



Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von Iclusig® mit dem Wirkstoff Ponatinib wurde als Teil der Zulassungsaufgaben für die sichere Anwendung des Arzneimittels erstellt und mit der Bundesbehörde abgestimmt. Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Ponatinib verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Iclusig® ▼ (Ponatinib)

15 mg, 30 mg und 45 mg Filmtabletten*

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für medizinisches Fachpersonal

Dieses Dokument enthält wichtige sicherheitsrelevante Informationen, die bei der Behandlung von Patienten mit Iclusig® (Ponatinib) beachtet werden müssen.

Bitte lesen Sie die nachfolgenden Informationen zusätzlich zur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

In dieser Informationsbroschüre wird nur auf ausgewählte Nebenwirkungen eingegangen. Sie ersetzt nicht die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthaltenen umfassenden Informationen.

* Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Inhaltsverzeichnis

1. Was ist der Zweck dieser Informationsbroschüre?	Seite 3
2. Was ist Iclusig®?	Seite 4
3. Was muss bei der Verordnung von Iclusig® beachtet werden?	Seite 5
4. Wie hoch ist die Startdosis, welche Dosismodifikationen können während der Behandlung erforderlich sein und welche Überwachungsmaßnahmen sind erforderlich?	Seite 6
5. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, das Risiko einer Myelosuppression und wie kann diesem begegnet werden?	Seite 7
6. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, das Risiko von Arterienverschlüssen und wie kann diesem begegnet werden?	Seite 8
7. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, das Risiko von venösen Thromboembolien und wie kann diesem begegnet werden?	Seite 12
8. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, das Risiko von Herzinsuffizienz und wie kann diesem begegnet werden?	Seite 13
9. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, das Risiko von Nebenwirkungen, die das Pankreas betreffen, und wie kann diesem begegnet werden?	Seite 14
10. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, das Risiko von Lebertoxizität und wie kann diesem begegnet werden?	Seite 16
11. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, ein Blutungsrisiko und wie kann diesem begegnet werden?	Seite 18
12. Wie werden Nebenwirkungen gemeldet?	Seite 18
13. Wo gibt es weiterführende Informationen?	Seite 19

1. Was ist der Zweck dieser Informationsbroschüre?

Diese Informationsbroschüre beinhaltet wichtige sicherheitsrelevante Informationen für medizinisches Fachpersonal, das an der Behandlung von Patienten mit Iclusig (Ponatinib) beteiligt ist.

Dieses Dokument soll helfen:

- Patienten zu identifizieren, die für diese Behandlung geeignet sind und zu verstehen, wie Ponatinib bei Patienten, die mit der Behandlung beginnen oder bei denen eine solche Behandlung bereits durchgeführt wird, angewendet werden sollte.
- die individuellen medizinischen Risiken zu erkennen, die eine Überwachung und Dosisanpassung erfordern. Dazu gehören:
 - Pankreatitis
 - erhöhte Amylase- und Lipasewerte im Blut
 - Myelosuppression (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie)
 - Lebertoxizität
 - Blutung
 - Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion
 - Arterienverschlüsse und venöse Thromboembolien
 - Hypertonie
- den Patienten die möglichen individuellen Risiken zu erklären.

Diese Informationen ersetzen nicht die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die die vollständige Fachinformation enthält.

2. Was ist Iclusig®?

Iclusig 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.

Anwendungsgebiete

Iclusig ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels genannten sonstigen Bestandteile.

3. Was muss bei der Verordnung von Iclusig® beachtet werden?

Bei der Verordnung von Iclusig müssen die Anamnese des Patienten und seine individuellen Risikofaktoren beachtet werden.

Berücksichtigt werden müssen:

- vorbestehende Myelosuppression (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie)
- vorbestehende Arterienverschlüsse und venöse Thromboembolien
- Hypertonie, Ischämie, Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie in der Anamnese
- Herzinfarkt, Revaskularisation oder Schlaganfall in der Anamnese
- vorbestehende kongestive Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion
- Pankreatitis, erhöhte Amylase- und Lipasewerte oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese
- Lebertoxizität
- vorherige Blutungen

In dieser Informationsbroschüre sind Empfehlungen für alle oben genannten potenziellen individuellen Risikofaktoren aufgeführt.

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. 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.

Eine vollständige Auflistung der Risikofaktoren, die vor einer Behandlung eines Patienten berücksichtigt werden müssen, finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

4. Wie hoch ist die Startdosis, welche Dosismodifikationen können während der Behandlung erforderlich sein und welche Überwachungsmaßnahmen sind erforderlich?

Startdosis

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Leukämiepatienten erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Die empfohlene Startdosis beträgt 45 mg Ponatinib einmal täglich oral.

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

Dosismodifikationen

Zur Reduzierung des Risikos einiger in dieser Informationsbroschüre aufgeführter unerwünschter Ereignisse wird eine Dosismodifikation empfohlen.

Das Risiko für Arterienverschlüsse ist wahrscheinlich dosisabhängig. Eine Verringerung der Dosis von Iclusig auf 15 mg sollte für CP-CML-Patienten mit einem guten zytogenetischen Ansprechen in Betracht gezogen werden, wobei die folgenden Faktoren in die individuelle Patienten-Bewertung eingehen: kardiovaskuläres Risiko, Nebenwirkungen der Ponatinib-Behandlung, Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen und Menge der BCR-ABL-Transkripte. Wird eine Dosisreduktion vorgenommen, empfiehlt sich eine genaue Überwachung des Ansprechens.

Bei nicht-leukämiebedingter Neutropenie und Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 5), Pankreatitis und erhöhten Serumlipase-/Amylase-Werten (siehe Abschnitt 9) sowie Lebertoxizität (siehe Abschnitt 10) sind Empfehlungen für spezifische Dosismodifikationen vorhanden.

Bei schweren Nebenwirkungen ist die Behandlung auszusetzen.

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

Absetzen der Behandlung bei fehlendem Ansprechen

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

5. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, das Risiko einer Myelosuppression und wie kann diesem begegnet werden?

Hintergrund

In allen Patientengruppen wurde häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) über eine Myelosuppression berichtet.

Die Häufigkeit einer Grad 3 oder 4 Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie (National Cancer Institute Common Terminology Criteria) war höher bei Patienten mit AP-CML und BP-CML/Ph+ ALL als bei Patienten mit CP-CML. Eine Myelosuppression wurde sowohl bei Patienten mit normalen Ausgangslaborwerten als auch bei Patienten mit vorbestehenden Laborwertauffälligkeiten berichtet. Bei den meisten Patienten mit Thrombozytopenien Grad 3 oder 4, Anämien oder Neutropenien trat dieses Ereignis in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf.

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.

Empfehlungen

Überwachung

In den ersten 3 Monaten sollte alle 2 Wochen ein großes Blutbild angefertigt werden und im Weiteren dann in monatlichen Abständen oder wenn dies klinisch indiziert erscheint.

Dosismodifikationen

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

Tabelle 1: Dosismodifikationen bei nicht-leukämiebedingter Neutropenie und Thrombozytopenie

ANC* < 1,0 x 10⁹/l oder Thrombozytenzahl < 50 x 10⁹/l	Erstmaliges Auftreten: Aussetzen von Ponatinib. Nach Erholung auf $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ Fortführen derselben Dosis.
	Wiederauftreten bei 45 mg: Aussetzen von Ponatinib. Nach Erholung auf $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ Fortführen mit 30 mg.
	Wiederauftreten bei 30 mg: Aussetzen von Ponatinib. Nach Erholung auf $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ Fortführen mit 15 mg.

* ANC = absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)

6. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, das Risiko von Arterienverschlüssen und wie kann diesem begegnet werden?

Hintergrund

Bei Patienten sind schwerwiegende Arterienverschlüsse, einschließlich kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßereignisse aufgetreten.

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.

In der Pivot-Studie traten schwerwiegende arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) als Nebenwirkungen bei 10 %, 7 % bzw. 9 % der mit Iclusig behandelten 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 als Nebenwirkungen arterielle Gefäßverschlussereignisse auf, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen bei 20 % der Patienten auftraten.

Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der ersten kardiovaskulären, zerebrovaskulären und peripheren arteriellen Verschlussereignisse betrug 351, 611 bzw. 605 Tage.

Bei manchen Patienten trat mehr als eine Art von Ereignissen auf.

Empfehlungen

- Ponatinib 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. 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.
- Bei Sehverschlechterung oder verschwommenem Sehen sollte eine augenärztliche Untersuchung (einschließlich einer Fundoskopie) durchgeführt werden.
- Hypertonie kann zum Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse, einschließlich Nierenarterienstenose, beitragen.
- Während der Behandlung 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 vorübergehend unterbrochen werden.
- Im Falle einer deutlich verschlimmerten, labilen oder behandlungsresistenten Hypertonie muss die Behandlung unterbrochen und eine Untersuchung auf Nierenarterienstenose erwogen werden.
- Bei Patienten, die mit Iclusig behandelt wurden, trat unter der Behandlung eine arterielle Hypertonie (einschließlich hypertensiver Krise) auf. Beim Auftreten einer hypertensiven Krise, die mit Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Schmerzen im Brustkorb oder Kurzatmigkeit verbunden ist, ist dringlich eine angemessene Behandlung der arteriellen Hypertonie erforderlich.
- Bei Patienten, bei denen die Entwicklung eines arteriellen Verschlussereignisses vermutet wird, muss Iclusig sofort abgesetzt werden.
- Eine Nutzen-Risiko-Abwägung sollte zu einer Entscheidung führen, ob die Behandlung mit Iclusig erneut zu beginnen ist, nachdem das Ereignis abgeklungen ist.

Dosisbetrachtungen

Es wird erwartet, dass eine Dosisreduktion das Risiko für Gefäßverschlussereignisse verringert. Höhere Dosen könnten jedoch einen „Carryover“-Effekt haben, so dass es bis zu mehrere Monate dauern könnte, bis eine Dosisreduktion sich in einer Verringerung des Risikos niederschlägt.

Dosisreduktion bei Patienten mit CP-CML

Sicherheit

In der Phase-II-Studie 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.

Tabelle 2: 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

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

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.

Tabelle 3: 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 %)

7. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, das Risiko von venösen Thromboembolien und wie kann diesem begegnet werden?

Hintergrund

In der Pivot-Studie traten schwerwiegende venöse thromboembolische Nebenwirkungen bei 5 % der Patienten auf (behandlungsbedingte Häufigkeiten). Venöse thromboembolische Nebenwirkungen traten bei 6 % der Patienten auf (behandlungsbedingte Häufigkeiten).

Retinale Venenverschlüsse, die in einigen Fällen mit dauerhafter Sehverschlechterung oder Sehverlust einhergingen, sind bei mit Iclusig behandelten Patienten aufgetreten.

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.

Empfehlungen

- Die Patienten müssen auf Anzeichen einer Thromboembolie überwacht werden.
- Bei Sehverschlechterung oder verschwommenem Sehen sollte eine augenärztliche Untersuchung (einschließlich Fundoskopie) durchgeführt werden.
- Bei Patienten, bei denen die Entwicklung einer Thromboembolie vermutet wird, muss Ponatinib sofort abgesetzt werden.
- Eine Nutzen-Risiko-Abwägung sollte zu einer Entscheidung führen, ob die Behandlung mit Ponatinib erneut zu beginnen ist, nachdem das Ereignis abgeklungen ist.

8. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, das Risiko von Herzinsuffizienz und wie kann diesem begegnet werden?

Hintergrund

Bei den im Rahmen der Pivot-Studie behandelten Patienten trat Herzinsuffizienz häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und linksventrikuläre Dysfunktion gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) auf.

Bei mit Iclusig behandelten Patienten traten Fälle von tödlicher und schwerwiegender Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion auf, einschließlich Ereignissen im Zusammenhang mit früheren Gefäßverschlussereignissen.

Empfehlungen

- Patienten müssen im Hinblick auf Anzeichen oder Symptome, die mit Herzinsuffizienz einhergehen, überprüft und der klinischen Indikation entsprechend behandelt werden, dies schließt auch das Aussetzen von Iclusig mit ein.
- Bei Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz ist das Absetzen von Ponatinib in Betracht zu ziehen.

9. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, das Risiko von Nebenwirkungen, die das Pankreas betreffen, und wie kann diesem begegnet werden?

Hintergrund

Bei den in der Pivot-Studie mit Ponatinib behandelten Patienten trat Pankreatitis häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) auf.

Iclusig ist assoziiert mit einer Pankreatitis und erhöhten Serumlipase-/Amylase-Werten. Eine Pankreatitis tritt vermehrt in den ersten 2 Anwendungsmonaten auf.

Hypertriglyceridämie ist ein Risikofaktor für Pankreatitis.

Empfehlungen

- 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.

Überwachung

- 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 (siehe unten).
- Wenn erhöhte Lipasewerte mit abdominellen Symptomen einhergehen, sollten die Gabe von Iclusig ausgesetzt und die betroffenen Patienten auf Anzeichen einer Pankreatitis hin untersucht werden.

Dosismodifikationen

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die empfohlenen Dosismodifikationen bei Pankreatitis und erhöhten Lipase-/Amylase-Werten.

Tabelle 4: Dosismodifikationen bei Pankreatitis und erhöhten Lipase-/Amylase-Werten

Pankreatitis Grad 2 und/oder asymptomatische Erhöhung der Lipase-/Amylase-Werte	Fortsetzen von Ponatinib in gleicher Dosis.
Alleinige asymptomatische Erhöhung Grad 3 oder 4 der Lipase-/Amylase-Werte ($> 2,0 \times \text{IULN}^*$)	Auftreten bei 45 mg: Aussetzen von Ponatinib. Nach Erholung auf \leq Grad 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) Fortführen mit 30 mg.
	Auftreten bei 30 mg: Aussetzen von Ponatinib. Nach Erholung auf \leq Grad 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) Fortführen mit 15 mg.
	Auftreten bei 15 mg: Absetzen von Ponatinib in Betracht ziehen.
Pankreatitis Grad 3	Auftreten bei 45 mg: Aussetzen von Ponatinib. Nach Erholung auf $<$ Grad 2 Fortführen mit 30 mg.
	Auftreten bei 30 mg: Aussetzen von Ponatinib. Nach Erholung auf $<$ Grad 2 Fortführen mit 15 mg.
	Auftreten bei 15 mg: Absetzen von Ponatinib in Betracht ziehen.
Pankreatitis Grad 4	Absetzen von Ponatinib.

* IULN = laborspezifischer oberer Normgrenzwert (institution upper limit of normal)

10. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, das Risiko von Lebertoxizität und wie kann diesem begegnet werden?

Hintergrund

Iclusig kann erhöhte Werte für ALT, AST, Bilirubin und alkalische Phosphatase zur Folge haben. Es wurde Lebersversagen (auch mit tödlichem Ausgang) beobachtet. Bei den meisten Patienten, bei denen eine Hepatotoxizität auftrat, trat das erste Ereignis im ersten Behandlungsjahr auf. Bei den in der Pivot-Studie mit Ponatinib behandelten Patienten traten Leberfunktionsstörungen mit den folgenden Häufigkeiten auf:

- Erhöhte Alaninaminotransferase und erhöhte Aspartataminotransferase traten sehr häufig ($\geq 1/10$) auf.
- Erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut und erhöhte Gamma-Glutamyltransferase traten häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und Lebertoxizität, Lebersversagen und Ikterus traten gelegentlich auf ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Empfehlungen

Wenn es klinisch indiziert erscheint, sollten Leberfunktionstests vor Einleitung der Therapie durchgeführt und die Werte in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Dosismodifikationen

Wie in Tabelle 5 beschrieben, kann eine Dosisunterbrechung oder ein Absetzen erforderlich sein.

Tabelle 5: Empfohlene Dosismodifikationen bei Lebertoxizität

Anstieg der Leber-Transaminasen um $> 3 \times \text{ULN}^*$	Auftreten bei 45 mg:
	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Ponatinib unterbrechen und Leberfunktion überwachen. • Nach Erholung auf \leq Grad 1 ($< 3 \times \text{ULN}$) oder Rückkehr zum Grad vor Behandlungsbeginn Ponatinib mit 30 mg fortführen.
Persistierender Grad 2 (länger als 7 Tage) Grad 3 oder höher	Auftreten bei 30 mg:
	Behandlung mit Ponatinib unterbrechen und nach Erholung auf \leq Grad 1 oder Rückkehr zum Grad vor Behandlungsbeginn Ponatinib mit 15 mg fortführen.
Anstieg von AST oder ALT um $\geq 3 \times \text{ULN}$ und gleichzeitige Erhöhung des Bilirubins um $> 2 \times \text{ULN}$ und der alkalischen Phosphatase um $< 2 \times \text{ULN}$	Auftreten bei 15 mg:
	Absetzen von Ponatinib.
	Absetzen von Ponatinib.

* ULN = laborspezifischer oberer Normgrenzwert

Patienten mit Leberfunktionseinschränkung können die empfohlene Anfangsdosis erhalten. Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Iclusig an Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen.

11. Besteht bei Patienten, die mit Iclusig® behandelt werden, ein Blutungsrisiko und wie kann diesem begegnet werden?

Hintergrund

Bei den in klinischen Studien mit Ponatinib behandelten Patienten trat sehr häufig eine verminderte Thrombozytenzahl auf.

Schwere Blutungen einschließlich Blutungen mit Todesfolge traten bei mit Ponatinib behandelten Patienten auf. Die Inzidenz von schweren Blutungsereignissen war bei Patienten mit AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL höher. Gastrointestinalblutungen und subdurale Hämatomate waren die am häufigsten berichteten Blutungsereignisse mit Grad 3 oder 4.

Die meisten Blutungsereignisse traten bei Patienten mit Grad 3 oder 4 Thrombozytopenie auf.

Empfehlungen

Bei schwerwiegenden oder schweren Blutungen ist die Behandlung mit Iclusig zu unterbrechen und die Situation abzuschätzen. Die gleichzeitige Anwendung von Ponatinib und Gerinnungshemmern bei Patienten, die ein Risiko für Blutungsereignisse aufweisen, muss vorsichtig eingeführt werden. Formale Studien mit Ponatinib und gerinnungshemmenden Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt.

12. Wie werden Nebenwirkungen gemeldet?

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

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

anzuzeigen.

Nebenwirkungen sollten auch sofort unter der EU-weit gültigen kostenfreien Telefonnummer 00800 00027423 an Incyte gemeldet werden.

13. Wo gibt es weiterführende Informationen?

Weiterführende Informationen über Iclusig finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist unter www.ema.europa.eu zu finden.

Sie können sich auch an Ihren Incyte-Vertreter wenden oder Incyte unter der EU-weit gültigen kostenfreien Telefonnummer 00800 00027423 anrufen.

Zusätzliche Exemplare dieser Informationsbroschüre können ebenfalls unter der oben aufgeführten Telefonnummer bestellt werden.

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

Weiterführende Informationen

Weiterführende Informationen über Iclusig sind in der Zusammenfassung
der Merkmale des Arzneimittels unter www.ema.europa.eu verfügbar.

