het verlies van embryo's voor en na de implantatie werd gemeld bij vrouwelijke ratten en daarom kan ponatinib de vrouwelijke vruchtbaarheid aantasten. Er waren geen effecten op de vruchtbaarheidsparameters bij mannelijke ratten. De klinische relevantie van deze bevindingen voor de vruchtbaarheid bij de mens is onbekend.

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.

In een twee jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten resulteerde de orale toediening van ponatinib in doses van 0,05, 0,1 en 0,2 mg/kg/dag bij mannelijke ratten en van 0,2 en 0,4 mg/kg/dag bij vrouwelijke ratten niet in tumorigene effecten. De dosis van 0,8 mg/kg/dag bij vrouwelijke ratten resulteerde in een plasmablootstellingsniveau dat doorgaans lager lag dan of gelijk was aan de blootstelling bij de mens bij doses gaande van 15 mg tot 45 mg per dag. Bij die dosis werd een statistisch significant verhoogde incidentie van plaveiselcelcarcinoom van de clitorale klier waargenomen. De klinische relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend.

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

4 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

Iclusig 15 mg filmomhulde tabletten

Flessen van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met schroefdop, met 30, 60 of 180 filmomhulde tabletten, alsook één plastic busje met daarin een moleculaire zeef als droogmiddel.

Iclusig 30 mg filmomhulde tabletten

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

Iclusig 45 mg filmomhulde tabletten

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.

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

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

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

Iclusig 15 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juli 2013

Datum van laatste verlenging: 8 februari 2018

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(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

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 HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen 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)

De vergunninghouder voert de verplichte 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-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP 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.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

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.	December 2024

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

30 tabletten
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 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

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

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
EU/1/13/839/005	30 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Buitenverpakking:
Iclusig 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

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

BUITENVERPAKKING EN ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iclusig 30 mg filmomhulde tabletten
Ponatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg ponatinib (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 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

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

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

EU/1/13/839/006 30 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Buitenverpakking:
Iclusig 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**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

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

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. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Buitenverpakking:
Iclusig 45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN