Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iclusig® 15 mg Filmtabletten
Iclusig® 30 mg Filmtabletten
Iclusig® 45 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Iclusig 15 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 15 mg Ponatinib (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 40 mg Lactose-Monohydrat.

Iclusig 30 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 30 mg Ponatinib (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat.

Iclusig 45 mg Filmtabletten
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).

Iclusig 15 mg Filmtabletten
Weiße, beidseitig gewölbte runde Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 6 mm und mit der Einprägung „A5“ auf einer Seite.

Iclusig 30 mg Filmtabletten
Weiße, beidseitig gewölbte runde Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 8 mm und mit der Einprägung „C7“ auf einer Seite.

Iclusig 45 mg Filmtabletten
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 wird angewendet 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.

Iclusig wird angewendet in Kombination mit einer Chemotherapie reduzierter Intensität bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL (siehe Abschnitt 5.1).

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

Patienten mit CML und Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die zuvor mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) behandelt wurden oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt:
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 Arterienverschlüsse ist wahrscheinlich dosisabhängig. Eine Verringerung der Dosis von Iclusig auf 15 mg sollte für CP-CML-Patienten mit einem molekularen Ansprechen (MR2, also ≤ 1% BCR-ABL1^{IS}) erwogen werden, wobei die folgenden Faktoren in die individuelle Patienten-Bewertung eingehen: kardiovaskuläres Risiko, Nebenwirkungen der Ponatinib-Behandlung, Zeit bis zum 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. Bei Patienten, die nicht mehr auf die Behandlung ansprechen, kann die Dosis von Iclusig erneut auf eine zuvor verträgliche Dosis von 30 mg oder 45 mg oral einmal täglich erhöht werden. Iclusig sollte so lange fortgesetzt werden, bis bei der erneut erhöhten Dosis kein Ansprechen mehr erzielt wird oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL in Kombination mit Chemotherapie:
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich 30 mg Ponatinib in Kombination mit Chemotherapie, mit einer Dosisverringerung auf 15 mg einmal täglich, sobald am Ende der Induktion ein MRD-negatives (*MRD, Minimal Residual Disease = Minimale Residuale Erkrankung*) vollständiges Ansprechen (≤ 0,01 % BCR-ABL1) erreicht wird.

Bei Patienten mit Verlust der MRD-Negativität kann die Ponatinib-Dosis wieder auf eine zuvor vertragene Dosis von bis zu einmal täglich 30 mg erhöht werden. Nach Abschluss der Behandlung mit Ponatinib in Kombination mit einer Chemotherapie sollte die Behandlung mit Ponatinib als Monotherapie fortgesetzt werden, bis bei der erneut erhöhten Dosis kein Ansprechen mehr erzielt wird oder eine inakzeptable Toxizität auftritt (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

Die Prophylaxe oder Behandlung des ZNS, die Steroidinduktion, die Anti-CD20-Therapie bei CD20+-Patienten oder die Chemotherapie sollten gegebenenfallsgemäß den jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und den klinischen Standardleitlinien erfolgen.

Die Absetzung von Ponatinib sollte in Betracht gezogen werden, wenn nach der Induktionsphase kein vollständiges molekulares Ansprechen eingetreten ist.

Vorgehen beim Auftreten von Toxizitäten

Zur Kontrolle von hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten sollten Dosismodifikationen von oder das Aussetzen der Behandlung mit Iclusig in Betracht gezogen werden. Bei schweren Nebenwirkungen ist die Behandlung auszusetzen. Wenn Iclusig in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wird, sollten die Standarddosisverringerungen für Chemotherapeutika angewendet werden, siehe die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die klinischen Standardleitlinien.

Bei Patienten, deren Nebenwirkungen abgeklungen sind 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 × 10^9/l) und Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 50 × 10^9/l) sind in Tabelle 1 auf Seite 2 zusammengefasst.

Arterienverschluss und venöse Thromboembolie
Bei Patienten, bei denen die Entwicklung eines arteriellen Verschlussereignisses oder

Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten

einer venösen Thromboembolie 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 Verschlussereignisse 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.

Lebertoxizität
Wie in Tabelle 3 beschrieben, kann eine Dosisunterbrechung oder ein Absetzen erforderlich sein.

Ältere Patienten
Von den 732 Patienten in den klinischen Studien PACE und OPTIC zu Iclusig waren 191 (26 %) ≥ 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 Leberfunktionseinschränkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 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
Iclusig ist zum Einnehmen. 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.

Tabelle 1 Dosismodifikationen bei Myelosuppression

ANC* < 1,0 × 10^9/l oder Thrombozytenzahl < 50 × 10^9/l	Erstmaliges Auftreten: • Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf ANC ≥ 1,5 × 10^9/l und Thrombozyten ≥ 75 × 10^9/l mit derselben Dosis fortgeführt werden.
	Wiederauftreten bei 45 mg: • Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf ANC ≥ 1,5 × 10^9/l und Thrombozyten ≥ 75 × 10^9/l mit 30 mg fortgeführt werden.
	Wiederauftreten bei 30 mg: • Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf ANC ≥ 1,5 × 10^9/l und Thrombozyten ≥ 75 × 10^9/l mit 15 mg fortgeführt werden.
*ANC = absolute Neutrophilenzahl *(absolute neutrophil count)*	

Tabelle 2 Dosismodifikationen bei Pankreatitis und erhöhten Lipasewerten

Pankreatitis Grad 2 und/oder Erhöhung der Lipasewerte Grad 2 (> 1,5–2,0 x IULN oder > 2,0–5,0 × IULN und asymptomatisch)	Iclusig sollte mitgleicher Dosis fortgesetzt werden.
Asymptomatische Erhöhung Grad 3 der Lipasewerte (> 5,0 × IULN*)	Auftreten bei 45 mg: • Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf ≤ Grad 1 (< 1,5 × IULN) mit 30 mg fortgeführt werden. Auftreten bei 30 mg: • Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf ≤ Grad 1 (< 1,5 × IULN) mit 15 mg fortgeführt werden. Auftreten bei 15 mg: • Absetzen von Iclusig sollte erwogen werden.
Pankreatitis Grad 3 oder symptomatische Erhöhung der Lipasewerte Grad 3 (> 2,0–5,0 × IULN)	Auftreten bei 45 mg: • Iclusig sollte bis zum vollständigen Abklingen der Symptome und bis zur Erholung der Lipaseerhöhung auf < Grad 2 ausgesetzt und mit 30 mg fortgeführt werden. Auftreten bei 30 mg: • Iclusig sollte bis zum vollständigen Abklingen der Symptome und bis zur Erholung der Lipaseerhöhung auf < Grad 2 ausgesetzt und mit 15 mg fortgeführt werden. Auftreten bei 15 mg: • Absetzen von Iclusig sollte erwogen werden.
Pankreatitis Grad 4 oder Erhöhung der Lipasewerte Grad 4 (> 5,0 × IULN und symptomatisch)	Iclusig sollte abgesetzt werden.
*IULN = laborspezifischer oberer Normgrenzwert (*institution upper limit of normal*)	

Tabelle 3 Empfohlene Dosismodifikationen bei Lebertoxizität

Anstieg der Leber-Transaminasen um > 3 × ULN* Persistierender Grad 2 (länger als 7 Tage) Grad 3 oder höher	Auftreten bei 45 mg: • Behandlung mit Iclusig sollte unterbrochen und Leberfunktion sollte überwacht werden. • Behandlung mit Iclusig sollte nach Erholung auf ≤ Grad 1 (< 3 × ULN) oder Erholung auf den Grad vor Behandlungsbeginn mit 30 mg fortgeführt werden. Auftreten bei 30 mg: • Behandlung mit Iclusig sollte unterbrochen und nach Erholung auf ≤ Grad 1 oder Erholung auf den Grad vor Behandlungsbeginn mit 15 mg fortgeführt werden. Auftreten bei 15 mg: • Iclusig sollte abgesetzt werden.
Anstieg von AST oder ALT um ≥ 3 × ULN und gleichzeitige Erhöhung des Bilirubins um > 2 × ULN und der alkalischen Phosphatase um < 2 × ULN	Iclusig sollte abgesetzt werden.

* ULN = laborspezifischer oberer Normgrenzwert

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. Bei den meisten Patienten mit Thrombozytopenien Grad 3 oder 4, Anämien oder Neutropenien trat dieses Ereignis in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf. Diese Ereignisse treten bei Patienten mit CML in der akzelerierten Phase (AP-CML), CML in der Blastenkrise (BP-CML) oder 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).

Arterienverschluss

Arterienverschlüsse einschließlich tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, retinale Arterienverschlüsse, die in manchen Fällen mit einer dauerhaften Sehverschlechterung oder 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 arterielle Verschlussereignisse traten häufiger auf mit zunehmendem Alter der Patienten und bei Patienten mit Ischämie, Hypertonie, Diabetes oder Hyperlipidämie in der Anamnese.

Das Risiko für arterielle Verschlussereignisse ist wahrscheinlich dosisabhängig (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Unerwünschte arterielle Verschlussereignisse, einschließlich schwerwiegender Reaktionen, traten in der klinischen Entwicklung auf (siehe Abschnitt 4.8). Bei manchen Patienten trat mehr als eine Art von Ereignissen auf.

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 Sicherheit der Behandlung mit Ponatinib wurde an Patienten mit Vorhofflimmern nicht untersucht.

Die Patienten müssen auf Anzeichen von Arterienverschluss überwacht werden. Bei Sehverschlechterung oder verschwommenem Sehen sollte eine augenärztliche Untersuchung (einschließlich einer Fundoskopie) durchgeführt werden. Im Fall eines arteriellen Verschlusses 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).

Venöse Thromboembolien

Unerwünschte venöse thromboembolische Ereignisse, einschließlich schwerwiegender Reaktionen, traten in der klinischen Entwicklung auf (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten müssen auf Anzeichen einer Thromboembolie überwacht werden. Die Behandlung mit Iclusig muss im Falle einer Thromboembolie 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).

Retinale Venenverschlüsse, die in einigen Fällen mit dauerhafter Sehverschlechterung oder Sehverlust einhergingen, sind bei mit Iclusig behandelten Patienten aufgetreten. Bei Sehverschlechterung oder verschwommenem Sehen sollte eine augenärztliche Untersuchung (einschließlich Fundoskopie) durchgeführt werden.

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 sollte 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.

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Iclusig sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

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 sollten auf Anzeichen oder Symptome, die mit Herzinsuffizienz einhergehen, überwacht und der klinischen Indikation entsprechend behandelt werden, dies schließt auch die Unterbrechung der Behandlung mit Iclusig ein. Bei Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz sollte das Absetzen von Ponatinib erwogen werden (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. Bei den meisten Patienten, bei denen eine Hepatotoxizität auftrat, trat das erste Ereignis im ersten Behandlungsjahr auf. 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. Die Leberfunktion sollte sorgfältig überwacht werden, wenn Ponatinib in Kombination mit Chemotherapeutika, von denen ebenfalls bekannt ist, dass sie mit Leberfunktionsstörungen in Verbindung stehen, angewandt wird (siehe Abschnitt 4.8).

Blutung

Schwere Blutungen einschließlich Blutungen mit Todesfolge traten bei mit Iclusig behandelten Patienten auf. Die Inzidenz von schweren Blutungsereignissen war bei Patienten mit AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL höher. Gastrointestinalblutungen und subdurale Hämatome waren die am häufigsten berichteten Blutungsereignisse mit Grad 3 oder 4. Die meisten, aber nicht alle, Blutungsereignisse traten bei Patienten mit Grad 3 oder 4 Thrombozytopenie auf. Die Behandlung mit Iclusig sollte unterbrochen

und Patienten auf schwerwiegende oder schwere Blutungen hin untersucht werden.

Hepatitis-B-Reaktivierung
Bei Patienten, die chronische Träger dieses Virus sind, ist eine Hepatitis-B-Reaktivierung aufgetreten, nachdem sie BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten hatten. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten.
Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Iclusig auf eine HBV-Infektion hin untersucht werden. Vor Einleitung der Behandlung bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie (einschließlich jener mit aktiver Erkrankung) sollten Experten für Lebererkrankungen und für die Behandlung von Hepatitis B zurate gezogen werden; dies sollte auch bei Patienten erfolgen, die während der Behandlung positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden. HBV-Träger, die mit Iclusig behandelt werden, sollten während der Behandlung und über einige Monate nach Ende der Therapie engmaschig bezüglich der Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
Nach der Markteinführung wurden Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) bei mit Iclusig behandelten Patienten berichtet.
PRES ist eine neurologische Störung, die mit Anzeichen und Symptomen wie Krampfanfall, Kopfschmerz, verminderter Wachsamkeit, veränderter mentaler Funktion, Sehverlust und anderen Sehstörungen und neurologischen Störungen auftreten kann. Bei Diagnose ist die Behandlung mit Iclusig zu unterbrechen und die Behandlung darf nur wieder aufgenommen werden, nachdem das Ereignis abgeklungen ist und wenn der Nutzen einer Fortsetzung der Behandlung das Risiko von PRES überwiegt.

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.

Bei Patienten mit Ph+ ALL kann die gleichzeitige Verabreichung von Ponatinib und Chemotherapie (siehe Abschnitt 5.1) zu einem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Myelosuppression oder anderen führen (siehe Abschnitt 4.8). Die Anwendung von Ponatinib in Kombination mit Chemotherapie erfordert besondere Vorsicht.

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 Leberfunktionseinschränkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 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 gegenüber 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 Rifampicin (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 allein, 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
Es liegen keine Humandaten zu den Auswirkungen von Ponatinib auf die Fertilität vor. Bei Ratten zeigte eine Ponatinib-Behandlung Auswirkungen auf die weibliche Fertilität, die männliche Fertilität wurde nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für die menschliche Fertilität ist unbekannt.

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

Iclusig hat 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

Patienten mit zuvor behandelter CML oder Ph+ ALL oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt (PACE-Studie)
In der Phase-2-Studie PACE (siehe Abschnitt 5.1.) waren die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen > 2 % (behandlungsbedingte Häufigkeiten) Pneumonie (7,3 %), Pankreatitis (5,8 %), Bauchschmerzen (4,7 %), Vorhofflimmern (4,5 %), Fieber (4,5 %), Myokardinfarkt (4,0 %), periphere arterielle Verschlusskrankheit (3,8 %), Anämie (3,8 %), Angina pectoris (3,3 %), Thrombozytopenie (3,1 %), febrile Neutropenie (2,9 %), Hypertonie (2,9 %), koronare Herzkrankheit (2,7 %), kongestive Herzinsuffizienz (2,4 %), Schlaganfall (2,4 %), Sepsis (2,4 %), Zellulitis (2,2 %), akute Nierenschädigung (2,0 %), Harnwegsinfektion (2,0 %) und erhöhte Lipasewerte (2,0 %).

Schwerwiegende arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen bei 10 %, 7 % bzw. 9 % der mit Iclusig behandelten Patienten auf. Schwerwiegende venöse Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen bei 5 % der Patienten auf.

Arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen bei 13 %, 9 % bzw. 11 % der mit Iclusig behandelten Patienten auf. Insgesamt traten bei 25 % der mit Iclusig behandelten Patienten der Phase-2-Studie PACE mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 64 Monaten als Nebenwirkungen arterielle Verschlussereignisse auf, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen bei 20 % der Patienten auftraten. Bei manchen Patienten trat mehr als eine Art von Ereignissen auf.

Venöse thromboembolische Reaktionen (behandlungsbedingte Häufigkeit) traten bei 6 % der Patienten auf. Die Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse ist bei Patienten mit Ph+ ALL oder BP-CML höher als bei Patienten mit AP-CML oder CP-CML. Keines der venösen Verschlussereignisse verlief tödlich.

Nach einer mindestens 64 Monate dauernden Nachbeobachtung führten Nebenwirkungen mit den folgenden Häufigkeitsraten zum Behandlungsabbruch: 20 % bei CP-CML, 11 % bei AP-CML, 15 % bei BP-CML und 9 % bei Ph+ ALL.

Zuvor behandelte CP-CML (OPTIC-Studie)
In der Phase-2-Studie OPTIC (siehe Abschnitt 5.1) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 77,93 Monaten traten bei 13,8 % der mit Iclusig behandelten Patienten (45 mg-Kohorte) unerwünschte arterielle Verschlussereignisse, einschließlich 2 tödlichen, und bei 8,5 % der Patienten (45 mg-Kohorte) schwerwiegende unerwünschte Reaktionen auf. Unerwünschte arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlüsse (behandlungsbedingte Häufigkeit) traten bei 5,3 %, 4,3 % bzw. 4,3 % der mit Iclusig behandelten Patienten (45 mg-Kohorte) auf. Von den 94 Patienten in der 45 mg-Kohorte erlitt 1 Patient eine venöse thromboembolische Reaktion (Netzhautvenenverschluss Grad 1).

Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL (PhALLCON-Studie)
Bei Ph+ ALL-Patienten, die mit Ponatinib in Kombination mit einer Chemotherapie reduzierter Intensität behandelt wurden, entsprach das Sicherheitsprofil hinsichtlich der Art der Ereignisse dem Sicherheitsprofil von Ponatinib allein. Bei 83 % der mit Ponatinib behandelten Patienten in der PhALLCON-Studie wurden myelosuppressive Ereignisse berichtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (47 %), Neutropenie (44 %) und Anämie (44 %). Bei 64 % der Patienten traten hepatotoxische Ereignisse auf. Insgesamt wurde im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Ponatinib eine höhere Inzidenz von Myelosuppression im Zusammenhang mit einer Chemotherapie (febrile Neutropenie, Fieber, Pneumonie und Sepsis) sowie von peripherer sensorischer Neuropathie und Stomatitis beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Häufigkeit der Nebenwirkungen von Iclusig als Monotherapie basiert auf 449 Patienten mit CML- und Ph+ ALL, die in der Phase-2-Studie PACE Ponatinib erhielten, und den 94 CML-Patienten, die in der OPTIC-Phase-2-Studie Ponatinib (Anfangsdosis 45 mg) erhielten. Abschnitt 5.1 enthält Informationen zu den wichtigsten Merkmalen der Studienteilnehmer. In Tabelle 4 sind die berichteten Nebenwirkungen aller Patienten mit CML und Ph+ ALL nach Systemorganklassen und nach Häufigkeit aufgeführt.
Die Häufigkeit von Nebenwirkungen von Iclusig in Kombination mit einer Chemotherapie basiert auf 163 Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL, denen in der Phase-3-Studie PhALLCON Ponatinib in Kombination mit einer Chemotherapie reduzierter Intensität verabreicht wurde, gefolgt von einer fortgesetzten Behandlung mit Iclusig als Monotherapie. Informationen zu den Hauptmerkmalen der Studienteilnehmer siehe Abschnitt 5.1. Die bei allen neu diagnostizierten Ph+ ALL-Patienten berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 5 auf Seite 7 nach Systemorganklassen und Häufigkeit 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gefäßverschluss (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).
Bei Patienten, die mit Iclusig behandelt wurden, sind schwerwiegende Gefäßverschlüsse, einschließlich kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer und peripherer 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 arterielle Verschlussereignisse traten häufiger auf

Tabelle 4 Nebenwirkungen, die bei zuvor behandelten Patienten mit CML und Ph+ ALL oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, 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, Zellulitis, Herpes zoster
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie, verminderte Thrombozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl
	Häufig	Panzytopenie, febrile Neutropenie, verminderte Zahl weißer Blutzellen, verminderte Lymphozytenzahl, Myelosuppression
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hypothyreose[a]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetit vermindert, Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie
	Häufig	Dehydratation, Flüssigkeitsretention, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Gewichtsverlust, Hyponatriämie, Dyslipidämie, eingeschränkte Glukosetoleranz, Low-Density-Lipoprotein erhöht, Gewichtszunahme, Tumorlysesyndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
	Häufig	Angst

Fortsetzung Tabelle 4 auf Seite 6

Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle 4

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
	Häufig	Zerebrovaskuläres Ereignis, Hirninfarkt, periphere Neuropathie, Lethargie, Migräne, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Parästhesie, transitorische ischämische Attacke, Erkrankung des Nervus facialis, Stenose der Arteria carotis
	Gelegentlich	Hirnarterienstenose, Hirnblutung, intrakranielle Blutung, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom*
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommensehen, trockenes Auge, periorbitales Ödem, Augenlidödem, Konjunktivitis, Sehverschlechterung, Augenschmerzen, Netzhautvenenverschluss
	Gelegentlich	Retinalvenenthrombose, Verschluss einer Netzhautarterie
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiale Stauungsinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Perikarderguss, Vorhofflimmern, Auswurffraktion verkleinert, akutes Koronarsyndrom, Vorhofflattern, Funktionsstörung des linken Ventrikels, Linksherzhypertrophie, Sinusbradykardie, Tachykardie, N-terminales Prohormon von BNP erhöht, Angina pectoris instabil, myokardiale Ischämie, supraventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Extrasystolen, Elektrokardiogramm QT verlängert, Herzinsuffizienz chronisch, natriuretisches Peptid Typ B erhöht
	Gelegentlich	Herzbeschwerden, ischämische Kardiomyopathie, Koronararterienspasmus
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie
	Häufig	Periphere arterielle Verschlusskrankheit, periphere Ischämie, periphere Arterienstenose, Claudicatio intermittens, tiefe Venenthrombose, Hitzewallungen, plötzliche Hautrötung („Flushing"), hypertensive Krise
	Gelegentlich	Schlechte periphere Durchblutung, Milzinfarkt, venöse Embolie, Venenthrombose, Nierenarterienstenose
	Nicht bekannt	Aneurysmen und Arteriendissektionen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
	Häufig	Lungenembolie, Pleuraerguss, Epistaxis, Dysphonie, pulmonale Hypertonie, Schmerzen im Oropharynx, Husten mit Auswurf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation, Übelkeit, erhöhte Lipasewerte
	Häufig	Pankreatitis, Amylase im Blut erhöht, gastroösophageale Refluxkrankheit, Stomatitis, Dyspepsie, aufgeblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Mundtrockenheit, Magenblutung, Gastritis, Magengeschwür, Zahnfleischbluten
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht
	Häufig	Bilirubin im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Transaminasen erhöht, Lebertoxizität
	Gelegentlich	Leberversagen, Ikterus

Fortsetzung Tabelle 4 auf Seite 7

mit zunehmendem Alter der Patienten und bei Patienten mit Ischämie, Hypertonie, Diabetes oder Hyperlipidämie in der Anamnese.

In der Phase-2-Studie PACE (siehe Abschnitt 5.1) mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 64 Monaten traten unerwünschte arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlüsse (behandlungsbedingte Häufigkeit) bei 13 %, 9 % bzw. 11 % der mit Iclusig behandelten Patienten auf. Insgesamt traten unerwünschte arterielle Verschlussereignisse bei 25 % der mit Iclusig behandelten Patienten in der Phase-2-Studie PACE auf, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen bei 20 % der Patienten auftraten. Bei einigen Patienten trat mehr als eine Art von Ereignissen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten kardiovaskulären, zerebrovaskulären und peripheren vaskulären arteriellen Verschlussereignisse betrug in der PACE-Studie 351, 611 bzw. 605 Tage. Venöse thromboembolische Reaktionen (behandlungsbedingte Häufigkeit) traten bei 6 % der Patienten auf.

In der Phase-2-Studie OPTIC (siehe Abschnitt 5.1) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 77,9 Monaten traten unerwünschte arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlüsse (behandlungsbedingte Häufigkeit) bei 5,3 %, 4,3 % bzw. 4,3 % der mit Iclusig behandelten Patienten (45 mg-Kohorte) auf. Insgesamt traten unerwünschte arterielle Verschlussereignisse bei 13,8 % der mit Iclusig behandelten Patienten (45 mg-Kohorte) auf, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen bei 8,5 % der Patienten (45 mg-Kohorte) auftraten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten kardiovaskulären, zerebrovaskulären und peripheren vaskulären arteriellen Verschlussereignisse betrug in der OPTIC-Studie 473, 356 bzw. 108 Tage. Von den 94 Patienten der OPTIC-Studie (45 mg-Kohorte) erlitt 1 Patient eine venöse thromboembolische Reaktion.

In der Phase-3-Studie PhALLCON (siehe Abschnitt 5.1) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,43 Monaten traten arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere vaskuläre okklusive Nebenwirkungen (behandlungsbedingte Häufigkeit) bei 1,2 %, 0,6 % bzw. 0,6 % der Patienten auf, die mit Ponatinib in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Venöse thromboembolische Ereignisse traten bei 12 % der Patienten auf, die in der PhALLCON-Studie Ponatinib in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten.

Myelosuppression

In der PACE-Studie wurde bei allen Patientengruppen 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 6 auf Seite 9). Eine Myelosuppression wurde sowohl bei Patienten mit normalen Ausgangslaborwerten als auch bei Patienten mit

Fortsetzung Tabelle 4

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag, trockene Haut, Pruritus
	Häufig	Ausschlag mit Juckreiz, exfoliativer Hautausschlag, Erythem, Alopezie, Exfoliation der Haut, nächtliche Schweißausbrüche, Hyperhidrosis, Petechie, Ekchymose, Hautschmerzen, Dermatitis exfoliativa, Hyperkeratose, Hauthyperpigmentierung, Pannikulitis (einschließlich Erythema nodosum), Dermatitis, Ausschlag makulopapulös, Dermatitis akneiform, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, makulöser Ausschlag, Ausschlag papulös, Erythema multiforme, Dermatitis allergisch, Papillom der Haut, psoriasiforme Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerz in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Muskelspasmen
	Häufig	Muskel- und Skelettschmerzen, Nackenschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen, muskuläre Schwäche, muskuloskelettale Steifigkeit, Wirbelsäulenschmerz, Tendinitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung, Asthenie, Ödem peripher, Fieber, Schmerzen
	Häufig	Schüttelfrost, grippaler Infekt, nicht kardial bedingte Schmerzen in der Brust, tastbarer Knoten, Gesichtsödem, C-reaktives Protein erhöht, Brustkorbschmerz

* Spontanmeldungen nach Markteinführung
[a] Hypothyreose umfasst Hypothyreose und primäre Hypothyreose

Tabelle 5 Nebenwirkungen, die bei Patienten mit neudiagnostizierter Ph+ ALL in der PhALLCON-Studie beobachtet wurden – Bericht der Häufigkeit nach Inzidenz der behandlungsbedingten Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ponatinib in Kombination mit Chemotherapie reduzierter Intensität Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Pneumonie, Konjunktivitis, Sepsis, septischer Schock, Neutropenische Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Leukopenie, Leukozytose
	Häufig	Myelosuppression, Lymphopenie, Zytopenie, Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypokaliämie, Hyperglykämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie
	Häufig	Appetit vermindert, Hypertriglyzeridämie, Hyponatriämie, Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie, Dyslipidämie, Flüssigkeitsretention
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel
	Häufig	Hypoästhesie
Augenerkrankungen	Häufig	Bindehautblutung
	Gelegentlich	Netzhautvenenverschluss
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie, Palpitationen, Perikarderguss, Vorhofflimmern, Sinusbradykardie, Angina pectoris
	Gelegentlich	Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt, Stauungsinsuffizienz

Fortsetzung Tabelle 5 auf Seite 8

vorbestehenden Laborwertauffälligkeiten berichtet.
Einen Behandlungsabbruch aufgrund einer Myelosuppression gab es selten (Thrombozytopenie 4 %, Neutropenie und Anämie jeweils < 1 %).

Myelosuppression wurde bei 83 % der mit Ponatinib behandelten Patienten in der PhALLCON-Studie, bei 63 % der mit Ponatinib behandelten Patienten in der OPTIC-Studie (45-mg-Kohorte) und bei 60 % der mit Ponatinib behandelten Patienten in der PACE-Studie berichtet.

Hepatotoxizität
Hepatotoxizität trat bei 64 % der Patienten auf, die Ponatinib in Kombination mit einer Chemotherapie in der PhALLCON-Studie erhielten, bei 28 % der mit Ponatinib behandelten Patienten in der OPTIC-Studie (45-mg-Kohorte) und bei 30 % der mit Ponatinib behandelten Patienten in der PACE-Studie (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatitis-B-Reaktivierung
In Zusammenhang mit BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden Hepatitis-B-Reaktivierungen beobachtet. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)
Bei einigen BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurde über schwere Hautreaktionen (wie das Stevens-Johnson Syndrom) berichtet. Patienten sollten angewiesen werden, verdächtige Hautreaktionen sofort zu melden, insbesondere wenn sie mit Blasenbildung, Schälen der Haut, Schleimhautbeteiligung oder systemischen Symptomen einhergehen.

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 dem

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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

Fortsetzung Tabelle 5

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ponatinib in Kombination mit Chemotherapie reduzierter Intensität Nebenwirkungen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie
	Häufig	Tiefe Venenthrombose, oberflächliche Venenthrombose, Embolie
	Gelegentlich	Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Peripheres Kältegefühl, Thrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
	Häufig	Dyspnoe, Schmerzen im Oropharynx, Pleuraerguss, Dysphonie, Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch
	Häufig	Dyspepsie, aufgeblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Pankreatitis, Gastritis, akute Pankreatitis
	Gelegentlich	Blutung im Mund
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Lebertoxizität, Hyperbilirubinämie, Hypertransaminasämie, toxische Hepatitis
	Gelegentlich	Arzneimittelbedingter Leberschaden, Erkrankung der Leber und Gallenblase, Leberverletzung
Erkankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag, trockene Haut
	Häufig	Pruritus, Alopezie, makulo-papulöser Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Rückenschmerzen, Schmerz in den Extremitäten, Arthralgie, Myalgie
	Häufig	Knochenschmerzen, Nackenschmerzen, Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie, Ermüdung, Asthenie, peripheres Ödem
	Häufig	Brustschmerzen, Schmerzen
Untersuchungen	Sehr häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Lipase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Amylase erhöht
	Häufig	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Fibrinogen im Blut erniedrigt, C-reaktives Protein erhöht, Neutrophilenzahl erhöht, Gesamtprotein erniedrigt, Thrombozytenzahl erhöht, Natriuretisches Peptid Typ B erhöht, Troponin I erhöht
	Gelegentlich	Verminderte Ejektionsfraktion
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Subdurales Hämatom

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: antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EA05

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

Patienten mit CML und Ph+ ALL, die zuvor mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) behandelt wurden oder bei denen die T315I-Mutation vorliegt:
PACE-Studie

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 Abhängigkeit 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.

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

Tabelle 6 Inzidenz klinisch relevanter Grad 3/4* Laborwertauffälligkeiten in ≥ 2 % der Patienten der jeweiligen Erkrankungsgruppe aus der Phase-2-Studie PACE (n = 449): mindestens eine Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten für alle in der Studie befindlichen Patienten

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	14	14	13	14
Phosphor vermindert	10	10	13	9
Glukose erhöht	7	8	13	1
ALT erhöht	6	4	8	7
Natrium vermindert	5	6	6	2
AST erhöht	4	3	5	3
Amylase erhöht	4	4	4	3
Kalium vermindert	2	< 1	6	2
Kalium erhöht	2	2	1	3
Alkalische Phosphatase erhöht	2	2	4	2
Bilirubin	1	< 1	2	1
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.

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) innerhalb von 12 Monaten 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. Auch Post-hoc-Analysen zur Beurteilung des Verhältnisses zwischen einem schnelleren Eintreten des zytogenetischen (MCyR) und molekularen (MMR) Ansprechens und einem längeren PFS und OS, des Erhaltens des Ansprechens (MCyR und MMR) nach Dosisreduktionen und PFS und OS nach Status hinsichtlich arterieller Verschlussereignisse wurden durchgeführt.

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 7 auf Seite 10 beschrieben.

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 F359V (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 Tabelle 8 auf Seite 10 und den Tabellen 9 auf Seite 11 und Tabelle 10 auf Seite 12 zusammengefasst.

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), 68 % (66/97), 44 % (63/142) und 58 % (7/12) unter der Behandlung mit Iclusig ein MCyR. Die mediane Dosisintensität betrug 28 mg/Tag oder 63 % der erwarteten Dosis von 45 mg.

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 2,8 Monate (Bereich: 1,6 bis 11,3 Monate). Bei Patienten, die ein MMR erreichten, betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MMR 5,5 Monate (Bereich: 1,8 bis 55,5 Monate). Zum Zeitpunkt der aktualisierten Auswertung, als alle teilnehmenden Patienten mindestens 64 Monate beobachtet worden waren, war die mediane Dauer eines MCyR bzw. eines MMR jeweils noch nicht erreicht. Nach Kaplan-Meier-Schätzungen werden 82 % (95 % KI: [74 % – 88 %]) der CP-CML-Patienten (mediane Dauer der Behandlung: 32,2 Monate), die ein MCyR erreichten, dieses Ansprechen auch noch nach 48 Monaten zeigen, und 61 % (95 % KI: [51 % – 70 %]) der CP-CML-Patienten, die ein MMR erreichten, dieses Ansprechen auch noch nach 36 Monaten zeigen. Die Wahrscheinlichkeit aller Patienten mit CP-CML ein MCyR und MMR zu erhalten, änderte sich nicht weiter, als die Analyse auf 5 Jahre ausgedehnt wurde.

Bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 64 Monaten kam es bei 3,4 % (9/267) der CP-CML-Patienten zu einem Fortschreiten der Erkrankung zu AP-CML oder BP-CML.

Bei CP-CML-Patienten insgesamt (N = 267), sowie bei CP-CML R/I Kohorte A Patienten (N = 203) und T315I Kohorte B Patienten (N = 64), wurde die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS) noch nicht erreicht. Für die CP-CML Gruppe insgesamt lag die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2, 3, 4, bzw. 5 Jahren bei 86,0 %, 81,2 %, 76,9 %, bzw. 73,3 %, wie in Abbildung 1 auf Seite 11 dargestellt.

Tabelle 7 Demographische Merkmale und Charakteristika der Erkrankung in der PACE-Studie

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 %)
Komorbiditäten	
Hypertonie	159 (35 %)
Diabetes	57 (13 %)
Hypercholesterinämie	100 (22 %)
Vorgeschichte einer ischämischen Herzkrankheit	67 (15 %)

[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-Kinase-Domäne, wurden 37 verschiedene Mutationen festgestellt.

Tabelle 8 Wirksamkeit von Iclusig bei Patienten mit CML in der chronischen Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit

	Insgesamt (n = 267)	Resistenz oder Unverträglichkeit	
		R/I Kohorte (n = 203)	T315I Kohorte (n = 64)
Zytogenetisches Ansprechen			
Major (MCyR)[a] % (95 % KI)	 55 % (49 – 62)	 51 % (44 – 58)	 70 % (58 – 81)
Komplett (CCyR) % (95 % KI)	 46 % (40 – 52)	 40 % (33 – 47)	 66 % (53 – 77)
Gutes molekulares Ansprechen[b]			
% (95 % KI)	40 % (35 – 47)	35 % (28 – 42)	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 6. Februar 2017

CP-CML-Patienten, die im ersten Behandlungsjahr ein MCyR- oder MMR-Ansprechen erreichten, hatten im Vergleich zu den Patienten, die die Behandlungsmeilensteine nicht erfüllten, eine statistisch signifikant verbesserte progressionsfreie (PFS) und Gesamtüberlebenszeit (OS). Ein MCyR an dem als Referenz dienenden 3-Monats-Zeitpunkt korrelierte stark und statistisch signifikant mit PFS und OS ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0006$). Die statistische Signifikanz wurde bei der Korrelation von PFS und OS mit einem MCyR bei dem als Referenz dienenden 12-Monats-Zeitpunkt erreicht ($p = < 0,0001$ bzw. $p = 0,0012$).

Bei den Patienten mit AP-CML betrug die mediane Dosisintensität 32 mg/Tag.

Bei den Patienten mit BP-CML/Ph+ ALL betrug die mediane Dosisintensität 44 mg/Tag.

Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MaHR betrug bei Patienten mit AP-CML 0,7 Monate (Bereich: 0,4 bis 5,8 Monate), bei Patienten mit BP-CML 1,0 Monat (Bereich: 0,4 bis 3,7 Monate) und bei Patienten mit Ph+ ALL 0,7 Monate (Bereich: 0,4 bis 5,5 Monate). Zum Zeitpunkt der aktualisierten Auswertung, als alle teilnehmenden Patienten mindestens 64 Monate beobachtet worden waren, wurde die mediane Dauer des MaHR bei Patienten mit AP-CML (mediane Dauer der Behandlung: 19,4 Monate), BP-CML (mediane Dauer der Behandlung: 2,9 Monate) und Ph+ ALL (mediane Dauer der Behandlung: 2,7 Monate) auf 12,9 Monate (Bereich: 1,2 bis 68,4 Monate), 6,0 Monate (Bereich: 1,8 bis 59,6 Monate) und 3,2 Monate (Bereich: 1,8 bis 12,8 Monate) geschätzt.

Bei allen Patienten in der Phase-2-Studie PACE 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, Arthralgie) 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 PACE kam man nach Anpassung der Kovariate zu dem Schluss, dass die Gesamtdosisintensität signifikant mit einem erhöhten Risiko für einen arteriellen Verschluss 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 mehreren Monaten dauern könnte, bis eine Dosisreduktion sich in einer Verringerung des Risikos niederschlägt. Andere Kovariate, die in dieser Analyse eine statistisch relevante Verbin-

Abbildung 1 Kaplan-Meier Schätzungen der Gesamtüberlebenszeit in der CP-CML Gruppe (behandelte Patienten)

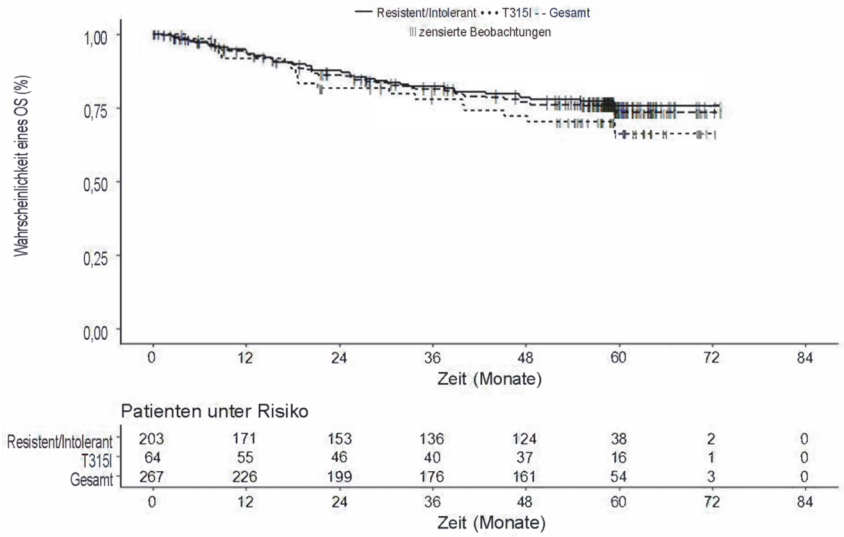

Tabelle 9 Wirksamkeit von Iclusig bei Patienten mit fortgeschrittener CML mit Resistenz oder Unverträglichkeit

	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 Ansprechrate						
Major[a] (MaHR) % (95 % KI)	57 % (45 – 68)	57 % (44 – 69)	56 % (31 – 79)	31 % (20 – 44)	32 % (18 – 49)	29 % (13 – 51)
Komplett[b] (CHR) % (95 % KI)	51 % (39 – 62)	49 % (37 – 62)	56 % (31 – 79)	21 % (12 – 33)	24 % (11 – 40)	17 % (5 – 37)
Gutes zytogenetisches Ansprechen[c]						
% (95 % KI)	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 ≥ 1.000/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 6. Februar 2017

dung mit dem Auftreten von Gefäßverschlussereignissen zeigen, sind Ischämie in der Anamnese und das Alter.

Dosisreduktion bei CP-CML-Patienten

In der Phase-2-Studie PACE wurden Dosisreduktionen nach unerwünschten Ereignissen empfohlen. Darüber hinaus wurden in dieser Studie weitere 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.

Bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 48 Monaten und ca. 2 Jahre nach der Empfehlung zur prospektiven Dosisreduktion setzten 110 CP-CML-Patienten die Behandlung fort. Die meisten dieser die Behandlung fortführenden Patienten (82/110 Patienten, 75 %) erhielten 15 mg als letzte Dosis, 24/110 Patienten (22 %) erhielten 30 mg und 4/110 (4 %) erhielten 45 mg. Zum Zeitpunkt der Einleitung des Studienendes (Nachbeobachtungszeit von mindestens 64 Monaten und über 3 Jahre nach der Empfehlung zur prospektiven Dosisreduktion) setzten 99 CP-CML-Patienten die Behandlung fort und 77 (78 %) dieser Patienten erhielten 15 mg als letzte Dosis in der Studie.

Sicherheit

In der Phase-2-Studie PACE erreichten 86 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 131 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.

Siehe Tabelle 11 auf Seite 12

Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der ersten kardiovaskulären, zerebrovaskulären und peripheren arteriellen Verschlussereignisse betrug 351, 611 bzw. 605 Tage. Bei der Berücksichtigung der Exposition war die Inzidenz vom ersten arteriellen Verschlussereignis in den ersten beiden Jahren der Nachbeobachtung am stärksten und sank mit sinkender täglicher Dosisintensität (nach der Empfehlung für eine prospektive Dosisreduktion). Auch andere Faktoren als die Dosis könnten zu diesem Risiko für einen arteriellen Verschluss beitragen.

Wirksamkeit

Daten aus der Phase-2-Studie PACE zur Erhaltung des Ansprechens (MCyR und MMR) bei allen CP-CML-Patienten, bei denen aus beliebigem Grund eine Dosisreduktion vorgenommen wurde, liegen vor. Tabelle 12 auf Seite 12 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. Auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung wurde bei einem Teil der Patienten keinerlei Dosisreduktion vorgenommen.

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 ist beendet. Von den 43 Patienten mit CP-CML erreichten 31 ein MCyR mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 55,5 Monaten (Bereich: 1,7 bis 91,4 Monate). Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 25 Patienten mit CP-CML ein MCyR (die mediane Dauer eines MCyR war noch nicht erreicht).

Offene, randomisierte Phase-2-Studie OPTIC

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iclusig wurde in der Phase-2-Studie OPTIC, einer Dosisoptimierungsstudie, untersucht. In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit CP-CML, die behandlungsresistent gegen mindestens zwei frühere Kinasehemmer waren oder bei denen eine T315I-Mutation vorlag. Resistenz bei CP-CML-Patienten unter der Behandlung mit einem früheren Kinase-Inhibitor war definiert als Ausbleiben eines vollständigen hämatologischen Ansprechens (innerhalb von 3 Monaten), eines geringen zytogenetischen Ansprechens (innerhalb von 6 Monaten) oder

Tabelle 10 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 % KI)	 41 % (24 – 59)	 50 % (19 – 81)	 36 % (17 – 59)
Komplett[b] (CHR) % (95 % KI)	 34 % (19 – 53)	 40 % (12 – 74)	 32 % (14 – 55)
Gutes zytogenetisches Ansprechen[c]			
% (95 % KI)	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 ≥ 1.000/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 6. Februar 2017

Tabelle 11 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 = 86)	19	6	0
MCyR erreicht mit 30 mg (n = 45)	1	13	5

Tabelle 12 Erhaltung des Ansprechens bei CP-CML-Patienten, die ein MCyR oder MMR mit einer Dosis von 45 mg erreichten (Datenextraktion 6. Februar 2017)

	MCyR erreicht mit 45 mg (N = 86)		MMR erreicht mit 45 mg (N = 63)	
	Anzahl der Patienten	**MCyR erhalten**	**Anzahl der Patienten**	**MMR erhalten**
Keine Dosisreduktion	19	13 (68 %)	18	11 (61 %)
Nur Dosisreduktion auf 30 mg	15	13 (87 %)	5	3 (60 %)
≥ 3 Monate Reduktion auf 30 mg	12	10 (83 %)	3	2 (67 %)
≥ 6 Monate Reduktion auf 30 mg	11	9 (82 %)	3	2 (67 %)
≥ 12 Monate Reduktion auf 30 mg	8	7 (88 %)	3	2 (67 %)
≥ 18 Monate Reduktion auf 30 mg	7	6 (86 %)	2	2 (100 %)
≥ 24 Monate Reduktion auf 30 mg	6	6 (100 %)	2	2 (100 %)
≥ 36 Monate Reduktion auf 30 mg	1	1 (100 %)	--	--
Jede Dosisreduktion auf 15 mg	52	51 (98 %)	40	36 (90 %)
≥ 3 Monate Reduktion auf 15 mg	49	49 (100 %)	39	36 (92 %)
≥ 6 Monate Reduktion auf 15 mg	47	47 (100 %)	37	35 (95 %)
≥ 12 Monate Reduktion auf 15 mg	44	44 (100 %)	34	33 (97 %)
≥ 18 Monate Reduktion auf 15 mg	38	38 (100 %)	29	29 (100 %)
≥ 24 Monate Reduktion auf 15 mg	32	32 (100 %)	23	23 (100 %)
≥ 36 Monate Reduktion auf 15 mg	8	8 (100 %)	4	4 (100 %)

eines guten zytogenetischen Ansprechens (innerhalb von 12 Monaten) oder als Entwicklung einer neuen Mutation der BCR-ABL1-Kinase-Domäne oder einer neuen klonalen Evolution. Die Patienten mussten bei Aufnahme in die Studie ein Verhältnis von > 1 % BCR-ABL1^{IS} aufweisen (gemessen mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion). Die Patienten erhielten eine von drei Anfangsdosen: 45 mg oral einmal täglich, 30 mg oral einmal täglich oder 15 mg oral einmal täglich. Bei Patienten, die eine Anfangsdosis von 45 mg oder 30 mg erhielten, war eine Dosisreduktion auf 15 mg einmal täglich vorgeschrieben, sobald ein Verhältnis von ≤ 1 % von BCR-ABL1^{IS} erreicht wurde. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein molekulares Ansprechen auf der Grundlage des Erreichens eines Verhältnisses von ≤ 1 % von BCR-ABL1^{IS} nach 12 Monaten. Alle Patienten erreichten den 12-Monats-Zeitpunkt (primärer Endpunkt) bis zum Stichtag der primären Analyse. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung für die 45 mg-Kohorte (N = 94) betrug 77,9 Monate (95 % KI: 72,4, 84,0). Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zur Wirksamkeit für die empfohlene Anfangsdosis von 45 mg beschrieben. Insgesamt erhielten 282 Patienten Iclusig: 94 erhielten eine Anfangsdosis von 45 mg, 94 erhielten eine Anfangsdosis von 30 mg und 94 erhielten eine Anfangsdosis von 15 mg. Die demografischen Ausgangsdaten der Patienten, die eine Anfangsdosis von 45 mg erhielten, sind in Tabelle 13 beschrieben.

Siehe Tabelle 13 auf Seite 13

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 14 auf Seite 14 zusammengefasst.

Der primäre Endpunkt wurde bei den Patienten erreicht, die eine Anfangsdosis von 45 mg erhielten.

Insgesamt wiesen 44 % der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine oder mehrere Mutationen der BCR-ABL-Kinase-Domäne auf, wobei die häufigste T315I (27 %) war. Die Subgruppenanalyse auf der Grundlage des T315I-Mutationsstatus zu Baseline ergab ähnliche Werte für ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} nach 2 Monaten bei Patienten mit und ohne T315I (siehe Tabelle 14 auf Seite 14). Bei 54 % der Patienten, die die Anfangsdosis von 45 mg erhielten, wurden bei Studienbeginn keine Mutationen festgestellt.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren kam es bei 11,7 % bzw. 3,2 % der Patienten mit CP-CML zu einem Fortschreiten der Erkrankung zu AP-CML oder BP-CML.

Siehe Tabelle 14 auf Seite 14

Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörten vollständiges zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response, CCyR) nach 12 Monaten, gutes molekulares Ansprechen (MMR) nach 12 und 24 Monaten, vollständiges hämatologisches Ansprechen nach 3 Monaten, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Erhaltung des Ansprechens, progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) und Gesamtüberleben (over-

Tabelle 13 Demografische Merkmale und Charakteristika der Erkrankung für die OPTIC-Studie

Patientenmerkmale bei Aufnahme in die Studie	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Alter	
Median Jahre (Bereich)	46 (19 bis 81)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	50 (53 %)
Ethnische Gruppe, n (%)	
Weiße	73 (78 %)
Asiaten	16 (17 %)
Sonstige/Unbekannt	4 (4 %)
Schwarze/Afro-Amerikaner	1 (1 %)
ECOG-Performance-Status, n (%)	
ECOG 0 oder 1	93 (99 %)
Krankheitsverlauf	
Mediane Zeit von der Diagnosestellung bis zur Gabe der ersten Dosis, Jahre (Bereich)	5,5 (1 bis 21)
Resistent gegen zuvor durchgeführte TKI-Therapie, n (%)	92 (98 %)
Vorhandensein einer oder mehrerer Mutationen der BCR-ABL-Kinase-Domäne, n (%)	41 (44 %)
Anzahl früherer Kinase-Inhibitoren, n (%)	
1	1 (1 %)
2	43 (46 %)
≥ 3	50 (53 %)
T315I-Mutation bei Aufnahme in die Studie	25 (27 %)
Komorbiditäten	
Hypertonie	29 (31 %)
Diabetes	5 (5 %)
Hypercholesterinämie	3 (3 %)
Vorgeschichte einer ischämischen Herzkrankheit	3 (3 %)

all survival, OS). Darüber hinaus wurden die Raten des molekularen Ansprechens bei jedem Patientenbesuch in dreimonatigen Abständen für 36 Monate auf der Grundlage des Erreichens eines Verhältnisses von ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} bewertet.

- Nach 12 Monaten erreichten 34 % (31/91) und 17 % (16/93) der Patienten ein CCyR bzw. MMR. Nach 24 Monaten erreichten 34 % (32/93) der Patienten ein MMR. Die mediane Dauer eines MMR wurde noch nicht erreicht.
- Die mediane Dauer der Behandlung mit Ponatinib betrug 31 Monate.
- Von den 45 Patienten, die nach Erreichen eines Verhältnisses von ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} eine Dosisreduktion von 45 mg auf 15 mg erhielten, behielten 25 Patienten (55,6 %) ihr Ansprechen auf der reduzierten Dosis über mindestens 1 Jahr bei. Von den 25 Patienten hielten 16 Patienten (64 %) das Ansprechen bei 15 mg mehr als 60 Monate lang aufrecht. Die mediane Dauer des Ansprechens (MR2) wurde nicht erreicht. Die Wahrscheinlichkeit, eine MR2 nach 60 Monaten aufrechtzuerhalten, lag bei 68,8 % (95 % KI, 53,9, 79,8).
- Die molekularen Ansprechraten (≤ 1 % BCR-ABL^{IS}) nach 60 Monaten betrugen 64,0 % (95 % KI 42,5, 82,0) bei Patienten mit T315I-Mutation und 59,1 % (95 % KI, 46,3, 71,0) bei Patienten ohne T315I-Mutation.
- Die molekularen Ansprechraten (≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}) nach 12 Monaten lagen bei Patienten, die zuvor mit ≤ 2 TKI behandelt worden waren, unter denen von Patienten, die zuvor mit ≥ 3 TKI behandelt worden waren (40 % bzw. 48 %).

Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL

PhALLCON-Studie

Die Wirksamkeit von Iclusig in Kombination mit einer Chemotherapie reduzierter Intensität, gefolgt von einer fortgesetzten Behandlung mit Iclusig als Monotherapie, wurde in der PhALLCON-Studie, einer randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen, offenen Studie, untersucht.

Teilnehmen konnten Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Alter zum Zeitpunkt der Induktionstherapie (18 bis < 45 Jahre; ≥ 45 bis < 60 Jahre und ≥ 60 Jahre). Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder einmal täglich 30 mg Iclusig oral oder einmal täglich 600 mg Imatinib oral in Kombination mit 20 Zyklen Chemotherapie, gefolgt von einer Monotherapie mit Iclusig oder Imatinib. Die Iclusig-Dosis wurde nach Abschluss der Induktionsphase und Erreichen einer MRD-negativen *CR* auf einmal täglich 15 mg reduziert. Wenn ein Patient nach einer Dosisreduktion auf 15 mg aufgrund von Ansprechen zu irgendeinem Zeitpunkt die MRD-Negativität verlor, war eine erneute Eskalation auf einmal täglich 30 mg zulässig. Nur Patienten, die am Ende der Induktion eine CR oder eine vollständige Remission mit unvollständiger Erholung des Blutbilds (CRi) mit MRD-Negativität erreichten, konnten die Studienbehandlung nach Ermessen des Prüfarztes fortsetzen.

Studienphasen und Behandlungspläne

- Induktionsphase: Die Patienten erhielten drei 28-tägige Zyklen mit einer Anfangsdosis von einmal täglich 30 mg Iclusig oral oder einer Anfangsdosis einmal täglich von 600 mg Imatinib oral, verabreicht von Tag 1 bis Tag 28 der Zyklen 1 bis 3 des Behandlungsplans in Kombination mit:
  - Vincristin: 1,4 mg/m^2, intravenös, an den Tagen 1 und 14; begrenzt auf 2 mg und
  - Dexamethason: Patienten < 60 Jahre erhielten 40 mg, oral, an den Tagen 1 bis 4 und 11 bis 14. Patienten ≥ 60 Jahre: 20 mg, oral, an den Tagen 1 bis 4 und 11 bis 14.
- Konsolidierungsphase (abwechselnd Methotrexat und Cytarabin): Die Patienten erhielten sechs 28-tägige Zyklen mit Iclusig, beginnend mit der letzten Dosis der Induktionsphase; modifizierte Dosis basierend auf MRD-negativen CR-Ergebnissen oder Imatinib, beginnend mit der letzten Dosis der Induktionsphase; verabreicht von Tag 1 bis Tag 28 der Zyklen 4 bis 9 des Behandlungsplans in Kombination mit:
  - Methotrexat: Patienten < 60 Jahre erhielten 1000 mg/m^2, intravenös, an Tag 1 als 24-Stunden-Infusion. Patienten ≥ 60 Jahre erhielten 250 mg/m^2, intravenös, an Tag 1 als 24-Stunden-Infusion. Rettungstherapie: Folinsäure. Studienzyklen 4, 6 und 8.
  - Cytarabin: Patienten < 60 Jahren erhielten alle 12 Stunden 1000 mg/m^2, intravenös, an den Tagen 1, 3 und 5 als 2-stündige Infusion. Patienten ≥ 60 Jahren erhielten alle 12 Stunden 250 mg/m^2, intravenös, an den Tagen 1, 3 und 5 als 2-stündige Infusion. Studienzyklen 5, 7 und 9.
- Erhaltungsphase: Die Patienten erhielten elf 28-tägige Zyklen mit Iclusig, beginnend mit der letzten Dosis der Konsolidierungsphase; modifizierte Dosis basierend auf MRD-negativen CR-Ergebnissen oder Imatinib, beginnend mit der letzten Dosis der Konsolidierungsphase; verabreicht von Tag 1 bis Tag 28 der Zyklen 10 bis 20 des Behandlungsplans in Kombination mit:
  - Vincristin: 1,4 mg/m^2, intravenös, injiziert über 1 Minute an Tag 1 jedes Erhaltungsphasenzyklus, 1 Injektion/Monat; begrenzt auf 2 mg und
  - Prednison: Patienten < 60 Jahre: 200 mg/Tag, oral, an den Tagen 1 bis 5. Patienten ≥ 60 bis 69 Jahre: 100 mg/Tag, oral, an den Tagen 1 bis 5. Patienten ≥ 70 Jahre: 50 mg/Tag, oral, an den Tagen 1 bis 5.

Tabelle 14 Ergebnisse zur Wirksamkeit bei CP-CML-Patienten, die Iclusig in der Phase-2-Studie OPTIC mit einer Anfangsdosis von 45 mg erhielten

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)[a]
Molekulares Ansprechen nach 12 Monaten[b]	
Insgesamtes Verhältnis von ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} % (n/N) (98,3 % KI)[c]	44 % (41/93) (32 %, 57 %)
Patienten mit T315I-Mutation % (n/N) (95 % KI)	44 % (11/25) (24 %, 65 %)
Patienten ohne T315I-Mutation % (n/N) (95 % KI)	44 % (29/66)[d] (32 %, 57 %)
Zytogenetisches Ansprechen nach 12 Monaten	
Major (MCyR)[e] % (n/N) (95 % KI)	48 % (44/91)[f] (38 %, 59 %)
Patienten mit T315I-Mutation % (n/N) (95 % KI)	52 % (13/25) (31 %, 72 %)
Patienten ohne T315I-Mutation % (n/N) (95 % KI)	46 % (30/65)[g] (34 %, 59 %)

[a] ITT-Population (N = 93), definiert als Patienten mit b2a2/b3a2 BCR ABL1-Transkripten.

[b] Der primäre Endpunkt war eine Rate von ≤ 1 % von BCR-ABL1^{IS} nach 12 Monaten. Definiert als ein Verhältnis von ≤ 1 % von BCR ABL zu ABL-Transkripten auf der Internationalen Skala (IS) (d. h. ≤ 1 % BCR-ABL^{IS}; Patienten müssen das b2a2/b3a2 (p210)-Transkript aufweisen), im peripheren Blut gemessen mittels quantitativer Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT PCR).

[c] 98,3 % KI wird mit der exakten Binomialmethode (Clopper-Pearson) berechnet.

[d] Von den 93 Patienten verfügten zwei Patienten nicht über eine Bewertung der Mutation zu Studienbeginn und wurden von der Analyse des Ansprechens auf die Mutation ausgeschlossen.

[e] Der sekundäre Endpunkt war ein gutes zytogenetisches Ansprechen (major cytogenetic response, MCyR) nach 12 Monaten, worunter sowohl das komplette (keine nachweisbaren Ph+-Zellen) als auch das partielle (1 % bis 35 % Ph+-Zellen in mindestens 20 Metaphasen) zytogenetische Ansprechen fallen.

[f] Die Analyse basiert auf der zytogenetischen ITT-Population (N = 91), definiert als Patienten, bei denen zu Studienbeginn eine zytogenetische Untersuchung mit mindestens 20 Metaphasen durchgeführt wurde. Ein Patient, der bei Studienbeginn ein vollständiges zytogenetisches Ansprechen aufwies, wurde aus der Analyse ausgeschlossen.

[g] Von den 91 Patienten wurde bei einem Patienten keine Mutationsanalyse zu Studienbeginn durchgeführt, so dass er von der Analyse des Ansprechens auf die Mutation ausgeschlossen wurde.

Nach 20 Zyklen mit Iclusig oder Imatinib in Kombination mit der Chemotherapie erhielten die Patienten weiterhin Iclusig (21 %) oder Imatinib (9 %) als Monotherapie, bis es zu einem Rückfall aus der vollständigen Remission (CR), einer fortschreitenden Erkrankung (*Progressive Disease, PD*), einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT), einer alternativen Therapie oder einer inakzeptablen Toxizität kam. Die demografischen Merkmale der randomisierten Population zu Studienbeginn sind in Tabelle 15 beschrieben.

Siehe Tabelle 15 auf Seite 15

Der wichtigste Wirksamkeitsendpunkt war eine MRD-negative CR am Ende der Induktionsphase. MRD-Negativität wurde als ≤ 0,01 % BCR-ABL1 definiert, bestimmt durch zentrale Laboruntersuchungen. Der CR-Status wurde als < 5 % Blasten im Knochenmark und keine extramedulläre Erkrankung mit hämatologischer Erholung über mindestens 4 Wochen definiert, je nach Beurteilung durch den Prüfarzt.

Die Patientengruppe für die Analyse der MRD-negativen CR und des molekularen Ansprechens umfasste 232 randomisierte Patienten, die gemäß den zentralen Laboruntersuchungen eine BCR-ABL1-dominante Variante von p190 oder p210 als Ausgangswert aufwiesen (154 Patienten im Iclusig-Arm und 78 im Imatinib-Arm).

Der primäre sekundäre Wirksamkeitsendpunkt des ereignisfreien Überlebens (*event-free survival*, *EFS*) wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert: Nichterreichen einer CR bis zum Ende der Induktion, Rückfall aus der CR oder Tod mit beliebiger Ursache. Die Patientenpopulation für das EFS basierte auf 245 randomisierten Patienten in der ITT-Population, darunter 164 randomisierte Patienten im Iclusig-Arm (einschließlich 1 Patient, der vor Erhalt der ersten Dosis an COVID verstarb) und 81 randomisierte Patienten im Imatinib-Arm, sofern nicht anders angegeben.

Die Gesamtquote der HSZT betrug 34 % (56/164) im Iclusig-Arm gegenüber 48 % (39/81) im Imatinib-Arm.

Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug 20,43 Monate (95 % KI: 18,39; 23,93) im Iclusig-Arm und 18,14 Monate (95 % KI: 13,86; 24,25) im Imatinib-Arm.

Die Studie zeigte eine statistisch signifikant höhere MRD-negative CR-Rate am Ende der Induktion bei Patienten, die randomisiert in den Iclusig-Arm aufgenommen wurden, im Vergleich zum Imatinib-Arm.

Zum Zeitpunkt des Datenstichtags waren die Ergebnisse für den primären sekundären Wirksamkeitsendpunkt EFS mit 33,5 % der für die endgültige Analyse erforderlichen Ereignisse (34/164 Ereignisse im Iclusig-Arm und 24/81 Ereignisse im Imatinib-Arm) noch nicht ausgereift.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 16 auf Seite 15

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 $AUC_{(0-\tau)}$-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 Plas-

Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten

Tabelle 15 Demografische Merkmale und Charakteristika der Erkrankung für die PhALLCON-Studie

Patientenmerkmale bei Aufnahme in die Studie	Iclusig 30 mg → 15 mg mit Chemotherapie (N = 164)	Imatinib 600 mg mit Chemotherapie (N = 81)
Alter (Jahre)		
Median, Jahre (Bereich)	54 (19 bis 82)	52 (19 bis 75)
Altersgruppe[a], n (%)		
18 bis < 45 Jahre	58 (35 %)	29 (36 %)
45 bis < 60 Jahre	45 (27 %)	22 (27 %)
≥ 60 Jahre	61 (37 %)	30 (37 %)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	90 (55 %)	43 (53 %)
Ethnische Gruppe, n (%)		
Weiße	104 (63 %)	62 (77 %)
Nicht angegeben	28 (17 %)	2 (3 %)
Asiaten	20 (12 %)	11 (14 %)
Schwarze/Afro-Amerikaner	9 (5 %)	4 (5 %)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	72 (44 %)	33 (41 %)
1	85 (52 %)	43 (53 %)
2	7 (4 %)	5 (6 %)
Krankheitsverlauf		
Vorhandensein von BCR-ABL1-dominanten Varianten von p190 oder p210, n (%)	154 (94 %)	78 (96 %)
Ohne extramedulläre Erkrankung, n (%)	154 (94 %)	78 (96 %)
Median, Leukozytenzahl[b] (Bereich)	4,37 (0,4 bis 197)	3,21 (0,2 bis 81)
Median, Leukämieblasten im Knochenmark (%)	80 %	75 %
Komorbiditäten, n (%)		
Hypertonie	58 (35 %)	30 (37 %)
Diabetes	39 (24 %)	24 (30 %)
Dyslipidämie	29 (18 %)	23 (28 %)

[a] Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Alter (18 bis < 45 Jahre; ≥ 45 bis < 60 Jahre und ≥ 60 Jahre).
[b] Anzahl der weißen Blutkörperchen basierend auf 10^9/l.

Table 16 Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit Ph+ ALL in PhALLCON[a]

	Iclusig 30 mg → 15 mg mit Chemotherapie (N = 154)	Imatinib 600 mg mit Chemotherapie (N = 78)
MRD-negative CR[b] am Ende der Induktion		
Am Ende der Induktion erreicht % (n/N)	34,4 % (53/154)	16,7 % (13/78)
Risikodifferenz (95 % KI)[c]	0,18 (0,06; 0,29)	
p-Wert[d]	0,0021	
Relatives Risiko (95 % KI)[e]	2,06 (1,19; 3,56)	

MRD: minimale residuale Erkrankung; CR: vollständiges Ansprechen; MR: molekulares Ansprechen; BCR-ABL1: Breakpoint Cluster Region-Abelson.
[a] Basierend auf 232 randomisierten Patienten, die zu Beginn der Studie gemäß den zentralen Labortests eine BCR-ABL1-dominante Variante von p190 oder p210 aufwiesen.
[b] Die MRD-negative CR-Rate ist als der Anteil der Patienten, die eine MRD-negative CR erreichten (≤ 0,01 % BCR-ABL1/ABL1 oder nicht nachweisbare BCR-ABL1-Transkripte in cDNA mit ≥ 10.000 ABL1-Transkripten und Erfüllung der Kriterien für CR) definiert.
[c] Differenz und 95 % KI: adjustiertes Risiko ICLUSIG – adjustiertes Risiko Imatinib und dessen 95 % KI.
[d] Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Chi-Quadrat-Test mit Stratifizierung nach Randomisierungsstrata (Alter): 18 bis < 45 Jahre, ≥ 45 bis < 60 Jahre und ≥ 60 Jahre
[e] Angepasstes relatives Risiko und dessen 95 % KI basierend auf der CMH-Methode, wie in Fußnote [d] definiert.

ma 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 OATP1B3, von OCT1 oder OCT2, der organischen Anionen-Transporter OAT1 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 Abschnitt 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).

Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Iclusig an Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Über den Einsatz von Iclusig in Dosen über 30 mg bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung (Childs-Pugh-Stadien A, B und C) liegen keine Untersuchungen vor.

Intrinsische Faktoren, die sich auf die Pharmakokinetik von Ponatinib auswirken
Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen von Geschlecht, Alter, ethnischer Gruppe und Körpergewicht auf die Pharmakokinetik von Ponatinib durchgeführt. Geschlecht, ethnische Gruppe 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, Phototoxizität und zur Karzinogenität 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.

In einer Fertilitätsstudie bei männlichen und weiblichen Ratten waren bei Dosierungen, die der klinischen Exposition beim Menschen entsprechen, die weiblichen Fertilitätsparameter erniedrigt. Bei weiblichen Ratten wurden Nachweise für Prä- und Postimplantationsverluste von Embryos verzeichnet, daher kann Ponatinib die weibliche Fertilität beeinträchtigen. Es gab keine Auswirkungen auf die Fertilitätsparameter von männlichen Ratten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für die menschliche Fertilität ist unbekannt.

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 Abstillen 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.

In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie bei männlichen und weiblichen Ratten hatte eine orale Gabe von Ponatinib von 0,05, 0,1 und 0,2 mg/kg/Tag bei männlichen und 0,2 und 0,4 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren keine kanzerogene Wirkung. Eine Dosierung von 0,8 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren führte in der Regel zu niedrigeren oder gleichen Plasmaspiegeln im Vergleich zu denen, die beim Menschen bei Dosierungen von 15 mg bis 45 mg täglich auftreten. Eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen der Klitorisdrüse wurde bei dieser Dosierung festgestellt. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

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)

Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 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

Iclusig 15 mg Filmtabletten
Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Schraubverschluss; sie enthalten entweder 30, 60 oder 180 Filmtabletten sowie eine Kunststoff-Dose mit einem Molekularsieb-Trockenmittel.

Iclusig 30 mg Filmtabletten
Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Schraubverschluss; sie enthalten 30 Filmtabletten sowie eine Kunststoff-Dose mit einem Molekularsieb-Trockenmittel.

Iclusig 45 mg Filmtabletten
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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Iclusig 15 mg Filmtabletten
EU/1/13/839/001
EU/1/13/839/002
EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg Filmtabletten
EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg Filmtabletten
EU/1/13/839/003
EU/1/13/839/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
1. Juli 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. Februar 2018

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND:

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt