▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Iclusig 45 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 45 mg Ponatinib (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (Tablette).

Weiße, beidseitig gewölbte runde Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 9 mm und mit der Einprägung „AP4“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Iclusig ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit

- chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.
- Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

Siehe Abschnitt 4.2 zur Beurteilung des kardiovaskulären Status vor Beginn der Behandlung und Abschnitt 4.4 zu Situationen, in denen eine alternative Behandlung erwogen werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Leukämiepatienten erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Während der Behandlung kann eine hämatologisch supportive Transfusion von Thrombozyten und hämatopoetisch wirksamen Wachstumsfaktoren zur Anwendung kommen, sofern dies klinisch indiziert erscheint.

Vor Beginn der Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status des Patienten unter Einschluss von Anamnese und körperlicher Untersuchung beurteilt werden. Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten angemessen behandelt werden. Während einer Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status weiterhin überwacht und die medizinische und supportive Therapie für Zustände, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, optimiert werden.

Dosierung

Die empfohlene Startdosis beträgt 45 mg Ponatinib einmal täglich. Für die Standarddosis von 45 mg einmal täglich steht eine 45 mg-Filmtablette zur Verfügung. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität zeigt.

Die Patienten sind nach den entsprechenden klinischen Leitlinien bezüglich ihres Ansprechens zu überwachen.

Wenn nach 3 Monaten (90 Tagen) kein komplettes hämatologisches Ansprechen eingetreten ist, sollte das Absetzen von Ponatinib erwogen werden.

Das Risiko für Gefäßverschlüsse ist wahrscheinlich dosisabhängig. Die verfügbaren Daten reichen nicht aus, um offizielle Empfehlungen zur Dosisreduktion (ohne Vorliegen eines unerwünschten Ereignisses) bei Patienten mit CML in der chronischen Phase (CP-CML), die ein gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) erreicht haben, abzugeben. Wenn eine Dosisreduktion in Betracht gezogen wird, sollten folgende Faktoren in die individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung eingehen: kardiovaskuläres Risiko, Nebenwirkungen der Ponatinib-Behandlung, Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen und Menge der BCR-ABL-Transkripte (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Wird eine Dosisreduktion vorgenommen, empfiehlt sich eine genaue Überwachung des Ansprechens.

Vorgehen beim Auftreten von Toxizitäten:

Zur Kontrolle von hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten sollten Dosismodifikationen oder das Aussetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei schweren Nebenwirkungen ist die Behandlung auszusetzen.

Bei Patienten, deren Nebenwirkungen abgeklungen oder sich in Rückbildung befinden, kann die Iclusig-Einnahme wieder begonnen werden und eine schrittweise Erhöhung der Dosis zurück auf die Tagesdosis, die vor dem Auftreten der Nebenwirkung gegeben wurde, erwogen werden, sofern dies klinisch angemessen erscheint.

Für eine Dosis von 30 mg oder 15 mg einmal täglich stehen 15 mg und 30 mg Filmtabletten zur Verfügung.

Myelosuppression
Dosismodifikationen bei nicht-leukämiebedingter Neutropenie (ANC* <1,0 x 10^9/l) und Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <50 x 10^9/l) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 Dosismodifikationen bei Myelosuppression

ANC* <1,0 x 10^9/l oder Thrombozytenzahl <50 x 10^9/l	Erstmaliges Auftreten: • Aussetzen von Iclusig. Nach Erholung auf ANC ≥1,5 x 10^9/l und Thrombozyten ≥75 x 10^9/l Fortführen der anfänglichen Dosis von 45 mg.
	Zweites Auftreten: • Aussetzen von Iclusig. Nach Erholung auf ANC ≥1,5 x 10^9/l und Thrombozyten ≥75 x 10^9/l Fortführen mit 30 mg.
	Drittes Auftreten: • Aussetzen von Iclusig. Nach Erholung auf ANC ≥1,5 x 10^9/l und Thrombozyten ≥75 x 10^9/l Fortführen mit 15 mg.
* ANC = absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)	

Gefäßverschluss
Bei Patienten, bei denen die Entwicklung eines arteriellen oder venösen Verschlussereignisses vermutet wird, muss Iclusig sofort abgesetzt werden. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung sollte zu einer Entscheidung führen, ob die Behandlung mit Iclusig erneut zu beginnen ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8), nachdem das Ereignis abgeklungen ist.
Hypertonie kann zum Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse beitragen. Wenn der Bluthochdruck nicht medizinisch unter Kontrolle gebracht werden kann, sollte die Behandlung mit Iclusig vorübergehend unterbrochen werden.

Pankreatitis
Tabelle 2 gibt einen Überblick über die empfohlenen Dosismodifikationen bei Nebenwirkungen, die das Pankreas betreffen.

Tabelle 2 Dosismodifikationen bei Pankreatitis und erhöhten Lipase-/Amylase-Werten

Pankreatitis Grad 2 und/oder asymptomatische Erhöhung der Lipase-/Amylase-Werte	Fortsetzen von Iclusig in gleicher Dosis.
Alleinige asymptomatische Erhöhung Grad 3 oder 4 der Lipase/Amylase-Werte (>2,0 x IULN*)	Auftreten bei 45 mg: • Aussetzen von Iclusig. Nach Erholung auf ≤ Grad 1 (<1,5 x IULN) Fortführen mit 30 mg. Erneutes Auftreten bei 30 mg: • Aussetzen von Iclusig. Nach Erholung auf ≤ Grad 1 (<1,5 x IULN) Fortführen mit 15 mg. Erneutes Auftreten bei 15 mg: • Absetzen von Iclusig in Betracht ziehen.
Pankreatitis Grad 3	Auftreten bei 45 mg: • Aussetzen von Iclusig. Nach Erholung auf <Grad 2 Fortführen mit 30 mg. Erneutes Auftreten bei 30 mg: • Aussetzen von Iclusig. Nach Erholung auf <Grad 2 Fortführen mit 15 mg. Erneutes Auftreten bei 15 mg: • Absetzen von Iclusig in Betracht ziehen.
Pankreatitis Grad 4	Absetzen von Iclusig.
* IULN = laborspezifischer oberer Normgrenzwert (institution upper limit of normal)	

Ältere Patienten
Von den 449 Patienten in der klinischen Studie zu Iclusig waren 155 (35%) ≥65 Jahre alt. Im Vergleich mit Patienten <65 Jahren treten bei älteren Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen auf.

Patienten mit Leberfunktionseinschränkung
Patienten mit Leberfunktionseinschränkung können die empfohlene Anfangsdosis erhalten. Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Iclusig an Patienten mit schweren Leberfunktionseinschränkungen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung
Die Elimination von Ponatinib erfolgt vorwiegend nicht über die Nieren. Die Anwendung von Iclusig bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung wurde bisher nicht untersucht. Bei Patienten mit einer geschätzten Creatinin-Clearance von ≥50 ml/min dürfte die Anwendung von Iclusig auch ohne Dosisanpassung sicher sein. Vorsicht ist geboten für die Anwendung von Iclusig bei Patienten mit einer geschätzten Creatinin-Clearance von <50 ml/min oder einem terminalen Nierenversagen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iclusig bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen nicht zerdrückt oder in Flüssigkeit aufgelöst werden. Iclusig kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die in der Flasche befindliche Dose mit Trockenmittel nicht geschluckt werden darf.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wichtige Nebenwirkungen

Myelosuppression

Iclusig ist assoziiert mit schweren (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad 3 oder 4) Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien. Diese Ereignisse treten bei Patienten mit CML in der akzelerierten Phase (AP-CML) oder CML in der Blastenkrise (BP-CML)/Ph+ ALL häufiger auf als bei Patienten mit CML in der chronischen Phase (CP-CML). Daher sollte in den ersten 3 Monaten alle 2 Wochen ein großes Blutbild angefertigt werden und im Weiteren dann in monatlichen Abständen oder wenn dies klinisch indiziert erscheint. Die Myelosuppression war im Allgemeinen reversibel und konnte in der Regel dadurch kontrolliert werden, dass die Gabe von Iclusig vorübergehend ausgesetzt oder die Dosis reduziert wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Gefäßverschluss

Arterielle und venöse Thrombosen und Verschlüsse, einschließlich tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, retinale Gefäßverschlüsse, die in manchen Fällen mit einer dauerhaften Sehverschlechterung oder einem permanenten Sehverlust einhergingen, Stenose großer Gehirnarterien, schwere periphere Gefäßerkrankungen, Nierenarterienstenose (verbunden mit einer verschlimmerten, labilen oder behandlungsresistenten Hypertonie) und die Notwendigkeit einer dringenden Revaskularisation sind bei Patienten aufgetreten, die mit Iclusig behandelt wurden. Diese Ereignisse traten bei Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, einschließlich Patienten im Alter von 50 Jahren oder jünger, auf. Unerwünschte Gefäßverschlussereignisse traten häufiger auf mit zunehmendem Alter der Patienten und bei Patienten mit Ischämie, Hypertonie, Diabetes oder Hyperlipidämie in der Anamnese.

Das Risiko für Gefäßverschlussereignisse ist wahrscheinlich dosisabhängig (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

In der Phase-2-Studie traten arterielle und venöse Gefäßverschlussereignisse bei 23 % der Patienten als Nebenwirkungen (behandlungsbedingte Häufigkeiten) auf. Bei manchen Patienten trat mehr als eine Art von Ereignissen auf. Arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen bei 9,6 %, 7,3 % bzw. 6,9 % der mit Iclusig behandelten Patienten auf. Venöse Gefäßverschlüsse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten bei 5,0 % der Patienten auf.

In der Phase-2-Studie traten als Nebenwirkungen schwerwiegende arterielle und venöse Gefäßverschlussereignisse bei 18 % der Patienten (behandlungsbedingte Häufigkeiten) auf. Schwerwiegende arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen bei 6,7 %, 5,6 %, bzw. 5,1 % der mit Iclusig behandelten Patienten auf. Schwerwiegende venöse Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten bei 4,5 % der Patienten auf (siehe Abschnitt 4.8).

Iclusig sollte nicht bei Patienten eingesetzt werden, die in der Vergangenheit schon einen Herzinfarkt, eine Revaskularisation oder einen Schlaganfall hatten, es sei denn, der mögliche Nutzen einer Behandlung überwiegt das potenzielle Risiko (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Bei diesen Patienten sollten auch alternative Behandlungsmöglichkeiten vor Beginn der Behandlung mit Ponatinib erwogen werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status des Patienten unter Einschluss von Anamnese und körperlicher Untersuchung beurteilt werden. Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten angemessen behandelt werden. Während einer Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status weiterhin überwacht und die medizinische und supportive Therapie für Zustände, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, optimiert werden.

Die Patienten sollten auf Anzeichen von Thromboembolien und Gefäßverschluss überwacht werden. Bei Sehverschlechterung oder verschwommenem Sehen sollte eine augenärztliche Untersuchung (einschließlich einer Fundoskopie) durchgeführt werden. Im Fall eines Gefäßverschlusses muss die Behandlung mit Iclusig sofort unterbrochen werden. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung sollte zu einer Entscheidung führen, ob die Behandlung mit Iclusig erneut zu beginnen ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Hypertonie

Hypertonie kann zum Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse, einschließlich Nierenarterienstenose, beitragen. Während der Behandlung mit Iclusig sollte der Blutdruck bei jedem Klinikbesuch überwacht und behandelt und erhöhte Blutdruckwerte normalisiert werden. Wenn der Bluthochdruck nicht durch Behandlungsmaßnahmen kontrolliert werden kann, sollte die Therapie mit Iclusig vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Im Falle einer deutlich verschlimmerten, labilen oder behandlungsresistenten Hypertonie muss die Behandlung unterbrochen und eine Untersuchung auf Nierenarterienstenose erwogen werden.
Bei Patienten, die mit Iclusig behandelt wurden, trat unter der Behandlung eine arterielle Hypertonie (einschließlich hypertensiver Krise) auf. Beim Auftreten einer hypertensiven Krise, die mit Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Schmerzen im Brustkorb oder Kurzatmigkeit verbunden ist, ist dringlich eine angemessene Behandlung der arteriellen Hypertonie erforderlich.

Kongestive Herzinsuffizienz

Bei mit Iclusig behandelten Patienten traten Fälle von tödlicher und schwerwiegender Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion auf, einschließlich Ereignissen im Zusammenhang mit früheren Gefäßverschlussereignissen. Patienten müssen im Hinblick auf Anzeichen oder Symptome, die mit Herzinsuffizienz einhergehen, überprüft und der klinischen Indikation entsprechend behandelt werden, dies schließt auch das Aussetzen von Iclusig mit ein. Bei Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz ist das Absetzen von Ponatinib in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Pankreatitis und Serumlipase

Iclusig ist assoziiert mit einer Pankreatitis, die vermehrt in den ersten 2 Anwendungsmonaten auftritt. Die Serumlipasewerte sollten in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und im Weiteren dann in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Es kann ein Aussetzen der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich werden. Wenn erhöhte Lipasewerte mit abdominellen Symptomen einhergehen, sollten die Gabe von Iclusig ausgesetzt und die betroffenen Patienten auf Anzeichen einer Pankreatitis hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.2). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Pankreatitis oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese. Patienten mit einer schweren oder sehr schweren Hypertriglyceridämie sollten in geeigneter Weise behandelt werden, um das Risiko einer Pankreatitis zu reduzieren.

Lebertoxizität

Iclusig kann erhöhte Werte für ALT, AST, Bilirubin und alkalische Phosphatase zur Folge haben. Es wurde Leberversagen (auch mit tödlichem Ausgang) beobachtet. Wenn es klinisch indiziert erscheint, sollten Leberfunktionstests vor Einleitung der Therapie durchgeführt und die Werte in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Blutung

Schwerwiegende Blutungsereignisse einschließlich Blutungen mit Todesfolge traten bei mit Iclusig behandelten Patienten auf. Die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen war bei Patienten mit AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL höher. Hirnblutungen und Gastrointestinalblutungen waren die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Blutungsereignisse. Die meisten, aber nicht alle, Blutungsereignisse traten bei Patienten mit Grad 3 oder 4 Thrombozytopenie auf. Bei schwerwiegenden oder schweren Blutungen ist die Behandlung mit Iclusig zu unterbrechen und die Situation abzuschätzen.

Arzneimittelwechselwirkungen

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Iclusig mit mittelstarken und starken CYP3A4-Inhibitoren sowie mittelstarken und starken CYP3A4-Induktoren (siehe Abschnitt 4.5).
Die gleichzeitige Anwendung von Ponatinib und Gerinnungshemmern bei Patienten, die ein Risiko für Blutungsereignisse aufweisen (siehe „Myelosuppression“ und „Blutung“), muss vorsichtig erfolgen.
Formale Studien mit Ponatinib und gerinnungshemmenden Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt.

QT-Zeit-Verlängerung

Das QT-Zeit verlängernde Potential von Iclusig wurde bei 39 Leukämie-Patienten untersucht und es wurde keine klinisch signifikante Verlängerung der QT-Zeit festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). Eine umfassende Studie zur QT-Zeit wurde jedoch nicht durchgeführt. Daher kann eine klinisch signifikante Auswirkung auf die QT-Zeit nicht ausgeschlossen werden.

Besondere Populationen

Leberfunktionseinschränkung

Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen können die empfohlene Anfangsdosis erhalten. Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Iclusig an Patienten mit schweren Leberfunktionseinschränkungen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionseinschränkung

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Iclusig bei Patienten mit einer geschätzten Creatinin-Clearance von < 50 ml/min oder einem terminalen Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.2).

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Substanzen, die die Serumkonzentrationen von Ponatinib erhöhen können

CYP3A-Inhibitoren

Ponatinib wird durch CYP3A4 metabolisiert.
Die gleichzeitige Gabe einer oralen Einzeldosis von 15 mg Iclusig zusammen mit Ketoconazol (400 mg täglich), einem starken CYP3A-Inhibitor, resultierte in einer mäßig erhöhten systemischen Exposition gegen-

über Ponatinib, mit 78 % bzw. 47 % höheren $AUC_{0-\infty}$- und C_{max}-Werten als unter der alleinigen Gabe von Ponatinib.
Vorsicht ist geboten und eine Reduzierung der Anfangsdosis auf 30 mg Iclusig sollte in Betracht gezogen werden bei der gleichzeitigen Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren wie Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Troleandomycin, Voriconazol und Grapefruitsaft.

Substanzen, die die Serumkonzentrationen von Ponatinib herabsetzen können

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung einer Einzeldosis von 45 mg Iclusig mit Rifampin (600 mg täglich), einem starken CYP3A-Induktor, bei 19 gesunden Probanden nahmen die $AUC_{0-\infty}$ und C_{max} von Ponatinib, im Vergleich zur Verabreichung von Ponatinib alleine, um 62% bzw. 42% ab.
Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut mit Ponatinib sollte vermieden und alternative Behandlungsmethoden zu den CYP3A4-Induktoren sollten gesucht werden, es sei denn, die Vorteile überwiegen die möglichen Risiken einer Ponatinib-Unterdosierung.

Substanzen, deren Serumkonzentrationen durch Ponatinib verändert werden

Transportersubstrate

In vitro ist Ponatinib ein Inhibitor von P-gp und BCRP. Daher besitzt Ponatinib möglicherweise das Potenzial zur Erhöhung der Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Substraten von P-gp (z.B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin) oder BCRP (z.B. Methotrexat, Rosuvastatin, Sulfasalazin) und somit zur Verstärkung ihrer therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen. Es wird eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen, wenn Ponatinib zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Schwangerschaftsverhütung bei Männern und Frauen

Mit Iclusig behandelte Frauen im gebärfähigen Alter sollten dazu angehalten werden, während der Behandlung nicht schwanger zu werden. Ebenso sollten mit Iclusig behandelte Männer dazu angehalten werden, während der Behandlung kein Kind zu zeugen. Für die Dauer der Behandlung sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. Es ist nicht bekannt, ob Ponatinib einen Einfluss hat auf die Wirksamkeit von systemischen hormonalen Kontrazeptiva. Es sollte eine alternative oder zusätzliche Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Iclusig bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für die Anwendung beim Menschen ist unbekannt. Iclusig sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Bei einer Anwendung während der Schwangerschaft muss die Patientin über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Iclusig in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen und toxikologischen Daten können nicht ausschließen, dass Iclusig potenziell in die Muttermilch übergeht. Das Stillen soll während der Behandlung mit Iclusig unterbrochen werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Iclusig auf die männliche und weibliche Fertilität sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Iclusig hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Mit Iclusig sind Nebenwirkungen wie Trägheit, Schwindel und Verschwommensehen verbunden. Daher ist beim Führen eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden in einer einarmigen, offenen, internationalen Multicenterstudie bei 449 Patienten mit CML und Ph+ ALL festgestellt, die behandlungsresistent gegen vorherige TKI-Therapie waren oder diese nicht vertrugen oder bei denen eine BCR-ABL T315I-Mutation vorlag. Alle Patienten erhielten 45 mg Iclusig einmal täglich. Zur Behandlung von Toxizitäten waren Dosisanpassungen auf 30 mg einmal täglich oder 15 mg einmal täglich erlaubt. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren alle teilnehmenden Patienten mindestens 27 Monate beobachtet worden. Die mediane Dauer der Behandlung mit Iclusig betrug 866 Tage bei CP-CML-Patienten, 590 Tage bei AP-CML-Patienten und 86 Tage bei BP-CML/Ph+ ALL-Patienten. Die mediane Dosisintensität betrug 36 mg bzw. 80% der erwarteten 45 mg-Dosis.
Die häufigsten unter der Therapie auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen > 1 % waren Pneumonie (6,5 %), Pankreatitis (5,6 %), Pyrexie (4,2 %), Bauchschmerzen (4,0 %), Myokardinfarkt (3,6 %), Vorhofflimmern (3,3 %), Anämie (3,3 %), Thrombozytopenie (3,1 %), febrile Neutropenie (2,9 %), Herzinsuffizienz

(2,0 %), erhöhte Lipasewerte (1,8 %), Dyspnoe (1,6%), Durchfall (1,6 %), verminderte Neutrophilenzahl (1,3 %), Panzytopenie (1,3 %) und Perikarderguss (1,3 %).
Schwerwiegende arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen bei 6,7%, 5,6% bzw. 5,1% der mit Iclusig behandelten Patienten auf. Schwerwiegende venöse Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen bei 4,5% der Patienten auf.
Die insgesamt häufigsten Nebenwirkungen (≥20%) waren eine verminderte Thrombozytenzahl, Hautausschlag, Trockenheit der Haut und Bauchschmerzen.
Arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen bei 9,6%, 7,3% bzw. 6,9% der mit Iclusig behandelten Patienten auf. Venöse Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen bei 5,0% der Patienten auf. Insgesamt traten bei 23% der mit Iclusig behandelten Patienten der Phase-2-Studie als Nebenwirkungen arterielle und venöse Gefäßverschlussereignisse auf, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen bei 18% der Patienten auftraten. Bei manchen Patienten trat mehr als eine Art von Ereignissen auf.
Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen führten mit den folgenden Häufigkeitsraten zum Behandlungsabbruch: 14% bei CP-CML, 7% bei AP-CML und 4% bei BP-CML/Ph+ ALL.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die berichteten Nebenwirkungen aller Patienten mit CML und Ph+ ALL aufgeführt.
Die Häufigkeit wird eingeteilt in sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3 Nebenwirkungen, die bei Patienten mit CML und Ph+ ALL beobachtet wurden - Bericht der Häufigkeit nach Inzidenz der behandlungsbedingten Nebenwirkungen

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege
	Häufig	Pneumonie, Sepsis, Follikulitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie, verminderte Thrombozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl
	Häufig	Panzytopenie, febrile Neutropenie, verminderte Zahl weißer Blutzellen
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Häufig	Dehydration, Flüssigkeitsretention, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypophosphatämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie, Gewichtsverlust
	Gelegentlich	Tumor-Lyse-Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
	Häufig	Zerebrovaskuläres Ereignis, Hirninfarkt, periphere Neuropathie, Müdigkeit, Migräne, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Parästhesie, transitorische ischämische Attacke
	Gelegentlich	Hirnarterienstenose
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommensehen, trockene Augen, periorbitales Ödem, Augenlidödem
	Gelegentlich	Retinalvenenthrombose, Netzhautvenenverschluss, Verschluss einer Netzhautarterie, Sehverschlechterung
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiale Stauungsinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Perikarderguss, Vorhofflimmern, verminderte Ejektionsfraktion
	Gelegentlich	Myokardischämie, akutes Koronarsyndrom, Herzbeschwerden, ischämische Kardiomyopathie, Koronararterienspasmus, linksventrikuläre Dysfunktion, Vorhofflattern
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie
	Häufig	Periphere arterielle Verschlusskrankheit, periphere Ischämie, periphere Arterienstenose, Claudicatio intermittens, tiefe Venenthrombose, Hitzewallungen, plötzliche Hautrötung (“Flushing”)

	Gelegentlich	Schlechte periphere Durchblutung, Milzinfarkt,venöse Embolie, Venenthrombose, hypertensive Krise, Nierenarterienstenose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
	Häufig	Lungenembolie, Pleuraerguss, Epistaxis, Dysphonie, pulmonale Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Übelkeit, erhöhte Lipasewerte
	Häufig	Pankreatitis, erhöhte Amylasewerte im Blut, gastroösophageale Refluxkrankheit, Stomatitis, Dyspepsie, geblähter Bauch, abdominelle Beschwerden, Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Magenblutung
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
	Häufig	Erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase
	Gelegentlich	Lebertoxizität, Leberversagen, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag, Trockenheit der Haut
	Häufig	Juckender Hautausschlag, exfoliativer Hautausschlag, Erythem, Alopezie, Juckreiz, Hautabschälung, nächtliches Schwitzen, Hyperhidrose, Petechien, Ecchymose, Hyperästhesie, exfoliative Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelspasmen
	Häufig	Muskel- und Skelettschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen im Brustkorb durch Verspannungen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Abgeschlagenheit, Asthenie, peripheres Ödem, Pyrexie, Schmerzen
	Häufig	Schüttelfrost, grippaler Infekt, nicht kardial bedingte Schmerzen in der Brust, tastbarer Knoten, Gesichtsödem

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Gefäßverschluss (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).
Bei Patienten, die mit Iclusig behandelt wurden, sind schwerwiegende Gefäßverschlüsse, einschließlich kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßereignisse und Venenthrombosen aufgetreten. Diese Ereignisse traten bei Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, einschließlich Patienten im Alter von 50 Jahren oder jünger, auf. Unerwünschte Gefäßverschlussereignisse traten häufiger auf mit zunehmendem Alter der Patienten und bei Patienten mit Ischämie, Hypertonie, Diabetes oder Hyperlipidämie in der Anamnese.
Myelosuppression
In allen Patientengruppen wurde häufig über eine Myelosuppression berichtet. Die Häufigkeit einer Grad 3 oder 4 Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie war höher bei Patienten mit AP-CML und BP-CML/Ph+ ALL als bei Patienten mit CP-CML (siehe Tabelle 4). Eine Myelosuppression wurde sowohl bei Patienten mit normalen Ausgangslaborwerten als auch bei Patienten mit vorbestehenden Laborwertauffälligkeiten berichtet.
Einen Behandlungsabbruch aufgrund einer Myelosuppression gab es selten (Thrombozytopenie 4,5%, Neutropenie und Anämie jeweils <1%).
Tabelle 4 Inzidenz klinisch relevanter Grad 3 / 4* Laborwertauffälligkeiten in ≥2% der Patienten der jeweiligen Erkrankungsgruppe

Labortest	***Alle Patienten (n=449) (%)***	***CP-CML (n=270) (%)***	***AP-CML (n=85) (%)***	***BP-CML/ Ph+ ALL (n=94) (%)***
Hämatologie				
Thrombozytopenie (verminderte Thrombozytenzahl)	40	35	49	46
Neutropenie (verminderte ANC)	34	23	52	52
Leukopenie (verminderte WBC)	25	12	37	53

Anämie (verminderter Hb-Wert)	20	8	31	46
Lymphopenie	17	10	25	28
Biochemie				
Lipase erhöht	13	12	13	14
Phosphor vermindert	9	9	12	9
Glukose erhöht	7	7	12	1
ALT erhöht	6	4	8	7
Natrium vermindert	5	5	6	2
AST erhöht	4	3	6	3
Kalium erhöht	2	2	1	3
Alkalische Phosphatase erhöht	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Kalium vermindert	2	<1	5	2
Amylase erhöht	3	3	2	3
Calcium vermindert	1	<1	2	1
ALT = Alaninaminotransferase, ANC = absolute Neutrophilenzahl, AST = Aspartataminotransferase, Hb = Hämoglobin, WBC = Zahl weißer Blutzellen. * Berichtet gemäß der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0.				

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen liegen vereinzelte Berichte über eine unbeabsichtigte Überdosierung von Iclusig vor. Einzeldosen von 165 mg und geschätzten 540 mg bei zwei Patienten hatten keine klinisch relevanten Nebenwirkungen zur Folge. Ein Patient hatte mehrfach Dosen von 90 mg pro Tag über 12 Tage eingenommen, was zu einer Pneumonie, zu einer systemischen entzündlichen Reaktion, Vorhofflimmern und zu einem asymptomatischen mittelschweren Perikarderguss führte. Die Behandlung wurde unterbrochen. Nach dem Abklingen der Nebenwirkungen wurde Iclusig erneut in einer Dosierung von 45 mg einmal täglich gegeben. Für den Fall einer Überdosierung von Iclusig sollte der betroffene Patient unter Beobachtung gestellt werden und gegebenenfalls eine unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastisches Mittel, Proteinkinase-Inhibitor.
ATC-Code: L01XE24.

Ponatinib ist ein starker pan-BCR-ABL-Inhibitor mit strukturellen Besonderheiten, wie z.B. einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung, die eine hochaffine Bindung an natives BCR-ABL und Mutationsformen der ABL-Kinase ermöglichen. Ponatinib hemmt die Tyrosinkinase-Aktivität von ABL und T315I-mutiertem ABL mit IC_{50}-Werten von 0,4 bzw. 2,0 nM. In Zellassays konnte Ponatinib die durch Mutationen der BCR-ABL Kinase-Domäne vermittelte Imatinib-, Dasatinib- und Nilotinib-Resistenz überwinden. In präklinischen Mutagenitätsstudien wurden 40 nM als die Ponatinibkonzentration ermittelt, die ausreicht, um die Lebensfähigkeit derjenigen Zellen um > 50 % zu hemmen, die sämtliche getesteten BCR-ABL-Mutationen (einschließlich T315I) exprimierten, und auch um die Entwicklung von Mutantenklonen zu supprimieren. In einem zellbasierten beschleunigten Mutagenitätsassay wurde keine Mutation der BCR-ABL gefunden, die bei einer Konzentration von 40 nM Ponatinib den getesteten Zellen eine Resistenz verleihen konnte. Ponatinib bewirkte eine Tumorverkleinerung und verlängertes Überleben bei Mäusen mit Tumoren, die natives oder T315I-mutiertes BCR-ABL exprimierten. Bei Dosen von ≥ 30 mg liegen die Talspiegel von Ponatinib im Steady-State typischerweise über 21 ng/ml (40 nM). Bei Dosen ≥ 15 mg zeigten 32 von 34 Patienten (94 %) einen ≥ 50 %igen Rückgang der CRK-ähnlichen (CRK-like, CRKL)-Phosphorylierung, einem Biomarker für die BCR-ABL-Hemmung, in den mononukleären Zellen des peripheren Blutes. Ponatinib hemmt die Aktivität anderer klinisch relevanter Kinasen mit IC_{50}-Werten < 20 nM und zeigte nachweislich eine zelluläre Aktivität gegen RET, FLT3 und KIT sowie Mitglieder der FGFR-, PDGFR- und VEGFR-Kinasefamilien.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iclusig bei CML- und Ph+ ALL-Patienten, die resistent gegenüber vorhergehenden Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Therapien waren oder diese nicht vertrugen, wurde in einer einarmigen, offenen, internationalen Multicenterstudie untersucht. Alle Patienten erhielten 45 mg Iclusig einmal täglich mit der Möglichkeit von Dosisreduktionen und einem Aussetzen der Behandlung sowie anschließender Wiederaufnahme der Behandlung und erneuten Dosissteigerungen. Die Patienten wurden in Abhängig-

keit von ihrer Krankheitsphase (CP-CML, AP-CML oder BP-CML/Ph+ ALL), Resistenz oder Unverträglichkeit (R/I) gegenüber Dasatinib oder Nilotinib und dem Vorliegen einer T315I-Mutation einer von sechs Kohorten zugeteilt. Die Studie läuft derzeit noch.
Resistenz bei CP-CML-Patienten war definiert als Unfähigkeit, unter der Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib entweder ein komplettes hämatologisches Ansprechen (innerhalb von 3 Monaten), ein geringes zytogenetisches Ansprechen (innerhalb von 6 Monaten) oder ein gutes zytogenetisches Ansprechen (innerhalb von 12 Monaten) zu erreichen. CP-CML-Patienten, bei denen es zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib zum Verlust des Ansprechens oder der Entwicklung einer Mutation der Kinase-Domäne unter Ausbleiben eines kompletten zytogenetischen Ansprechens oder der Progression zu einer AP-CML oder BP-CML kam, wurden ebenfalls als resistent eingestuft. Resistenz bei Patienten mit AP-CML und BP-CML/Ph+ ALL unter Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib war definiert entweder als die Unfähigkeit, ein gutes hämatologisches Ansprechen (AP-CML innerhalb von 3 Monaten, BP-CML/Ph+ ALL innerhalb eines Monats) zu erreichen, der Verlust eines guten hämatologischen Ansprechens (zu irgendeinem Zeitpunkt) oder die Entwicklung einer Mutation der Kinase-Domäne unter Ausbleiben eines guten hämatologischen Ansprechens.
Unverträglichkeit war definiert als das Absetzen von Dasatinib oder Nilotinib aufgrund von Toxizitäten trotz optimaler Behandlung unter Ausbleiben eines kompletten zytogenetischen Ansprechens bei CP-CML-Patienten bzw. eines guten hämatologischen Ansprechens bei AP-CML-Patienten, BP-CML-Patienten oder Ph+ ALL-Patienten.
Der primäre Wirksamkeitsendpunkt bei CP-CML-Patienten war ein gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR), was ein komplettes und partielles zytogenetisches Ansprechen (CCyR und PCyR) beinhaltete. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte bei CP-CML-Patienten waren ein komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) und ein gutes molekulares Ansprechen (MMR).
Der primäre Wirksamkeitsendpunkt bei AP-CML-Patienten und BP-CML/Ph+ ALL-Patienten war ein gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR), definiert entweder als komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) oder fehlende Anzeichen einer Leukämie (NEL, no evidence of leukemia). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte bei AP-CML-Patienten und BP-CML/Ph+ ALL-Patienten waren MCyR und MMR.
Bei allen Patienten beinhalteten die weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkte: gesichertes MCyR, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.
In die Studie wurden 449 Patienten aufgenommen, von denen 444 auswertbar waren: 267 CP-CML-Patienten (R/I-Kohorte: n=203, T315I-Kohorte: n=64), 83 AP-CML-Patienten (R/I-Kohorte: n=65, T315I-Kohorte: n=18), 62 BP-CML (R/I-Kohorte: n=38, T315I-Kohorte: n=24) sowie 32 Ph+ ALL-Patienten (R/I-Kohorte: n=10, T315I-Kohorte: n=22). Ein früheres MCyR oder besser (MCyR, MMR oder CMR) auf Dasatinib oder Nilotinib wurde nur bei 26% der Patienten mit CP-CML erreicht. Ein früheres MaHR oder besser (MaHR, MCyR, MMR oder CMR) wurde nur bei 21% der Patienten mit AP-CML und bei 24% der Patienten mit BP-CML/Ph+ ALL erreicht. Die demographischen Ausgangsmerkmale sind in untenstehender Tabelle 5 beschrieben.

Tabelle 5 Demographische Merkmale und Charakteristika der Erkrankung

Patientenmerkmale bei Aufnahme in die Studie	***Gesamtpopulation, in der die Sicherheit bewertet wurde n = 449***
Alter	
Median, Jahre (Bereich)	59 (18-94)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	238 (53%)
Ethnische Gruppe, n (%)	
Asiaten	59 (13%)
Schwarze/Afro-Amerikaner	25 (6%)
Weiße	352 (78%)
Sonstige	13 (3%)
ECOG Performance-Status, n (%)	
ECOG=0 oder 1	414 (92%)
Krankheitsverlauf	
Mediane Zeit von der Diagnosestellung bis zur Gabe der ersten Dosis, Jahre (Bereich)	6,09 (0,33-28,47)
Resistent gegen zuvor durchgeführte TKI-Therapie [a] *, n (%)	374 (88%)
Vorherige TKI-Therapie - Anzahl der Behandlungsregime, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)

BCR-ABL-Mutation bei Aufnahme festgestellt, n (%)[b]	
Keine	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)

[a] * von 427 Patienten mit Angabe einer vorherigen TKI-Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib.
[b] Bei den Patienten mit einer oder mehreren bei der Aufnahme in die Studie festgestellten Mutationen der BCR-ABL-Kinasedomäne, wurden 37 verschiedene Mutationen festgestellt

Insgesamt wiesen 55% der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme eine oder mehrere Mutationen der BCR-ABL-Kinase auf, wobei die häufigsten T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) und E359V (4%) waren. Bei 67% der CP-CML-Patienten in der R/I-Kohorte wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie keine Mutationen festgestellt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in den Tabellen 6, 7 und 8 zusammengefasst.

Tabelle 6 Wirksamkeit von Iclusig bei Patienten mit CML in der chronischen Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber vorhergehender TKI-Therapie

	Insgesamt (n=267)	***Resistenz oder Unverträglichkeit***	
		R/I Kohorte (n=203)	***T315I Kohorte (n=64)***
Zytogenetisches Ansprechen			
Major (MCyR) [a] % (95% CI)	56% (50-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Komplett (CCyR) % (95% CI)	46% (40-53)	40% (34-48)	66% (53-77)
Gutes molekulares Ansprechen [b] % (95% CI)	38% (32-44)	32% (26-39)	58% (45-70)

[a] Der primäre Endpunkt für CP-CML-Kohorten war das gute zytogenetische Ansprechen (MCyR), worunter sowohl das komplette (keine Ph+-Zellen nachweisbar) als auch das partielle (1% bis 35% Ph+-Zellen) zytogenetische Ansprechen fallen
[b] Gemessen im peripheren Blut. Definiert als ein Verhältnis von ≤0,1% von BCR-ABL zu ABL-Transkripten auf der Internationalen Skala (IS) (d.h. ≤0,1% BCR-ABL^{IS}; Patienten müssen das b2a2/b3a2 (p210)-Transkript aufweisen), im peripheren Blut gemessen mittels quantitativer Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT PCR).
Datenbankextraktion 06. Januar 2014

CP-CML-Patienten, die zuvor eine geringere Zahl von TKI erhalten hatten, erreichten höhere zytogenetische, hämatologische und molekulare Ansprechraten. Von den CP-CML-Patienten, die zuvor mit einem, zwei, drei oder vier TKI behandelt worden waren, erreichten 75 % (12/16), 67 % (66/98), 45 % (64/141) und 58 % (7/12) unter der Behandlung mit Iclusig ein MCyR.

Von den CP-CML-Patienten, bei denen bei Aufnahme keine Mutation entdeckt worden war, erreichten 49 % (66/136) ein MCyR.

Bei jeder BCR-ABL-Mutation, die bei mehr als einem CP-CML-Patienten zum Zeitpunkt der Studienaufnahme festgestellt wurde, konnte unter der Behandlung mit Iclusig ein MCyR erreicht werden.

Bei CP-CML-Patienten, die ein MCyR erreichten, betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MCyR 84 Tage (Bereich: 49 bis 334 Tage). Bei Patienten, die ein MMR erreichten, betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MMR 168 Tage (Bereich: 55 bis 965 Tage). Zum Zeitpunkt der aktualisierten Auswertung, als alle teilnehmenden Patienten mindestens 27 Monate beobachtet worden waren, war die mediane Dauer eines MCyR bzw. eines MMR jeweils noch nicht erreicht. Nach Kaplan-Meier-Schätzungen werden 87 % (95 % CI: [78 % - 92 %]) der CP-CML-Patienten (mediane Dauer der Behandlung: 866 Tage), die ein MCyR erreichten, und 66 % (95 % CI: [55 % - 75 %]) der CP-CML-Patienten, die ein MMR erreichten, dieses Ansprechen auch noch nach 24 Monaten zeigen.

Tabelle 7 Wirksamkeit von Iclusig bei Patienten mit fortgeschrittener CML mit Resistenz oder Unverträglichkeit

	CML in der akzelerierten Phase			***CML in der Blastenkrise***		
	Gesamt (n=83)	***Resistenz oder Unverträglichkeit***		***Gesamt (n=62)***	***Resistenz oder Unverträglichkeit***	
		R/I Kohorte (n=65)	***T315I Kohorte (n=18)***		***R/I Kohorte (n=38)***	***T315I Kohorte (n=24)***
Hämatologische Ansprech-						

rate						
Major[a] (MaHR) % (95% CI)	57 (45-68)	57 (44-69)	56 (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Komplett[b] (CHR) % (95% CI)	49 (38-61)	48 (35-61)	33 (13-59)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Gutes zytogenetisches Ansprechen[c] % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

[a] Primärer Endpunkt für AP-CML und BP-CML/Ph+ ALL Kohorten war das MaHR, das als komplettes hämatologisches Ansprechen bei gleichzeitigem Fehlen von Anzeichen einer Leukämie definiert ist.

[b] CHR: WBC ≤ obere Normgrenze des jeweiligen Labors, ANC ≥1000/mm^3, Thrombozyten ≥100.000/mm^3, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, Knochenmarkblasten ≤5%, <5% Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut, Basophile <5% im peripheren Blut, keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich keiner Hepatomegalie oder Splenomegalie).

[c] MCyR ist definiert als sowohl komplettes (keine nachweisbaren Ph+ Zellen) als auch partielles (1% bis 35% Ph+ Zellen) zytogenetisches Ansprechen.

Datenbankextraktion 06. Januar 2014.

Tabelle 8 Wirksamkeit von Iclusig bei Patienten mit Ph+ ALL mit Resistenz oder Unverträglichkeit

	Gesamt (n=32)	***Resistenz oder Unverträglichkeit***	
		R/I Kohorte (n=10)	***T315I Kohorte (n=22)***
Hämatologische Ansprechrate			
Major [a] (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Komplett[b] (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Gutes zytogenetisches Ansprechen[c] % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

[a] Primärer Endpunkt für AP-CML und BP-CML/Ph+ ALL Kohorten war das MaHR, das als komplettes hämatologisches Ansprechen bei gleichzeitigem Fehlen von Anzeichen einer Leukämie definiert ist.

[b] CHR: WBC ≤ obere Normgrenze des jeweiligen Labors, ANC ≥1000/mm^3, Thrombozyten ≥100.000/mm^3, keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, Knochenmarkblasten ≤5%, <5% Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut, Basophile <5% im peripheren Blut, keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich keiner Hepatomegalie oder Splenomegalie).

[c] ist definiert als sowohl komplettes (keine nachweisbaren Ph+ Zellen) als auch partielles (1% bis 35% Ph+ Zellen) zytogenetisches Ansprechen.

Datenbankextraktion 06. Januar 2014.

Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MaHR betrug bei Patienten mit AP-CML 21 Tage (Bereich: 12 bis 176 Tage), bei Patienten mit BP-CML 29 Tage (Bereich: 12 bis 113 Tage) und bei Patienten mit Ph+ ALL 20 Tage (Bereich: 11 bis 168 Tage). Zum Zeitpunkt der aktualisierten Auswertung, als alle teilnehmenden Patienten mindestens 27 Monate beobachtet worden waren, wurde die mediane Dauer des MaHR bei Patienten mit AP-CML (mediane Dauer der Behandlung: 590 Tage), BP-CML (mediane Dauer der Behandlung: 89 Tage) und Ph+ ALL (mediane Dauer der Behandlung: 81 Tage) auf 13,1 Monate (Bereich: 1,2 bis 35,8+ Monate), 6,1 Monate (Bereich: 1,8 bis 31,8+ Monate) und 3,3 Monate (Bereich: 1,8 bis 13,0 Monate) geschätzt.

Bei allen Patienten in der Phase-2-Studie deutete die Beziehung zwischen Dosisintensität und Sicherheit darauf hin, dass unerwünschte Ereignisse mit Grad ≥ 3 (Herzinsuffizienz, Arterienthrombose, Hypertonie, Thrombozytopenie, Pankreatitis, Neutropenie, Ausschlag, erhöhte ALT-Werte, erhöhte AST-Werte, erhöhte Lipasewerte, Myelosuppression) über den Dosisbereich von 15 bis 45 mg einmal täglich deutlich zunahmen.

Nach Analyse der Beziehung zwischen Dosisintensität und Sicherheit in der Phase-2-Studie kam man nach Anpassung der Kovariate zu dem Schluss, dass die Gesamtdosisintensität signifikant mit einem erhöhten Risiko für Gefäßverschluss assoziiert ist, wobei das Quotenverhältnis für jede Erhöhung um 15 mg etwa 1,6 beträgt. Darüber hinaus legen die Ergebnisse logistischer Regressionsanalysen der Daten von Patienten in der Phase-1-Studie eine Beziehung zwischen der systemischen Exposition (AUC) und dem Auftreten von

Arterienthromboseereignissen nahe. Es wird daher erwartet, dass eine Dosisreduktion das Risiko für Gefäßverschlussereignisse verringert. Jedoch deutete die Analyse darauf hin, dass höhere Dosen einen „Carryover"-Effekt haben könnten, so dass es bis zu mehrere Monate dauern könnte, bis eine Dosisreduktion sich in einer Verringerung des Risikos niederschlägt. Andere Kovariate, die in dieser Analyse eine statistisch relevante Verbindung mit dem Auftreten von Gefäßverschlussereignissen zeigen, sind Ischämie in der Anamnese und das Alter.

Dosisreduktion bei CP-CML-Patienten

In der Phase-2-Studie wurden Dosisreduktionen nach unerwünschten Ereignissen empfohlen. Darüber hinaus wurden im Oktober 2013 in dieser Studie neue Empfehlungen für eine prospektive Dosisreduktion bei allen CP-CML-Patienten ohne Vorliegen von unerwünschten Ereignissen eingeführt, die das Ziel haben, das Risiko für Gefäßverschlussereignisse zu vermindern.

Sicherheit

In der Phase-2-Studie erreichten 87 CP-CML-Patienten ein MCyR bei einer Dosis von 45 mg, 45 CP-CML-Patienten erreichten ein MCyR nach einer Dosisreduktion auf 30 mg, die zumeist wegen unerwünschter Ereignisse vorgenommen wurde.

Gefäßverschlussereignisse traten bei 44 dieser 132 Patienten auf. Die meisten dieser Ereignisse traten bei der Dosis auf, mit der der Patient ein MCyR erreichte; nach der Dosisreduktion waren weniger Ereignisse zu verzeichnen.

Tabelle 9 Erste unerwünschte Gefäßverschlussereignisse bei CP-CML-Patienten, die ein MCyR mit 45 mg oder 30 mg erreichten (Datenextraktion 7. April 2014)

	Letzte Dosis vor dem Einsetzen des ersten Gefäßverschlussereignisses		
	45 mg	***30 mg***	***15 mg***
MCyR erreicht mit 45 mg (N=87)	19	6	0
MCyR erreicht mit 30 mg (N=45)	1	13	5

Wirksamkeit

Vorläufige Daten aus der Phase-2-Studie zur Erhaltung des Ansprechens (MCyR und MMR) bei allen CP-CML-Patienten, bei denen aus beliebigem Grund eine Dosisreduktion vorgenommen wurde, liegen vor. Tabelle 10 zeigt diese Daten für Patienten, die ein MCyR und MMR mit 45 mg erreichten; ähnliche Daten sind für Patienten vorhanden, die ein MCyR und MMR mit 30 mg erreichten.

Bei der Mehrheit der Patienten mit einer Dosisreduktion wurde das Ansprechen (MCyR und MMR) über die derzeitige Beobachtungsdauer hinweg erhalten. Bei den meisten Patienten, bei denen letztlich die Dosis auf 15 mg reduziert wurde, war anfänglich die Dosis für eine gewisse Zeit auf 30 mg gesenkt worden. Auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung wurde bei einem Teil der Patienten keinerlei Dosisreduktion vorgenommen.

Weitere Daten zur Erhaltung des Ansprechens sind notwendig, um eine offizielle Empfehlung für Dosismodifikationen ohne Vorliegen eines unerwünschten Ereignisses als Risikominimierungsstrategie abzugeben (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Tabelle 10 Erhaltung des Ansprechens bei CP-CML-Patienten, die ein MCyR oder MMR mit einer Dosis von 45 mg erreichten (Datenextraktion 7. April 2014)

	MCyR erreicht mit 45 mg (N=87)		***MMR erreicht mit 45 mg (N=63)***	
	Anzahl der Patienten	***MCyR erhalten***	***Anzahl der Patienten***	***MMR erhalten***
Keine Dosisreduktion	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Nur Dosisreduktion auf 30 mg	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 Tage Reduktion auf 30 mg	21	20 (95%)	11	10 (91%)
≥ 180 Tage Reduktion auf 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 Tage Reduktion auf 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Jede Dosisreduktion auf 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 Tage Reduktion auf 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 Tage Reduktion auf 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 Tage Reduktion auf 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Die antileukämische Aktivität von Iclusig wurde zudem in einer Dosiseskalationsstudie der Phase 1 untersucht, in die 65 Patienten mit CML und Ph+ ALL aufgenommen wurden. Die Studie läuft derzeit noch. Von den 43 Patienten mit CP-CML erreichten 31 ein MCyR mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 25,3 Monaten (Bereich: 1,7 bis 38,4 Monate). Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 25 Patienten mit CP-CML ein MCyR erreicht (die mediane Dauer bis zum Erreichen eines MCyR war noch nicht erreicht).

Kardiale Elektrophysiologie Das QT-Zeit verlängernde Potenzial von Iclusig wurde bei 39 Leukämie-Patienten untersucht, die 30 mg, 45 mg oder 60 mg Iclusig einmal täglich erhielten. Um die Wirkung von Ponatinib auf die QT-Zeit beurteilen zu können, wurden serielle 3-fach-EKG-Ableitungen zu Studienbeginn und bei Erreichen des Steady-State angefertigt. In der Studie wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen

des mittleren QTc-Intervalls (d.h. >20 ms) zum Studienbeginn festgestellt. Zudem zeigen die pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modelle keine Expositions-Wirkungsbeziehung. In der Gruppe, die 60 mg Iclusig erhielt, betrug die geschätzte mittlere QTcF-Veränderung -6,4 ms (oberes Konfidenzintervall -0,9 ms) bei Erreichen der C_{max}.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Iclusig eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern mit CML und Ph+ ALL im Alter von bis zu 1 Jahr gewährt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Iclusig eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern und Jugendlichen mit CML und Ph+ ALL ab 1 Jahr bis zum Alter von 18 Jahren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Spitzenkonzentrationen von Ponatinib werden etwa 4 Stunden nach oraler Anwendung erreicht. Innerhalb des Bereiches der bei Patienten untersuchten klinisch relevanten Dosen (15 mg bis 60 mg) zeigte Ponatinib einen dosisproportionalen Anstieg sowohl der C_{max} als auch der AUC. Die geometrischen Mittel (CV%) der C_{max}- und $AUC_{(0-T)}$-Spiegel, die für Ponatinib 45 mg einmal täglich im Steady-State erreicht wurden, waren 77 ng/ml (50%) bzw. 1296 ng•h/ml (48%). Nach einer fettreichen und fettarmen Mahlzeit fanden sich im Plasma keine anderen Ponatinibkonzentrationen (C_{max} und AUC) als im nüchternen Zustand. Iclusig kann daher zusammen mit einer Mahlzeit oder auch unabhängig davon eingenommen werden. Die gleichzeitige Gabe von Iclusig mit einem potenten Inhibitor der Magensäuresekretion führte zu einer geringfügigen Reduktion der C_{max} von Ponatinib ohne Verringerung der $AUC_{0-\infty}$.

Verteilung

Ponatinib bindet in vitro in hohem Maße (>99%) an Plasmaproteine. Der Blut/Plasma-Quotient für Ponatinib beträgt 0,96. Ponatinib wird bei gleichzeitiger Verabreichung von Ibuprofen, Nifedipin, Propranolol, Salicylsäure oder Warfarin nicht verdrängt. Bei Tagesdosen von 45 mg beträgt das geometrische Mittel (CV%) des scheinbaren Verteilungsvolumens im Steady-State 1101 Liter (94%), was darauf hindeutet, dass sich Ponatinib ausgedehnt in den extravasalen Raum verteilt. In vitro-Studien legen nahe, dass Ponatinib entweder kein oder nur ein schwaches Substrat von P-gp und auch von Brustkrebs-Resistenz-Protein BCRP darstellt. Ponatinib ist kein Substrat der humanen organischen Anionen-Transport-Polypeptide OATP1B1 und OATP1B3 und auch kein Substrat des organischen Kationen-Transporters OCT-1.

Biotransformation

Ponatinib wird durch Esterasen und/oder Amidasen zu einer inaktiven Carboxylsäure metabolisiert und durch CYP3A4 zu einem N-Desmethyl-Metaboliten verstoffwechselt, der 4-mal weniger aktiv ist als Ponatinib. Die Carboxylsäure und der N-Desmethyl-Metabolit machen 58% bzw. 2% der im Blut zirkulierenden Ponatinibkonzentrationen aus.

In therapeutischen Serumkonzentrationen bewirkte Ponatinib in vitro weder eine Hemmung von OATP1B1 oder $OATP1B_3$, von OCT1 oder OCT2, der organischen Anionen-Transporter OAT_1 oder OAT3 oder der Gallesalzexportpumpe (BSEP). Daher sind klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen infolge einer Ponatinib-vermittelten Hemmung der Substrate für diese Transporter unwahrscheinlich. In vitro -Studien deuten darauf hin, dass klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen infolge einer Ponatinib-vermittelten Hemmung der Metabolisierung von Substraten von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A oder CYP2D6 unwahrscheinlich sind.

Eine in vitro-Studie in humanen Hepatozyten deutete darauf hin, dass klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen infolge einer Ponatinib-vermittelten Induktion der Metabolisierung von Substraten für CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A ebenfalls unwahrscheinlich sind.

Elimination

Nach der Gabe einzelner sowie mehrfacher Dosen von 45 mg Iclusig belief sich die terminale Eliminationshalbwertzeit von Ponatinib auf 22 Stunden. Der Steady-State wird typischerweise innerhalb 1 Woche unter kontinuierlicher Einnahme erreicht. Bei einmal täglicher Einnahme erhöhen sich die Plasmaspiegel von Ponatinib um das circa 1,5-Fache zwischen der ersten Gabe und dem Erreichen von Steady-State-Bedingungen. Zwar stieg der Ponatinibspiegel im Plasma bei kontinuierlicher Einnahme auf Steady-State, doch wird gemäß einer Analyse der Populationspharmakokinetik ein begrenzter Anstieg der scheinbaren oralen Clearance in den ersten beiden Wochen der kontinuierlichen Einnahme prognostiziert, der nicht als klinisch relevant gilt.

Ponatinib wird vorwiegend über die Faeces eliminiert. Nach der Gabe einer einzelnen oralen Dosis von [^{14}C]-markiertem Ponatinib finden sich circa 87% der radioaktiven Dosis in den Faeces und etwa 5% im Urin wieder. Unverändertes Ponatinib fand sich zu 24% bzw. <1% der verabreichten Dosis in den Faeces bzw. im Urin wieder und die restliche Dosis in Form von Metaboliten.

Nierenfunktionseinschränkung

Iclusig wurde bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung nicht untersucht. Obgleich die Elimination von Ponatinib nicht vorwiegend über die Nieren erfolgt, wurde nicht bestimmt, inwieweit sich eine mittelschwere oder schwere Nierenfunktionseinschränkung auf die Elimination über die Leber auswirken kann (siehe Ab-

schnitt 4.2).

Leberfunktionseinschränkung

Patienten mit leichten, mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen und gesunde Probanden mit normaler Leberfunktion erhielten eine einzelne Dosis von 30 mg Ponatinib. Die C_{max} von Ponatinib erreichte bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen und gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion vergleichbare Werte. Bei Patienten mit mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen waren die C_{max} und die $AUC_{0-\infty}$ von Ponatinib niedriger und die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Ponatinib war bei Patienten mit leichten, mäßigen und schweren Leberfunktionsstörungen länger, unterschied sich aber klinisch nicht signifikant von der bei gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion.

Bei Plasmaproben von gesunden Probanden und Probanden mit Leberfunktionsstörungen (leicht, mäßig und schwer) zeigten in vitro-Daten keinen Unterschied in der Plasmaproteinbindung. Im Vergleich zu gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion wurden bei Patienten mit unterschiedlich schwer ausgeprägten Leberfunktionsstörungen keine großen Unterschiede bei der Ponatinib-PK beobachtet. Eine Reduzierung der Anfangsdosis von Iclusig ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Intrinsische Faktoren, die sich auf die Pharmakokinetik von Ponatinib auswirken

Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen von Geschlecht, Alter, Rasse und Körpergewicht auf die Pharmakokinetik von Ponatinib durchgeführt. Eine für Ponatinib durchgeführte integrierte Analyse der Populationspharmakokinetik lässt vermuten, dass das Alter möglicherweise prädiktiv für die Variabilität der scheinbaren oralen Clearance (CL/F) von Ponatinib ist. Geschlecht, Rasse und Körpergewicht stellten keinen Vorhersagefaktor für die Erklärung der interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Ponatinib dar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Iclusig wurde in Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und zur Phototoxizität untersucht.

Ponatinib zeigte in den standardisierten in vitro und in vivo-Systemen keine genotoxischen Eigenschaften.

Unten beschriebene Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurde in Ratten und Cynomolgus-Affen eine Depletion von Zellen in lymphatischen Geweben beobachtet. Nach dem Absetzen der Behandlung erwiesen sich die Wirkungen als reversibel.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden in Ratten hyper-/hypoplastische Veränderungen der Chondrozyten in der Epiphysenfuge festgestellt.

Nach chronischer Anwendung wurden in den Vorhaut- und Klitorisdrüsen von Ratten entzündliche Veränderungen gefunden, die mit einem Anstieg der Neutrophilenzahl, Monozytenzahl, Eosinophilenzahl und des Fibrinogenspiegels einhergingen.

In Toxizitätsstudien bei Cynomolgus-Affen wurden Hautveränderungen in Form von Schorfbildung, Hyperkeratose oder Erythemen beobachtet. In Studien zur Toxizität bei Ratten wurde eine trockene Abschuppung der Haut festgestellt.

In einer Studie bei Ratten wurden bei mit 5 und 10 mg/kg Ponatinib behandelten Tieren diffuse Korneaödeme mit Infiltration von neutrophilen Zellen und mit hyperplastischen Veränderungen im Linsenepithel festgestellt, was eine geringe phototoxische Reaktion nahelegt.

Bei Cynomolgus-Affen wurden systolische Herzgeräusche ohne makroskopische oder mikroskopische Entsprechungen bei einzelnen Tieren festgestellt, die in der Toxizitätsstudie mit Einzeldosen von 5 und 45 mg/kg und in der 4-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit Dosen von 1, 2,5 und 5 mg/kg behandelt wurden. Nicht bekannt ist, welche klinische Relevanz diese Beobachtung hat.

In der 4-wöchigen Studie zur Toxizität bei Cynomolgus-Affen nach wiederholter Gabe wurde bei den Tieren eine Atrophie der Schilddrüsenfollikel festgestellt, die vorwiegend mit einer Reduktion der T3-Spiegel und einer Tendenz zu erhöhten TSH-Spiegeln einherging.

In der Studie zur Toxizität nach wiederholter Gabe bei Cynomolgus-Affen wurden bei den mit 5 mg/kg Ponatinib behandelten Tieren Ponatinib-bedingte mikroskopische Befunde in den Ovarien (vermehrte Atresie der Follikel) und Hoden (minimale Keimzellendegeneration) festgestellt.

In Studien zur Sicherheitspharmakologie bei Ratten rief Ponatinib in Dosen von 3, 10 und 30 mg/kg eine vermehrte Harnproduktion und eine Zunahme der Elektrolytausscheidungen hervor und verzögerte die Magenentleerung.

Bei Ratten wurde in für die Muttertiere toxischen Dosen eine embryofetale Toxizität in Form von Postimplantationsverlusten, niedrigerem fetalen Körpergewicht sowie multiplen Weichteil- und Skelettveränderungen festgestellt. Multiple Weichteil- und Skelettveränderungen beim Fetus wurden auch unter für das Muttertier nicht toxischen Dosen beobachtet.

Bei juvenilen Ratten wurde bei den mit 3 mg/kg/Tag behandelten Tieren eine inflammatorisch bedingte Mortalität festgestellt. Während der Behandlungsphasen vor dem Abstillen und in der ersten Zeit nach dem Ab-

stillen wurde unter der Gabe von 0,75, 1,5 und 3 mg/kg/Tag eine verminderte Körpergewichtszunahme bei den jungen Ratten festgestellt. In der juvenilen Toxizitätsstudie zeigte Ponatinib keine unerwünschte Wirkung auf wichtige Entwicklungsparameter.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Poly (O-carboxymethyl)stärke
Natriumsalz
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Talkum
Macrogol 4000
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die Flasche enthält eine versiegelte Dose mit einem Molekularsieb-Trockenmittel. Diese Dose in der Flasche lassen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Schraubverschluss; sie enthalten entweder 30 oder 90 Filmtabletten sowie eine Kunststoff-Dose mit einem Molekularsieb-Trockenmittel.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beseitigung:

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Hinweise zur Handhabung:

Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die in der Flasche befindliche Dose mit Trockenmittel nicht geschluckt werden darf.

7. Inhaber der Zulassung

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/13/839/003-004

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

1. Juli 2013

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.