

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **ICLUSIG®**

Comprimés de ponatinib

Comprimés, 15 mg et 45 mg (sous forme de chlorhydrate de ponatinib), voie orale

Inhibiteur de la protéine tyrosine-kinase

Code de classification ATC : L01EA05

Takeda Pharmaceuticals, U.S.A., Inc.
95 Hayden Ave.
Lexington, MA, États-Unis
02421

Date d'approbation initiale :
31 mars 2015

Date de révision :
3 octobre 2022

Importé et distribué par :
Paladin Labs Inc.
Saint-Laurent (Québec)
H4M 2P2

Numéro de contrôle de la présentation : 258641

ICLUSIG® est une marque déposée d'ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

©2022 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Tous droits réservés.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 Encadré Mises en garde et précautions importantes	10/2022
4.1 Considérations relatives à la posologie	10/2022
4.2 Posologie et administration	10/2022
7 Mises en garde et précautions	10/2022
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	10/2022
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	10/2022
7 Mises en garde et précautions, 7.1.8 Insuffisance rénale	10/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières.....	21
7.1.1 Femmes enceintes	21
7.1.2 Allaitement.....	22

7.1.3	Enfants	22
7.1.4	Personnes âgées	22
7.1.5	Hommes et femmes en âge de procréer	22
7.1.6	Intolérance au lactose.....	22
7.1.7	Insuffisance hépatique.....	22
7.1.8	Insuffisance rénale	23
8	EFFETS INDÉSIRABLES	23
8.1	Aperçu des effets indésirables	23
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	24
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	31
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	32
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	34
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	34
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	34
9.3	Interactions médicament-comportement.....	35
9.4	Interactions médicament-médicament.....	35
9.5	Interactions médicament-aliment.....	36
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	37
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	37
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	37
10.1	Mode d'action	37
10.2	Pharmacodynamie.....	37
10.3	Pharmacocinétique.....	38
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	40
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	40
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		41
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	41
14	ESSAIS CLINIQUES.....	42
14.1	Essais cliniques par indication	42
	Leucémie myéloïde chronique (LMC) ou leucémie lymphoblastique aiguë à chromosome Philadelphie positif (LLA Ph+)	42

15	MICROBIOLOGIE.....	50
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	50
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	53

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ICLUSIG (comprimés de ponatinib) est indiqué pour :

- le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique (PC), accélérée (PA) ou blastique (PB) ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) et pour qui un autre traitement avec inhibiteurs de la tyrosine-kinase (ITK) ne convient pas, y compris les cas de LMC ou de LLA Ph+ avec présence de la mutation T315I ou les cas associés à une résistance ou une intolérance à l'ITK.

Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG

ICLUSIG est seulement offert par le biais d'un programme de distribution contrôlée appelé **Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG**. Conformément à ce programme, seuls les prescripteurs qui ont obtenu la certification pour le programme peuvent prescrire ICLUSIG. Les pharmacies vérifieront le statut de certification du prescripteur avant de distribuer ICLUSIG au patient. Pour obtenir de plus amples détails sur le programme, veuillez appeler au 1-888-867-7426 (anglais et français) ou visiter le www.iclusigcdp.ca.

Une carte-portefeuille/alerte à l'intention du patient qui décrit les Mises en garde et précautions importantes sera remise au patient (ou incluse dans l'emballage) au moment de la distribution du médicament et lors du renouvellement. Une copie de cette information se retrouve à la dernière page de la monographie du produit.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour usage pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : Comparativement aux patients de moins de 65 ans, les patients plus âgés, souffrant de LMC-PC, sont plus susceptibles de ressentir des effets indésirables.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation chez les personnes âgées atteintes de LMC-PC est associée à une efficacité et une innocuité réduites (consulter [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- ICLUSIG est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Ne pas utiliser auprès des patients présentant des risques cardiovasculaires non gérés, y compris l'hypertension non contrôlée. L'hypertension peut contribuer au risque d'événements occlusifs artériels (EOA). On doit surveiller et gérer la pression artérielle pour éviter l'hypertension (consulter aussi 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hypertension](#) et [Surveillance et Tests de laboratoire](#)).

- Ne pas utiliser auprès des patients qui ne sont pas suffisamment hydratés et dont les niveaux d'acide urique sont élevés et n'ont pas été corrigés (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Syndrome de lyse tumorale](#)).

3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

ICLUSIG doit uniquement être prescrit et surveillé par un médecin ayant obtenu sa certification du **Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG** et qui possède de l'expérience dans l'administration des antinéoplasiques et dans le traitement de la LMC ou de la LLA Ph+.

- Des EOA, y compris des décès, se sont produits chez des patients traités avec ICLUSIG. Les EOA comprenaient un infarctus du myocarde mortel, un infarctus cérébral mortel, une occlusion mortelle d'une artère mésentérique, une coagulation intravasculaire disséminée, un accident vasculaire cérébral, une sténose des gros vaisseaux artériels du cerveau, une maladie vasculaire périphérique grave pouvant parfois conduire à une amputation et exigeant parfois des interventions de revascularisation d'urgence. Des patients, avec ou sans facteur de risque cardiovasculaire, y compris des patients âgés de 50 ans ou moins, ont présenté ces événements. Surveiller pour déceler les EOA. Arrêter ou interrompre immédiatement ICLUSIG en cas d'EOA. Tenir compte du rapport bénéfices/risques pour orienter la décision de recommencer ICLUSIG (consulter [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Événements occlusifs artériels](#)).
- Des événements thromboemboliques veineux (ETV) sont survenus chez des patients recevant ICLUSIG. Des cas d'embolie pulmonaire ont également été rapportés, dont certains étaient mortels. Surveiller pour déceler les signes d'ETV. Interrompre ICLUSIG immédiatement en cas d'ETV (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Événements thromboemboliques veineux](#)).
- Des cas d'insuffisance cardiaque (pouvant se révéler mortels) y compris la dysfonction ventriculaire gauche et la diminution de la fraction d'éjection se sont produits chez des patients traités avec ICLUSIG. Surveiller pour déceler les signes et symptômes compatibles avec une insuffisance cardiaque et traiter selon les indications cliniques. Interrompre ou arrêter ICLUSIG chez les patients qui développent une insuffisance cardiaque grave nouvelle ou s'aggravant (consulter [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Insuffisance cardiaque et dysfonction ventriculaire gauche](#)).
- Événements hémorragiques (certains mortels) y compris l'hémorragie intracrânienne, la gastrite hémorragique et l'infarctus cérébral hémorragique se sont produits chez des patients traités avec ICLUSIG. La plupart des événements hémorragiques, mais non la totalité, se sont produits chez des patients atteints de thrombocytopenie de grade 3 ou 4. Interrompre ou arrêter ICLUSIG chez les patients présentant une hémorragie grave ou sévère (consulter [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hémorragie](#)).
- Des cas d'hépatotoxicité (y compris des cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë) ont été signalés. Surveiller la fonction hépatique avant et pendant le traitement. Interrompre ou arrêter ICLUSIG chez les patients souffrant d'hépatotoxicité (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hépatotoxicité](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

- Des cas de myélosuppression (thrombocytopénie, neutropénie et anémie) ont été rapportés chez des patients traités avec ICLUSIG. La myélosuppression a été gérée en suspendant temporairement ICLUSIG ou en réduisant la dose (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Myélosuppression](#)).
- Des cas de pancréatite et des élévations de lipase sérique ou d'amylose ont été signalés. Une modification posologique pourrait être nécessaire (consulter [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Pancréatite et lipase sérique](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

ICLUSIG doit seulement être prescrit et utilisé dans le cadre d'un traitement entrepris par un médecin qui a obtenu la certification du **Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG**, et qui possède de l'expérience dans le diagnostic des patients atteints de leucémie (particulièrement, LMC ou LLA Ph+) et dans les thérapies antinéoplasiques.

Avant de commencer le traitement avec ICLUSIG, il est important d'évaluer l'état cardiovasculaire du patient et de gérer activement les facteurs de risque cardiovasculaire. L'état cardiovasculaire doit continuer à être surveillé et le traitement avec ICLUSIG doit être ajusté au besoin.

Une surveillance des signes d'EOA et d'ETV doit être effectuée et ICLUSIG doit être interrompu ou arrêté immédiatement en cas d'occlusion vasculaire (voir le [Tableau 1](#)).

Le soutien hématologique comme la transfusion de plaquettes et les facteurs de croissance hématopoïétique peuvent être utilisés pendant le traitement si l'état clinique le justifie.

Éviter l'administration concomitante d'ICLUSIG avec des inhibiteurs puissants du CYP3A et des inducteurs puissants du CYP3A. Consulter [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Conseillez aux patients de prendre ICLUSIG exactement comme prescrit et de ne pas modifier leur dose ou d'arrêter de prendre ICLUSIG à moins que leur professionnel de la santé ne les informe de le faire.

Avisez les patients présentant une intolérance au lactose qu'ICLUSIG contient du lactose (consultez [7.1.6 Intolérance au lactose](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

LMC-PC

La dose de départ recommandée pour ICLUSIG est de 45 mg par voie orale une fois par jour avec une réduction de la dose à 15 mg une fois la réponse moléculaire atteinte ($\leq 1\%$ BCR-ABL¹⁵). Les patients présentant une perte de réponse peuvent réaugmenter la dose d'ICLUSIG jusqu'à une dose précédemment tolérée de 30 mg ou 45 mg par voie orale une fois par jour. Continuer ICLUSIG jusqu'à la perte de réponse à la dose augmentée ou une toxicité inacceptable. Envisager l'arrêt d'ICLUSIG si aucune réponse hématologique ne s'est produite au bout de 3 mois.

LMC-PA, LMC-PB et LLA Ph+

La dose de départ recommandée pour ICLUSIG est de 45 mg une fois par jour. Continuer ICLUSIG jusqu'à perte de réponse ou toxicité inacceptable. Envisager de réduire la dose d'ICLUSIG chez les patients atteints de LMC en phase accélérée (PA) qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure. Envisager l'arrêt d'ICLUSIG si aucune réponse hématologique ne s'est produite au bout de 3 mois.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour une utilisation dans la population pédiatrique.

Modification posologique en cas d'effets indésirables

Les recommandations pour les modifications posologiques d'ICLUSIG pour la gestion des réactions indésirables sont résumées dans le [Tableau 1](#) et les réductions recommandées de dose d'ICLUSIG pour les effets indésirables sont présentées dans le [Tableau 2](#). Pour une dose de 30 mg ou 15 mg une fois par jour, des comprimés de 15 mg sont offerts.

Tableau 1. Modifications de la dose d'ICLUSIG recommandées pour les effets indésirables

Effets indésirables	Gravité	Modification de la dose d'ICLUSIG
EOA : cardiovasculaire ou vasculaire cérébral	Grade 1	Suspendre la prise d'ICLUSIG jusqu'à la résolution de la réaction, puis reprendre à la même dose.
	Grade 2	Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre le traitement au niveau de dose immédiatement inférieur dès le retour à un grade ≤ 1 . Arrêter ICLUSIG en case de récurrence.
	Grade 3 ou Grade 4	Arrêter ICLUSIG.
EOA : vasculaires périphériques ou autre ou ETV	Grade 1	Suspendre la prise d'ICLUSIG jusqu'à la résolution de la réaction, puis reprendre à la même dose.
	Grade 2	Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la même dose dès le retour à un grade ≤ 1 . En cas de récurrence, suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre au niveau de dose immédiatement inférieur dès le retour à un grade ≤ 1 .
	Grade 3	Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre au niveau de dose immédiatement inférieur dès le retour à un grade ≤ 1 . Arrêter ICLUSIG en cas de récurrence.
	Grade 4	Arrêter ICLUSIG.
Insuffisance cardiaque	Grade 2 ou 3	Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre au niveau de dose immédiatement inférieur dès le retour à un grade ≤ 1 . Arrêter ICLUSIG en cas de récurrence.
	Grade 4	Arrêter ICLUSIG.

Effets indésirables	Gravité	Modification de la dose d'ICLUSIG
Toxicité hépatique	Hausse des taux d'AST ou d'ALT $\geq 3 \times$ LSN	Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre au niveau de dose immédiatement inférieur dès le retour à un grade ≤ 1 .
	Hausse des taux d'AST ou ALT $\geq 3 \times$ LSN ainsi qu'une hausse des taux de bilirubine $> 2 \times$ LSN et phosphatase alcaline $< 2 \times$ LSN	Arrêter ICLUSIG.
Pancréatite et augmentation des taux de lipase/amylase	Pancréatite asymptomatique de grade 2 et/ou augmentation des taux de lipase ou amylase de grade 2	Envisager de suspendre la prise d'ICLUSIG jusqu'à la résolution de la réaction puis reprendre à la même dose.
	Augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase ($> 2 \times$ LSN) de grade 3 ou 4 uniquement	Suspendre la prise d'ICLUSIG jusqu'au retour à un grade ≤ 1 ($< 15 \times$ LSN) puis reprendre au niveau de dose immédiatement inférieur.
	Pancréatite de grade 3	Suspendre la prise d'ICLUSIG jusqu'à la résolution complète des symptômes et le retour à des taux de lipase \leq grade 1, puis reprendre au niveau de dose immédiatement inférieur.
	Pancréatite de grade 4	Arrêter ICLUSIG.
Myélosuppression	PNN $< 1,0 \times 10^9/l$ ou plaquettes sanguines $< 50 \times 10^9/l$	Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la même dose dès que PNN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et plaquettes sanguines $\geq 75 \times 10^9/l$. En cas de récurrence, suspendre la prise d'ICLUSIG jusqu'à résolution puis reprendre au niveau de dose immédiatement inférieur.
Autres réactions indésirables non hématologiques	Grade 2	Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre la prise à la même dose dès le retour à un grade ≤ 1 . En cas de récurrence, suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre au niveau de dose immédiatement inférieur dès le retour à un grade ≤ 1 .
	Grade 3 ou 4	Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre la prise à la dose inférieure suivante dès le retour à un grade ≤ 1 . Arrêter ICLUSIG en cas de récurrence.

Classification basée sur les critères de terminologie communs pour les événements indésirables de l'Institut national du cancer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v5.0.

PNN = nombre absolu de polynucléaires neutrophiles; EOA = événements occlusifs artériels LSN = Limite supérieure de la normale pour les analyses de laboratoire; ETV = événement thromboembolique veineux

Tableau 2. Réductions de dose d'ICLUSIG recommandées en case d'effets indésirables

Réduction de dose	Posologie pour les patients atteints de LMC-PC	Posologie pour les patients atteints de LMC-PA, LMC-PB et LLA Ph+
Première	30 mg par voie orale une fois par jour	30 mg par voie orale une fois par jour
Deuxième	15 mg par voie orale une fois par jour	15 mg par voie orale une fois par jour
Réduction subséquente	Arrêter ICLUSIG de façon permanente chez les patients ne pouvant tolérer une dose de 15 mg par voie orale une fois par jour.	Arrêter ICLUSIG de façon permanente chez les patients ne pouvant tolérer une dose de 15 mg par voie orale une fois par jour.

Insuffisance hépatique

L'administration de doses d'ICLUSIG supérieures à 30 mg n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, B et C). La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients atteints d'une insuffisance hépatique. La dose de départ recommandée d'ICLUSIG est de 30 mg une fois par jour pour les patients présentant une insuffisance hépatique (consulter [7.1.7 Insuffisance hépatique](#)).

Insuffisance rénale

ICLUSIG n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min). La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients dont l'insuffisance rénale est grave ou terminale (consulter [7.1.8 Insuffisance rénale](#)).

Une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 89 ml/min) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du ponatinib d'après une analyse pharmacocinétique de population.

4.4 Administration

Les comprimés d'ICLUSIG doivent être avalés en entier. Les patients ne doivent pas écraser ou dissoudre les comprimés. On peut prendre ICLUSIG avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. Il doit prendre la dose habituelle à la prochaine heure fixée.

5 SURDOSAGE

Des cas isolés de surdosage accidentel par ICLUSIG ont été rapportés durant des études cliniques. Des doses uniques de 165 mg et une dose estimée de 540 mg chez deux patients n'ont provoqué aucun effet indésirable cliniquement significatif. Des doses multiples de 90 mg par jour pendant 12 jours chez un patient ont causé une pneumonie, une réponse inflammatoire systémique, une fibrillation auriculaire et un épanchement péricardique modéré asymptomatique. Le traitement a été interrompu, les effets indésirables se sont dissipés et ICLUSIG a été réadministré à la dose de 45 mg une fois par jour. Des doses multiples de 60 mg par jour, administrées en raison d'un manque d'efficacité, auprès d'un patient souffrant de LLA Ph+ ont entraîné une hospitalisation pour épanchements pleuraux et péricardiques après 6 jours de traitement.

Le patient a été traité avec des diurétiques et l'effet s'est atténué. La prise d'ICLUSIG n'a pas été interrompue.

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec ICLUSIG. En cas de surdosage, le patient doit être mis sous observation et doit recevoir un traitement de soutien approprié.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 15 mg et 45 mg	Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium Enrobage du comprimé : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol, talc

15 mg : Chaque comprimé contient 15 mg de ponatinib (sous forme de 16,03 mg chlorhydrate de ponatinib). Le comprimé de 15 mg est un comprimé pelliculé blanc, biconvexe et rond, d'un diamètre de 6 mm environ et portant l'inscription gravée « A5 » sur une face. Vendus dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) munis d'un bouchon à vis, contenant 60 comprimés et une cartouche déshydratante.

45 mg : Chaque comprimé contient 45 mg de ponatinib (sous forme de 48,08 mg chlorhydrate de ponatinib). Le comprimé de 45 mg est un comprimé pelliculé blanc, biconvexe et rond, d'un diamètre de 9 mm environ et portant l'inscription gravée « AP4 » sur une face. Vendus dans des flacons en PEHD contenant 30 comprimés et une cartouche déshydratante.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) dans la section 3.

Généralités

Éviter l'administration concomitante d'ICLUSIG avec des inhibiteurs puissants du CYP3A. La prudence est de rigueur et l'on doit envisager une réduction de la dose de départ d'ICLUSIG lors de l'utilisation concomitante d'ICLUSIG et de puissants inhibiteurs de la CYP3A (consulter [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Une incidence accrue significative sur le plan statistique du carcinome malpighien de la glande clitorale a été observée chez les rats à des taux d'exposition plasmatique inférieurs ou équivalents à ceux observés chez l'humain à des doses se situant dans l'intervalle posologique cliniquement recommandé.

La signification clinique de ces résultats n'est pas connue (consulter [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Cardiovasculaire

Avant de commencer le traitement avec ICLUSIG, il est important d'évaluer l'état cardiovasculaire du patient et de gérer activement les facteurs de risque cardiovasculaire. L'état cardiovasculaire doit continuer à être surveillé et le traitement avec ICLUSIG doit être ajusté au besoin (consulter [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Surveillance et tests de laboratoire](#)).

L'hypertension peut contribuer au risque d'EOA. On doit surveiller et gérer la pression artérielle pour éviter l'hypertension (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Événements occlusifs artériels

Au cours des essais cliniques, des événements occlusifs artériels (EOA), y compris cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde mortel, syndromes coronariens aigus), vasculaires cérébraux (p. ex., infarctus cérébral mortel, AVC, sténose des grands vaisseaux sanguins du cerveau) et vasculaires périphériques (p. ex., occlusion rétinienne entraînant une perte de la vision, artériopathie occlusive périphérique, pouvant parfois conduire à une amputation) nécessitant parfois une revascularisation d'urgence (occlusions vasculaires cérébrales, coronariennes et artérielles périphériques) se sont produites chez des patients traités avec ICLUSIG, avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire (y compris les patients âgés de moins de 50 ans). Certains patients ont présenté une occlusion vasculaire récurrente ou sur plusieurs segments. Des sténoses de l'artère rénale associées à une aggravation de l'hypertension instable ou résistante au traitement ont été observées chez certains patients traités avec ICLUSIG.

Dans l'essai PACE, les patients présentant une hypertriglycémie non contrôlée et les patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement significative ou active, y compris tout antécédent d'arythmie auriculaire/ventriculaire cliniquement significative ou des antécédents d'infarctus du myocarde, d'angine instable ou d'insuffisance cardiaque congestive dans les 3 mois précédant la première dose de ICLUSIG, ont été exclus. Dans l'essai OPTIC, les patients souffrant d'hypertension ou de diabète non contrôlés et les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire cliniquement significative, non contrôlée ou active, y compris tout antécédent d'infarctus du myocarde, d'infarctus vasculaire périphérique, de procédure de revascularisation, d'insuffisance cardiaque congestive, de thromboembolie veineuse ou d'arythmies auriculaires/ventriculaires cliniquement significatives, ont été exclus. Évaluez si les avantages d'ICLUSIG dépasseront les risques.

Au cours de l'essai PACE, des EOA se sont produits chez 25 % (111/449) des patients traités avec ICLUSIG et certains patients ont présenté plus d'un type d'événement. Des EOA cardiovasculaires, y compris des infarctus du myocarde et des occlusions artérielles coronariennes mortels ou mettant la vie en danger, se sont produits chez 13 % (59/449) des patients traités avec ICLUSIG. Les patients ont développé une insuffisance cardiaque concomitante ou subséquente à un événement ischémique myocardique.

Des EOA vasculaires cérébraux, incluant l'AVC mortel, se sont produits chez 9 % (41/449) des patients traités par ICLUSIG. ICLUSIG a été associé à des sténoses sur de multiples segments des vaisseaux sanguins majeurs qui alimentent le cerveau (p. ex., artère carotide, artère vertébrale, artère cérébrale moyenne). Des EOA périphériques, y compris l'occlusion mortelle d'une artère mésentérique et la maladie artérielle périphérique mettant la vie en danger, se sont produits chez 11 % (48/449) des patients traités avec ICLUSIG. Les patients ayant développé une nécrose digitale ou distale ont dû subir

une amputation.

Dans l'essai clinique OPTIC, une occlusion artérielle s'est produite chez 10 % (9/94) des patients traités par ICLUSIG qui ont reçu une dose de départ de 45 mg. Chez ces 9 patients, 4 %, 2 % et 3 % ont présenté un EOA cardiovasculaire, vasculaire cérébral et vasculaire périphérique, respectivement.

Dans l'essai clinique PACE, le délai médian d'apparition d'un EOA était de 13,4 mois dans l'ensemble (intervalle de 3 jours à 59,7 mois) et de 15,4 mois chez les patients LMC-PC. Les EOA étaient plus fréquents avec l'âge et chez les patients ayant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie. Dans l'essai OPTIC (patients LMC-PC), le délai médian d'apparition était de 6,4 mois pour la cohorte posologique de 45 mg.

ICLUSIG ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, une revascularisation ou un AVC, à moins que les avantages potentiels l'emportent sur les risques (consulter [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Avant de commencer le traitement avec ICLUSIG, il est important d'évaluer l'état cardiovasculaire du patient et de gérer activement les facteurs de risque cardiovasculaire. L'état cardiovasculaire doit continuer à être surveillé pendant le traitement avec ICLUSIG (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Surveillance et tests de laboratoire](#)). Si la vision diminue ou devient floue, faire passer un examen ophtalmique (y compris une ophtalmoscopie) et arrêter le traitement par ICLUSIG si une occlusion artérielle est soupçonnée. Il faut effectuer une surveillance visant à déceler des signes d'occlusion artérielle et ICLUSIG doit être arrêté immédiatement en cas d'occlusion artérielle. La décision de réinstaurer le traitement avec ICLUSIG doit être prise suite à une évaluation du rapport bénéfices/risques (consulter [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Informez les patients que des événements occlusifs artériels graves (y compris la sténose artérielle nécessitant parfois une revascularisation) ont été signalés. Avisez les patients de se rendre immédiatement à l'urgence pour obtenir des soins médicaux lorsqu'ils éprouvent tout symptôme suggérant un caillot sanguin : douleur thoracique, essoufflement, faiblesse sur un côté du corps, troubles d'élocution, douleurs aux jambes ou enflure des jambes.

Événements thromboemboliques veineux (ETV)

Des événements thromboemboliques veineux (ETV) se sont produits chez des patients traités avec ICLUSIG.

Dans l'essai PACE, des ETV se sont produits chez 6 % (27/449) des patients traités avec ICLUSIG, y compris la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, la thrombophlébite superficielle et l'occlusion veineuse rétinienne et la thrombose veineuse rétinienne avec perte de la vision.

Des cas d'embolie pulmonaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale. L'incidence des thromboembolies est plus élevée chez les patients atteints de LLA Ph+ ou de LMC-PB que chez ceux atteints d'une LMC-PA ou une LMC-PC.

Chez les 94 patients qui ont reçu une dose initiale de 45 mg dans l'essai OPTIC, 1 patient a présenté un ETV (occlusion veineuse rétinienne de grade 1).

Si la vision diminue ou devient trouble, faire passer un examen ophtalmique (y compris une ophtalmoscopie) et cesser l'administration d'ICLUSIG si un ETV est soupçonné. Surveiller les signes de thromboembolie veineuse et arrêter le traitement par ICLUSIG immédiatement en présence d'un ETV. La décision de réinstaurer le traitement par ICLUSIG doit être prise suite à une évaluation du rapport bénéfices/risques (consulter [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Informez les patients que des cas graves d'ETV sont survenus. Avisez les patients de se rendre immédiatement à l'urgence pour obtenir des soins médicaux lorsqu'ils éprouvent tout symptôme suggérant un caillot sanguin : douleur thoracique, toux, fièvre, essoufflement, sensation de faiblesse, faiblesse d'un seul côté du corps, troubles d'élocution, jambe douloureuse ou enflée, respiration rapide ou fréquence cardiaque irrégulière.

Insuffisance cardiaque et dysfonction ventriculaire gauche

Des cas d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche, y compris des cas mortels, se sont produits chez des patients traités avec ICLUSIG (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et 10.2 [Pharmacodynamie](#)).

La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) doit être évaluée chez tous les patients avant le début du traitement par ICLUSIG, trois mois après le début du traitement par ICLUSIG et chaque fois que cela est cliniquement indiqué. ICLUSIG doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou d'affections pouvant altérer la fonction ventriculaire gauche. Les patients recevant ICLUSIG doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme évocateur d'une insuffisance cardiaque congestive. Ils doivent recevoir le traitement indiqué sur le plan clinique, y compris l'interruption d'ICLUSIG. Envisager une modification posologique ou l'arrêt d'ICLUSIG chez les patients qui développent une insuffisance cardiaque grave nouvelle ou qui s'aggrave (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

Dans l'étude PACE, 39 des 449 patients (9 %) ont présenté une insuffisance cardiaque ou une dysfonction ventriculaire gauche, y compris 28 patients (6 %) avec événements graves et 4 patients (1 %) avec événements mortels.

Dans l'essai OPTIC, 3 des 94 patients (3 %) dans la cohorte posologique de 45 mg ont présenté une insuffisance cardiaque (dysfonction ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque ou diminution de la fraction d'éjection).

Informez les patients de la possibilité d'une insuffisance cardiaque et d'un pouls anormalement lent ou rapide. Conseillez aux patients de communiquer avec leur fournisseur de soins de santé s'ils éprouvent des symptômes tels que : essoufflement, douleurs thoraciques, palpitations, étourdissements ou évanouissement.

Hypertension

Une hypertension (y compris une crise hypertensive) est survenue chez des patients traités avec ICLUSIG. Les patients peuvent nécessiter une intervention clinique urgente. L'hypertension peut contribuer au risque d'EOA, incluant une sténose de l'artère rénale. Pendant le traitement avec ICLUSIG, on doit surveiller et gérer les hausses de la tension artérielle. L'hypertension doit être traitée pour normaliser la tension artérielle. Le traitement avec ICLUSIG doit être temporairement interrompu, réduit ou arrêté si l'hypertension n'est pas médicalement contrôlée. Dans le cas d'une aggravation significative de l'hypertension instable ou résistante au traitement, interrompre le traitement et rechercher la présence d'une sténose de l'artère rénale. La surveillance de l'hypertension significative ou inexpliquée est recommandée, car elle peut contribuer à une maladie vasculaire rénale. Dans le cas d'une aggravation significative de l'hypertension instable ou résistante au traitement, interrompre le traitement et évaluer la présence d'une sténose de l'artère rénale.

Dans l'essai PACE, l'hypertension a été observée chez 32 % (142/449) des patients (12 % grade 3 ou supérieur) ; une crise hypertensive a été observée chez deux patients (<1 %). Huit patients (2 %) ont eu un début d'hypertension symptomatique, comme événement indésirable grave.

Dans la cohorte posologique de 45 mg de l'essai OPTIC, 32 % (30/94) des patients ont présenté un événement d'hypertension. Deux patients (2 %) dans la cohorte posologique de 45 mg ont manifesté de l'hypertension comme réaction indésirable grave, y compris une crise hypertensive.

Des cas graves de dissection artérielle ont été signalés chez des patients atteints ou non d'hypertension ayant été traités par des inhibiteurs de l'activité tyrosine des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFr-TKIs), y compris ICLUSIG.

Informez les patients de la possibilité d'une nouvelle hypertension ou de l'aggravation d'une hypertension existante. Conseillez aux patients de communiquer avec leur fournisseur de soins de santé si leur tension artérielle est élevée ou s'ils éprouvent des symptômes d'hypertension comme la confusion, le mal de tête, l'étourdissement, la douleur thoracique ou l'essoufflement.

Arythmies cardiaques

Dans l'essai PACE, des événements indésirables d'arythmie se sont produits chez 20 % (89/449 ; arythmie de grade 3 ou plus dans 7 % [33/449] de ces cas) des patients traités par ICLUSIG. Une fibrillation auriculaire était le type d'arythmie le plus fréquent, se produisant chez 8 % (34/449) des patients, dont environ la moitié étaient des cas de grade 3 ou 4. Les autres types d'arythmie de grade 3 ou 4 incluaient la syncope (9 patients; 2 %), la tachycardie et la bradycardie (2 patients chacune; <1 %), l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, le flutter auriculaire, la tachycardie supraventriculaire, la tachycardie ventriculaire, la tachycardie auriculaire, le bloc atrioventriculaire complet, l'arrêt cardiorespiratoire, l'évanouissement et le dysfonctionnement du nœud sinusal (1 patient chacun; <1 %).

Des bradyarythmies symptomatiques ayant entraîné un besoin d'implantation d'un stimulateur cardiaque ont été signalées chez 1 % (3/449) des patients traités avec ICLUSIG. Les arythmies identifiées étaient le blocage cardiaque complet, le syndrome de sinus malade et la fibrillation auriculaire avec bradycardie et pauses cardiaques (1 cas chaque).

Dans la cohorte posologique de 45 mg de l'essai OPTIC, 16 % (15/94) des patients ont présenté des arythmies cardiaques (6 % de grade 3-4) ; les plus fréquents étaient la fibrillation auriculaire et la tachycardie (2 % chacune).

Conseillez aux patients de signaler les signes et symptômes évocateurs d'un pouls lent (évanouissement, étourdissements) ou rapide (douleur thoracique, palpitations, étourdissements). Arrêter ICLUSIG et évaluer.

Rétention hydrique

Dans l'essai PACE, des effets indésirables de rétention hydrique se sont produits chez 32 % (4 % de grade 3 ou supérieur) des patients traités avec ICLUSIG. Ces effets comprenaient l'œdème périphérique, l'épanchement péricardique et l'épanchement pleural.

Parmi les 94 patients de la cohorte posologique de 45 mg dans l'essai OPTIC, 5 % ont présenté des effets indésirables liés à la rétention d'eau. Les événements de rétention d'eau les plus fréquents étaient un œdème périphérique et un épanchement pleural.

Les patients doivent être surveillés en ce qui a trait à la rétention hydrique. Interrompre, diminuer ou terminer le traitement avec ICLUSIG selon l'indication clinique. Informez les patients de la possibilité de développer une rétention hydrique et conseillez-leur de contacter leur fournisseur de soins de santé relativement aux symptômes tels que ceux-ci : enflure des jambes, gonflement abdominal, gain de poids ou essoufflement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'effet d'ICLUSIG sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines n'a pas été expressément mesuré ; toutefois, lors d'études cliniques portant sur ICLUSIG, les effets suivants ont été signalés : déficience visuelle, vision floue, vertiges, modifications de l'état mental et confusion. Les patients doivent être avertis de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines s'ils présentent l'un de ces symptômes pendant le traitement par ICLUSIG.

Gastro-intestinal

Perforation gastro-intestinale et trouble de la cicatrisation des plaies

Une perforation gastro-intestinale grave (fistule) a été signalée chez un patient 38 jours suivant une cholécystectomie. ICLUSIG peut entraver la cicatrisation des plaies en raison de son mécanisme d'action. On doit envisager un arrêt temporaire du traitement avec ICLUSIG chez les patients avant une intervention chirurgicale majeure. Un avis clinique de cicatrisation adéquate des plaies doit guider la décision de poursuivre le traitement avec ICLUSIG après la chirurgie.

Conseillez aux patients d'informer leur fournisseur de soins de santé s'ils planifient subir ou s'ils ont récemment subi une intervention chirurgicale. Informez les patients que des cas de perforation gastro-intestinale ont été signalés.

Hématologique

Hémorragie

Des hémorragies se sont produites chez 28 % (126/449) des patients traités avec ICLUSIG dans l'essai PACE. Des événements hémorragiques sévères, y compris certains mortels, se sont produits chez 7 % (32/449) des patients traités avec ICLUSIG. L'incidence d'événements hémorragiques sévères chez les patients atteints de LMC-PA, de LMC-PB ou de LLA Ph+ était supérieure à celle chez les patients atteints de LMC-PC. Les hémorragies gastro-intestinales (dont une mortelle) et l'hématome sous-dural (dont un mortel) étaient les événements hémorragiques sévères les plus fréquemment rapportés, soit chez 1 % (chacun) des patients. La plupart des événements hémorragiques, mais pas tous, se sont produits chez des patients atteints de thrombocytopénie de grade 3 ou 4.

Une hémorragie est survenue chez 12 % (2 % de grade 3 ou supérieur) des patients traités par ICLUSIG dans l'essai OPTIC (cohorte posologique de 45 mg).

En cas d'hémorragie grave ou sévère (grade 3 ou supérieur), interrompre ICLUSIG et évaluer la situation (l'arrêt peut être requis) (consulter [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Informez les patients de la possibilité de saignement grave et informez-les de contacter immédiatement leur fournisseur de soins de santé relativement à tout signe ou symptôme d'hémorragie comme un saignement inhabituel ou une tendance aux ecchymoses.

Myélosuppression

Une myélosuppression a été signalée en tant qu'événement indésirable chez 60 % (269/449) des patients (51 % de grade 3 ou supérieur) traités par ICLUSIG dans l'essai PACE. Les événements les plus fréquemment rapportés comprenaient la neutropénie, la thrombocytopénie et l'anémie, survenant chez 25 %, 44 % et 25 % des patients, respectivement. Des événements sévères (grade 3 ou supérieur) de thrombocytopénie (36 %, 160/449), de neutropénie (23 %, 101/449) et d'anémie (16 %, 73/449) ont été signalés. L'incidence de ces événements était plus élevée chez les patients atteints de LMC-PA ou de LMC-PB ou LLA Ph+ que chez les patients atteints de LMC-PC. Chez les patients ayant présenté une numération plaquettaire diminuée, la majorité d'entre eux l'ont présentée dans les trois premiers mois

de traitement.

Des événements de myélosuppression ont été signalés chez 63 % des patients traités par ICLUSIG dans l'essai OPTIC (cohorte posologique de 45 mg), dont 43 % étaient de grade 3 ou supérieur. Les événements les plus fréquemment rapportés comprenaient la neutropénie, la thrombocytopénie et l'anémie, survenant respectivement chez 30 %, 44 % et 21 % des patients traités par ICLUSIG.

On doit effectuer un hémogramme complet toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois, puis chaque mois ou selon l'indication clinique. Un ajustement posologique pourrait être requis. La myélosuppression était généralement réversible et habituellement traitée par l'arrêt temporaire ou la réduction de la dose d'ICLUSIG (consulter [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

La myélosuppression a été rapportée chez les patients dont les constantes biologiques initiales étaient normales, ainsi que chez ceux ayant des anomalies biochimiques préexistantes. Dans l'essai PACE, le traitement a été interrompu en raison d'une myélosuppression consécutive à une thrombocytopénie (4 %), à une neutropénie et à une anémie (< 1 % chacune).

Informez les patients de la possibilité d'une diminution de leur taux de globules blancs et conseillez-leur de contacter immédiatement leur fournisseur de soins de santé en cas de fièvre, particulièrement si celle-ci est soupçonnée d'être associée à une infection.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, s'est produite dans la semaine suivant le début du traitement par ICLUSIG. Dans l'essai PACE, 30 % (134/449) des patients traités avec ICLUSIG ont présenté une hépatotoxicité, chez 11 % (51/449) des patients, l'hépatotoxicité était de grade 3 ou 4. Les formes les plus courantes d'hépatotoxicité (≥ 2 %) ont été des hausses de l'aspartate aminotransférase (AST), de l'alanine aminotransférase (ALT), de la gamma-glutamyltransférase (GGT), de la bilirubine, de la phosphatase alcaline et l'hypoalbuminémie. L'incidence des événements indésirables des hausses de l'AST et de l'ALT était de 19 % (83/449) et 16 % (72/449), respectivement. La plupart des patients qui ont signalé un événement d'hépatotoxicité ont eu leur premier événement au cours de la première année de traitement.

Dans l'essai OPTIC (cohorte posologique de 45 mg), 26/94 patients (28 %) ont présenté une hépatotoxicité, dont 6 patients (6 %) de grade 3 ou supérieur. Les événements d'hépatotoxicité les plus fréquemment rapportés (≥ 2 %) dans la cohorte posologique de 45 mg étaient des élévations des taux d'ALT, d'AST, de phosphatase alcaline, de GGT et de transaminases.

Les tests de la fonction hépatique, y compris les transaminases, doivent être effectués à la visite de référence, puis au moins une fois par mois ou selon l'indication clinique. Une interruption, une réduction ou un arrêt posologique pourraient être requis (consulter [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Informez les patients de la possibilité de développer des anomalies de la fonction hépatique et une toxicité hépatique grave. Avisez les patients de se rendre immédiatement à l'urgence pour obtenir des soins médicaux lorsqu'ils éprouvent tout symptôme suggérant une insuffisance hépatique, y compris: jaunissement des yeux et de la peau, urine de couleur sombre (couleur du thé) ou somnolence.

Pancréatite et lipase sérique

Dans l'essai PACE, ICLUSIG a été associé à la survenue de pancréatite et pancréatite aiguë (7 %; 6 % grade 3 ou supérieur), à des élévations en lipase sérique et en amylase de 39 % (14 % grade 3 ou

supérieur) et 18 % (4 % grade 3 ou supérieur), respectivement. La fréquence des pancréatites est plus élevée dans les deux premiers mois d'utilisation d'ICLUSIG.

Parmi les 94 patients ayant reçu une dose de départ de 45 mg dans l'essai OPTIC, une pancréatite et une pancréatite aiguë sont survenues chez 2 % des patients (2 % de grade 3 ou supérieur). Des élévations de la lipase sérique et de l'amylase ont été rapportées chez 34 % (12 % de grade 3 ou supérieur) et 11 % (3 % de grade 3 ou supérieur) des patients, respectivement.

Vérifier la lipase et l'amylase sériques toutes les deux semaines, pendant les deux premiers mois, puis de façon périodique ou selon l'indication clinique. Un ajustement posologique pourrait être requis (consulter le [Tableau 1](#) dans [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). Si l'augmentation du taux de la lipase sérique s'accompagne de symptômes abdominaux, il convient d'arrêter l'administration d'ICLUSIG et d'évaluer le patient pour détecter tout signe de pancréatite. La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de pancréatite ou d'abus d'alcool. Les patients présentant une hypertriglycéridémie sévère ou très sévère devront être pris en charge de façon appropriée afin de diminuer le risque de pancréatite.

Informez les patients de la possibilité de développer une pancréatite pouvant être accompagnée de nausées, de vomissements, de douleur abdominale ou de malaise abdominal et de rapidement rapporter ces symptômes.

Immunitaire

Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation du virus de l'hépatite B a été rapportée après un traitement par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL chez des patients porteurs chroniques de ce virus. Dans certains cas, une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante nécessitant une greffe de foie ou entraînant le décès ont été observées.

Un dépistage du virus de l'hépatite B doit être effectué chez les patients actuellement traités par ICLUSIG, si un tel dépistage est indiqué sur le plan clinique, afin de repérer les porteurs chroniques du virus. Un dépistage du virus de l'hépatite B doit être effectué avant d'instaurer le traitement par ICLUSIG. Il convient de consulter un spécialiste des maladies du foie et du traitement de l'hépatite B avant d'amorcer le traitement chez les patients dont les résultats au test de dépistage de l'hépatite B sont positifs (incluant ceux dont la maladie est évolutive), ainsi que dans le cas des patients qui deviennent positifs pendant le traitement. Les porteurs du virus de l'hépatite B qui doivent être traités par ICLUSIG doivent faire l'objet d'un suivi étroit afin de déceler l'apparition de signes et de symptômes d'une infection évolutive par le virus de l'hépatite B durant le traitement et pendant plusieurs mois après la fin du traitement.

Métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Un cas grave de syndrome de lyse tumorale a été signalé chez 2 patients (< 1 %) dans l'essai PACE : un cas est survenu chez un patient présentant une LMC-PA et un cas chez un patient atteint de LMC-PB. Une hyperuricémie s'est produite chez 32 patients (7 %), la plupart d'entre eux étant des patients atteints de LMC-PC (19 patients).

Dans l'essai OPTIC, un syndrome de lyse tumorale grave est survenu chez 1 patient (1 %) de la cohorte posologique de 45 mg. Une hyperuricémie est survenue chez 2 % des patients.

Assurer une hydratation adéquate et s'assurer de corriger les taux d'acide urique élevés avant de commencer le traitement avec ICLUSIG.

Surveillance et tests de laboratoire

ICLUSIG est associé à de graves événements occlusifs artériels, d'arythmies cardiaques et d'insuffisance cardiaque. Avant de commencer le traitement avec ICLUSIG, il est important d'évaluer l'état cardiovasculaire du patient et de gérer activement les facteurs de risque cardiovasculaire (consulter 9.4 Interactions médicament-médicament). L'état cardiovasculaire doit continuer à être surveillé et le traitement avec ICLUSIG doit être ajusté au besoin (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Cardiovasculaire](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

L'hypertension peut contribuer au risque d'événements occlusifs artériels (EOA). Pendant le traitement par ICLUSIG, surveiller et prendre en charge les élévations de pression artérielle afin d'éviter une hypertension (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hypertension](#)).

ICLUSIG est associé à la thrombocytopénie, la neutropénie et l'anémie graves (grade 3 ou supérieur). On doit effectuer un hémogramme complet toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois, puis chaque mois ou selon l'indication clinique (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Myélosuppression](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

La prise d'ICLUSIG peut occasionner des élévations des taux d'ALT, d'AST, de bilirubine, et de phosphatase alcaline. On doit effectuer des tests de la fonction hépatique à la visite de référence et périodiquement, selon l'indication clinique (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hépatotoxicité](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

ICLUSIG est associé à la pancréatite. Vérifier la lipase et l'amylase sériques toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, puis de façon périodique par la suite. Un arrêt ou une réduction posologique pourraient être requis (consulter le [Tableau 1](#)). Si l'augmentation du taux de lipase sérique s'accompagne de symptômes abdominaux, il convient d'arrêter l'administration d'ICLUSIG et d'évaluer le patient pour détecter tout signe de pancréatite (consulter [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Pancréatite et lipase sérique](#)).

La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) doit être évaluée chez tous les patients avant le début du traitement avec ICLUSIG, trois mois après le début du traitement avec ICLUSIG et chaque fois que cela est cliniquement justifié (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Insuffisance cardiaque et dysfonction ventriculaire gauche](#)).

Surveiller pour déceler les signes d'événements thromboembolique veineux (ETV). Interrompre ou envisager d'interrompre le traitement avec ICLUSIG chez les patients qui présentent une thromboembolie veineuse (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Événements thromboemboliques veineux](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Des toxicités oculaires graves menant à la cécité ou à une vision trouble se sont produites chez les patients traités par ICLUSIG. Faire passer un examen complet des yeux à la visite de référence, puis de façon périodique pendant le traitement (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Ophtalmologique](#)).

Assurer une hydratation adéquate et s'assurer de corriger les taux d'acide urique élevés avant de commencer le traitement avec ICLUSIG si le syndrome de lyse tumorale est considéré comme un risque important (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Syndrome de lyse tumorale](#)).

Les patients doivent être pesés et surveillés de façon régulière pour déceler tout signe ou symptôme de rétention hydrique (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Rétention hydrique](#)).

Le phosphate doit être mesuré à la visite de référence et surveillé pendant le traitement avec ICLUSIG, selon l'indication clinique.

Neurologique

Des neuropathies périphériques et crâniennes se sont produites chez les patients traités par ICLUSIG. Globalement, 20 % (88/449) des patients traités par ICLUSIG participant à l'essai PACE ont présenté une neuropathie périphérique, tous grades confondus (2 %, grade 3/4). Les neuropathies périphériques les plus fréquentes ayant été rapportées étaient la paresthésie (5 %, 24/449), les neuropathies périphériques (5 %, 20/449), l'hypoesthésie (4 %, 16/449), la faiblesse musculaire (2 %, 10/449), la dysgueusie (1 %, 6/449), et l'hyperesthésie (1 %, 5/449). Une neuropathie crânienne s'est présentée chez 3 % (13/449) des patients traités par ICLUSIG (< 1 % grade 3/4, 3/449). Des cas d'ataxie et de convulsion ont également été rapportés. Des patients ayant développé une neuropathie périphérique, 22 % (19/88) ont présenté cette neuropathie au cours du premier mois de traitement.

Parmi les patients ayant reçu une dose de départ de 45 mg dans l'essai OPTIC, 6 % (6/94) ont présenté un événement de neuropathie périphérique (aucun grade 3 ou 4). Une paresthésie, une hypoesthésie et une faiblesse musculaire ont été observées chez 2 patients (2 % chacune) et une neuropathie périphérique chez un patient (1 %). Des événements de neuropathie crânienne ont été rapportés chez 2 patients.

Informez les patients de la possibilité de développer une neuropathie crânienne pendant le traitement avec ICLUSIG. Conseillez aux patients de rapporter tout symptôme de neuropathie, notamment l'hypoesthésie, l'hyperesthésie, la paresthésie, l'inconfort, les sensations de brûlure, les douleurs neuropathiques ou la faiblesse.

Ophtalmologique

Des toxicités oculaires graves menant à la cécité ou à une vision trouble se sont produites chez les patients traités avec ICLUSIG.

Dans l'essai PACE, des toxicités oculaires sont survenues chez 30 % (136/449) des patients. Les toxicités oculaires les plus courantes (≥ 2 %) étaient la sécheresse oculaire (8 %), la vision floue (6 %), la douleur oculaire (4 %), la cataracte (3 %) et l'œdème périorbitaire (2 %). Les toxicités rétinienne suivantes sont survenues (1 % des patients chacune) : hémorragie oculaire, œdème maculaire, occlusion veineuse rétinienne, hémorragie rétinienne et corps flottants du vitré (consulter [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On a signalé un cas d'occlusion de l'artère rétinienne (grade 4) lors de la prise d'une dose de 45 mg d'ICLUSIG.

Sur les 94 patients ayant reçu une dose de départ de 45 mg dans l'essai OPTIC, des toxicités oculaires sont survenues chez 11 % des patients. Les plus courantes (≥ 2 %) étaient une vision floue et des douleurs oculaires. Des toxicités rétinienne, y compris une dégénérescence maculaire liée à l'âge et une occlusion veineuse rétinienne, sont survenues (un patient chacune).

Effectuez des examens oculaires complets au début et périodiquement pendant le traitement. ICLUSIG doit être interrompu si un EOA est suspecté. Les patients doivent être surveillés pour tout trouble de la vision (consulter 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Événements occlusifs artériels](#)).

Informez les patients de la possibilité de toxicité oculaire pendant le traitement avec ICLUSIG. Conseillez aux patients de rapporter tout symptôme de toxicité oculaire, comme une vision floue, une sécheresse oculaire ou des douleurs oculaires.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Des cas de SEPR (aussi appelé syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible [SLPR]) ont été rapportés chez des patients traités par ICLUSIG depuis la commercialisation du produit (consulter [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)). Le SEPR est un trouble neurologique grave qui est associé, notamment, aux signes et aux symptômes suivants : convulsions accompagnées d'hémiplégie, maux de tête, diminution de la vigilance, altération de l'état mental, perte de vision, et autres troubles neurologiques et visuels. Une hypertension est souvent présente, et le diagnostic est posé à partir des résultats de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau.

Si un SEPR est diagnostiqué en cours de traitement, il convient d'interrompre le traitement par ICLUSIG et de ne le reprendre que lorsque le syndrome a été résolu, dans la mesure où les bienfaits de poursuivre le traitement l'emportent sur les risques d'un SEPR.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Le ponatinib pourrait altérer la fertilité féminine. L'effet du ponatinib sur la fertilité masculine et féminine chez l'humain est inconnu. Aucune donnée sur l'effet du ponatinib sur la fertilité humaine n'existe. Chez le rat, le traitement par le ponatinib a altéré la fertilité des femelles, mais pas celle des mâles. La portée clinique de ces résultats sur la fertilité humaine est inconnue (consulter [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

Le ponatinib peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du ponatinib chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré des effets toxiques tératogènes et embryo-fœtaux à des expositions inférieures aux expositions humaines à la dose humaine recommandée (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer traitées avec ICLUSIG de ne pas tomber enceintes à cause du danger potentiel pour le fœtus (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.5 Hommes et femmes en âge de procréer](#)). Les hommes traités par ICLUSIG doivent être avisés de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée durant le traitement. On ignore si ICLUSIG modifie l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Une méthode de contraception alternative ou supplémentaire doit être utilisée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le ponatinib peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction et la tératogénicité à des taux d'exposition inférieurs à ceux pour les humains à la dose recommandée chez l'humain (consulter [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Aucune donnée portant sur l'utilisation d'ICLUSIG chez les femmes enceintes n'a été recueillie. Le risque potentiel pour les humains est inconnu. Les patients doivent être informés du risque potentiel pour le fœtus.

Informez les patients qu'ICLUSIG peut causer du tort au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Informez les femmes du danger potentiel pour le fœtus et leur conseiller d'éviter une grossesse pendant le traitement avec ICLUSIG.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si le ponatinib est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec ICLUSIG.

7.1.3 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ICLUSIG chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : Comparativement aux patients de moins de 65 ans, les patients plus âgés (de 65 ans ou plus) sont plus susceptibles de ressentir une diminution de l'efficacité du médicament et des effets indésirables. Des 449 patients participant à l'étude clinique d'ICLUSIG, 155 (35 %) d'entre eux étaient âgés de ≥ 65 ans. Les patients présentant une LMC-PC âgés de ≥ 65 ans avaient un taux MCyR inférieur, 40 %, comparé aux patients âgés de 45 à 64 ans (MCyR 61 %) et aux patients âgés de 18 à 44 ans (MCyR 72 %). Les patients âgés de ≥ 65 ans sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables, dont les suivants : occlusion vasculaire, faible taux de plaquettes, œdème périphérique, hausse du taux de lipase, dyspnée, asthénie, spasmes musculaires et diminution de l'appétit.

En règle générale, la sélection de la dose pour un patient âgé doit être effectuée avec prudence compte tenu de la fréquence accrue d'atteintes hépatiques, rénales ou cardiaques, de comorbidités ou de la prise de médicaments concomitants.

7.1.5 Hommes et femmes en âge de procréer

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer traitées par ICLUSIG de ne pas commencer une grossesse, et aux hommes traités par ICLUSIG de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement avec ICLUSIG. On ignore si ICLUSIG modifie l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Une méthode de contraception alternative ou supplémentaire doit être utilisée. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes, Fertilité](#).

7.1.6 Intolérance au lactose

ICLUSIG contient 121 mg de lactose monohydraté dans une dose quotidienne de 45 mg. Informez les patients qui ont ou pourraient avoir une intolérance au lactose. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares, tels qu'une intolérance au galactose, une carence en lactase Lapp ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ICLUSIG (consulter [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.7 Insuffisance hépatique

Administrer ICLUSIG à une dose de départ de 30 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, B ou C) (consulter [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). L'excrétion hépatique est une voie importante d'élimination d'ICLUSIG.

On a administré une dose unique d'ICLUSIG de 30 mg aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave (Child-Pugh de catégorie A, B et C, respectivement) et à des sujets en santé. De manière générale, aucune différence majeure dans la pharmacocinétique du ponatinib n'a été observée chez les patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, en comparaison à des sujets sains. Cependant, on a noté une incidence accrue des effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, y compris un cas de pancréatite grave. L'innocuité de multiples doses d'ICLUSIG ou de doses supérieures à 30 mg n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients atteints d'une insuffisance hépatique.

7.1.8 Insuffisance rénale

ICLUSIG n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min). La prudence est recommandée lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance rénale terminale.

L'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 89 ml/min) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du ponatinib sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Patients atteints de LMC ou LLA Ph+ précédemment traités

L'étude AP24534-10-201 (PACE) est un essai multicentrique auprès de 449 patients adultes atteints de LMC (LMC-PC, LMC-PA ou LMC-PB) ou de LLA Ph+ qui étaient résistants ou intolérants au traitement ITK préalable, y compris ceux présentant une mutation BCR-ABL T315I. Tous les patients ont reçu une dose de départ de 45 mg d'ICLUSIG une fois par jour. La durée médiane du traitement avec ICLUSIG était de 32,2 mois chez les patients atteints de LMC-PC, de 19,4 mois chez ceux atteints de LMC-PA et de 2,8 mois chez ceux atteints de LMC-PB/LLA Ph+. Le taux d'effets indésirables liés au traitement ayant entraîné un arrêt du traitement était de 21 % (57/270) pour la LMC-PC, de 12 % (10/85) pour la LMC-PA, de 15 % (9/62) pour la LMC-PB et de 9 % (3/32) pour la LLA Ph+.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents (≥ 20 %) chez des patients atteints de LMC ou de LLA Ph+ précédemment traités (essai PACE) qui ont reçu ICLUSIG à une dose de départ de 45 mg une fois par jour étaient les suivants : douleur abdominale (43 %), éruption cutanée (42 %), constipation (38 %), céphalée (38 %), peau sèche (37 %), hypertension (32 %), fatigue (31 %), pyrexie (38 %), arthralgie (30 %), nausée (30 %), diarrhée (30 %), augmentation des taux de lipases (22 %), vomissements (22 %), myalgie (21 %), douleur aux extrémités (21 %) et dorsalgie (20 %). L'effet indésirable le plus fréquent (≥ 1 %) ayant mené à l'arrêt du traitement était la diminution de la numération plaquettaire (4 %). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) ayant mené à la modification posologique (interruption ou réduction de la dose) étaient la diminution de la numération plaquettaire (31 %), la diminution de la concentration de neutrophiles (14 %), l'élévation des taux de lipases (13 %), les événements occlusifs artériels (13 %), la douleur abdominale (13 %), l'éruption cutanée (9 %), l'anémie (7 %), la pancréatite (6 %), la hausse des taux d'ALT (6 %), hausse des taux d'AST (5 %) et l'hypertension (5 %).

Patients atteints de LMC-PC précédemment traités

L'étude AP24534-14-203 (OPTIC) est un essai multicentrique portant sur 282 patients adultes atteints de LMC-PC résistante qui ont reçu au moins 2 traitements antérieurs par ITK et qui ont démontré une résistance au traitement ou qui présentaient la mutation T315I. Les patients ont été randomisés 1:1:1 pour recevoir 1 des 3 doses de départ d'ICLUSIG une fois par jour : 45 mg, 30 mg ou 15 mg. La durée médiane du traitement par ICLUSIG dans la cohorte posologique de 45 mg était de 21 mois. Les patients qui ont reçu une dose de départ de 45 mg ont eu une réduction de dose obligatoire à 15 mg une fois par jour après l'atteinte de la réponse moléculaire ($\leq 1\%$ de BCR-ABL1¹⁵).

Les événements indésirables non hématologiques les plus fréquents ($\geq 10\%$) dans la cohorte posologique de 45 mg (n = 94) étaient l'hypertension, une hausse des taux d'ALT, une hausse des taux de lipase, les céphalées, la fièvre, l'hypertriglycéridémie, une hausse des taux d'AST, les éruptions cutanées, la peau sèche, la constipation, les douleurs abdominales ou douleur dans la partie supérieure de l'abdomen et arthralgie. L'effet indésirable le plus fréquent ($\geq 2\%$) ayant mené à l'arrêt du traitement était une diminution de la numération plaquettaire (3,2 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Patients atteints de LMC ou LLA Ph+ précédemment traités

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) sont présentés dans le [Tableau 4](#). Globalement, les effets indésirables très fréquents ($\geq 10\%$) étaient la diminution de la numération plaquettaire, l'éruption cutanée, la constipation, la céphalée, la peau sèche, la douleur abdominale, la fatigue, l'hypertension, l'arthralgie, la nausée, la diminution de la concentration de neutrophiles, l'anémie, l'élévation des taux de lipase, la myalgie, la hausse des taux d'ALT et la hausse des taux d'AST. Les effets indésirables graves du médicament les plus fréquemment signalés ont été la pancréatite et l'artériopathie oblitérante périphérique ([Tableau 5](#)).

Tableau 4. Effets indésirables les plus communs survenant chez $\geq 5\%$ des patients* résistants ou intolérants atteints de LMC-PC, LMC-PA, LMC-PB ou LLA Ph+ au cours de l'étude de phase 2 AP24534-10-201 (PACE, N = 449)

Classification par discipline médicale Terme privilégié	LMC-PC (N = 270)		LMC-PA (N = 85)		LMC-PB (N = 62)		LLA Ph+ (N = 32)	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique								
Neutropénie	16	13	27	27	18	15	9	9
Anémie	12	6	21	14	23	21	16	13
Neutropénie fébrile	<1	<1	2	2	3	3	6	6
Maladies cardiaques								
Insuffisance cardiaque**	5	4	6	5	7	5	0	0
Angine de poitrine	6	1	0	0	2	0	0	0
Affections oculaires								
Sécheresse oculaire	6	1	5	0	2	0	3	0
Affections gastro-intestinales								
Douleur abdominale	29	7	18	5	10	2	19	6
Constipation	21	2	14	1	5	0	19	3
Nausée	16	0	12	0	21	0	3	0
Vomissement	8	1	8	0	13	0	3	0
Diarrhée	9	<1	11	0	2	0	3	3
Pancréatite	7	7	8	6	5	3	0	0
Distension abdominale	6	0	4	0	5	0	0	0
Bouche sèche	6	0	1	0	2	0	3	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration								
Fatigue	21	2	21	1	11	3	9	0
Asthénie	10	1	6	1	8	2	0	0
Pyrexie	9	0	8	1	3	0	13	0
Douleur	7	1	7	0	7	2	0	0
Œdème périphérique	6	0	7	0	5	0	9	0

Classification par discipline médicale Terme privilégié	LMC-PC (N = 270)		LMC-PA (N = 85)		LMC-PB (N = 62)		LLA Ph+ (N = 32)	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)
Infections et infestations								
Folliculite	4	0	4	0	2	0	6	0
Investigations								
Numération plaquettaire diminuée	42	32	45	35	27	26	9	6
Lipase augmentée	26	12	15	13	13	11	9	6
Neutrophiles diminués	17	15	29	29	23	18	13	13
Alanine aminotransférase augmentée	15	4	17	2	10	3	6	3
Aspartate aminotransférase augmentée	12	3	14	4	8	2	6	3
Amylase augmentée	7	3	7	4	5	3	3	0
Gamma-glutamyltransférase augmentée	6	3	9	4	3	3	0	0
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	6	< 1	11	1	3	0	0	0
Réduction du poids	5	0	4	0	2	0	3	0
Numération de lymphocytes diminuée	4	3	11	7	0	0	3	3
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Appétit diminué	7	< 1	7	1	5	0	9	0
Déshydratation	2	< 1	1	1	0	0	6	3
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Arthralgie	19	2	20	2	13	0	3	0
Myalgie	19	1	20	0	13	0	6	0
Douleur aux extrémités	13	2	7	0	5	0	0	0

Classification par discipline médicale Terme privilégié	LMC-PC (N = 270)		LMC-PA (N = 85)		LMC-PB (N = 62)		LLA Ph+ (N = 32)	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)
Spasmes musculaires	11	0	4	0	2	0	6	0
Douleur osseuse	10	<1	6	0	3	0	0	0
Dorsalgie	9	1	2	0	0	0	0	0
Douleur musculosquelettique	6	1	4	0	2	0	0	0
Affections du système nerveux								
Céphalée	26	3	13	0	11	2	13	0
Étourdissements	7	<1	2	0	0	0	0	0
Affections de l'appareil reproducteur et du sein								
Dysfonction érectile	4	0	6	0	0	0	0	0
Affections psychiatriques								
État de confusion	1	<1	0	0	0	0	6	0
Désorientation	<1	0	0	0	0	0	6	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales								
Dyspnée	8	2	8	0	7	2	0	0
Épanchement pleural	3	1	7	1	5	0	9	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané								
Éruption	42	4	34	4	24	3	19	3
Sécheresse cutanée	41	3	25	1	18	2	22	0
Érythème	9	1	7	0	5	0	6	0
Éruption prurigineuse	9	0	11	2	2	0	3	0
Prurit	10	<1	4	0	2	2	0	0
Alopécie	7	0	7	0	5	0	6	0
Exfoliation de la peau	7	0	2	0	2	0	0	0
Dermatite exfoliative	3	0	7	0	2	0	0	0

Classification par discipline médicale Terme privilégié	LMC-PC (N = 270)		LMC-PA (N = 85)		LMC-PB (N = 62)		LLA Ph+ (N = 32)	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3/4 (%)
Affections vasculaires								
Hypertension	23	7	14	6	3	3	3	3
Thrombose veineuse profonde	<1	0	0	0	0	0	6	3
Effets indésirables liés au traitement tel qu'évalué par l'investigateur. Les taux d'incidence rapportés à la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS sont ceux survenus en cours de traitement.								
* Tous les patients ont reçu une dose de départ de 45 mg d'ICLUSIG une fois par jour.								
** L'insuffisance cardiaque inclut les termes privilégiés par MedDRA suivants : insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque chronique, dysfonction ventriculaire gauche, fraction d'éjection diminuée.								
La version 19.0 de MedDRA a été utilisée pour la classification des effets indésirables.								

Les autres effets indésirables fréquents ($\geq 1\%$ et $< 5\%$) au cours des essais cliniques comprennent :

- Affections hématologiques et du système lymphatique : pancytopénie
- Affections cardiaques : syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde aigu/infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, maladie coronarienne, palpitations, épanchement péricardique.
- Affections oculaires : vision brouillée
- Affections gastro-intestinales : malaise abdominal, sécheresse buccale, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, hémorragie gastro-intestinale (dont des événements mortels), saignement gingival, ulcération buccale, stomatite
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique, frissons, syndrome grippal, malaise, douleur thoracique non cardiaque, œdème périphérique
- Infections et infestations : cellulite, conjonctivite, pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures
- Investigations : bilirubine sanguine augmentée, cholestérol sanguin augmenté, créatinine sanguine augmentée, numération de lymphocytes diminuée
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypophosphatémie
- Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur thoracique musculosquelettique, cervicalgie
- Affections du système nerveux : infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, hypoesthésie, léthargie, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie
- Affections psychiatriques : insomnie
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, dysphonie, épistaxis, hypertension pulmonaire
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite exfoliative, ecchymose, hyperhidrose, hyperkératose, sueurs nocturnes, douleur cutanée, pétéchies, hyperpigmentation cutanée

- Affections vasculaires : bouffées congestives, bouffées de chaleur, claudication intermittente, artériopathie occlusive périphérique, sténose d'une artère périphérique, occlusion artérielle périphérique

Tableau 5. Effets indésirables graves chez ≥ 1 % des patients* résistants ou intolérants atteints de LMC-PC, LMC-PA, LMC-PB ou LLA Ph+ au cours l'étude de phase 2 AP24534-10-201 (PACE, N = 449)

Classification par discipline médicale selon MedDRA	N (%)
Terme privilégié	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	6 (1,3 %)
Neutropénie fébrile	5 (1,1 %)
Pancytopénie	5 (1,1 %)
Affections cardiaques	
Événements occlusifs artériels	62 (13,8 %)
Cardiovasculaire	31 (6,9 %)
Angine de poitrine	12 (2,7 %)
Infarctus du myocarde aigu/infarctus du myocarde ^a	9 (2,0 %)
Maladie de l'artère coronaire	8 (1,8 %)
Syndrome coronarien aigu	6 (1,3 %)
Vasculaire cérébral	20 (4,5 %)
Infarctus cérébral	7 (1,6 %)
Accident vasculaire cérébral	5 (1,1 %)
Vasculaire périphérique	27 (6,0 %)
Artériopathie occlusive périphérique	14 (3,1 %)
Sténose d'une artère périphérique	6 (1,3 %)
Événements thromboemboliques veineux ^b	9 (2,0 %)
Fibrillation auriculaire	10 (2,2 %)
Insuffisance cardiaque congestive	7 (1,6 %)
Épanchement péricardique	6 (1,3 %)
Affections gastro-intestinales	
Pancréatite	25 (5,6 %)
Douleur abdominale	9 (2,0 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Pyrexie	5 (1,1 %)
Investigations	
Lipase augmentée	9 (2,0 %)
Numération plaquettaire diminuée	8 (1,8 %)
Neutrophiles diminués	5 (1,1 %)
Affections vasculaires	
Hypertension	8 (1,8 %)

^a Inclut les manifestations mortelles

^b Les manifestations de thromboembolie veineuse sont survenues à une fréquence < 1 %

* Tous les patients ont reçu une dose de départ de 45 mg d'ICLUSIG une fois par jour.

La version 19.0 de MedDRA a été utilisée pour la classification des effets indésirables.

Patients atteints de LMC-PC précédemment traités

Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de LMC-PC dans l'essai OPTIC étaient généralement semblables à ceux rapportés chez les patients atteints de LMC-PC dans l'essai PACE.

Les effets indésirables fréquents ($\geq 5\%$) dans la cohorte posologique de 45 mg sont présentés au [Tableau 6](#). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ($\geq 5\%$) étaient la thrombocytopénie (30 %), la neutropénie (18 %), l'anémie (10 %), l'augmentation de la lipase (10 %) et la diminution de la numération plaquettaire (5 %). Dans la cohorte posologique de 45 mg, les effets indésirables graves ($\geq 2\%$) étaient la thrombocytopénie (4 %), la pyrexie (3 %), le décès soudain (2 %), la neutropénie (2 %), l'anémie (2 %) et la fibrillation auriculaire (2 %).

Tableau 6. Effets indésirables courants $\geq 5\%$ survenus chez les patients atteints de LMC-PC précédemment traités ayant reçu une dose de départ de 45 mg d'ICLUSIG suivie d'une dose de 15 mg une fois la réponse moléculaire atteinte ($\leq 1\%$ BCR-ABL¹⁵) dans l'étude de phase 2 IAP24534-14-203 (OPTIC, N = 282)

Classification par discipline médicale Terme privilégié	LMC-PC (N = 94)	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Thrombocytopénie	42	30
Neutropénie	30	18
Anémie	18	10
Leucopénie	5	2
Affections gastro-intestinales		
Constipation	5	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Pyrexie	6	1
Fatigue	5	1
Infections et infestations		
Folliculite	5	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypertriglycémie	13	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	5	1
Affections du système nerveux		
Céphalée	9	0
Investigations		
Lipase augmentée	19	10
Alanine aminotransférase augmentée	16	3
Numération plaquettaire diminuée	12	5
Aspartate aminotransférase augmentée	10	0
Phosphate alcaline sanguine augmentée	5	2

Classification par discipline médicale Terme privilégié	LMC-PC (N = 94)	
	Tout grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption	12	0
Dermatite	6	1
Peau sèche	6	0
Éruption cutanée maculopapuleuse	5	1
Affections vasculaires		
Hypertension	18	4
Effets indésirables liés au traitement tel qu'évalués par l'investigateur. Les taux d'incidences rapportés à la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS sont survenus en cours de traitement. La version 23.0 de MedDRA a été utilisée pour la classification des effets indésirables.		

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Patients atteints de LMC ou LLA Ph+ précédemment traités

- Les effets indésirables moins courants (< 1 %) dans les essais cliniques comprennent : Affectations cardiaques : flutter auriculaire, bradycardie, malaise cardiaque, occlusion des artères coronaires, cardiomyopathie ischémique, ischémie myocardique, bradycardie sinusale, tachycardie, tachycardie ventriculaire
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphène, vertige
- Affections endocriniennes : hypothyroïdie
- Affectations oculaires : blépharite, cataracte, hémorragie conjonctivale, hyperémie conjonctivale, œdème des paupières, douleur oculaire, gonflement des yeux, hyperémie oculaire, œdème périorbitaire, occlusion de l'artère rétinienne, thrombose et occlusion de la veine rétinienne, défauts visuels
- Troubles gastro-intestinaux : ascite, flatulence, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale haute, saignement gingival, hémorragie hémorroïdaire, ulcération buccale
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème du visage, œdème localisé
- Affections hépatobiliaires : insuffisance hépatique, lésion hépatocellulaire, hépatotoxicité, ictère
- Infections et infestations : zona, infection urinaire, septicémie/choc septique
- Blessures, intoxications et complications liées aux procédures : contusion
- Investigations : augmentation de la lactate-déshydrogénase sanguine, augmentation de l'acide urique dans le sang, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation des transaminases, prise de poids
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré, rétention d'eau, goutte, hyperlipidémie, hypoalbuminémie, syndrome de lyse tumorale
- Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur au flanc, raideur musculosquelettique, masse dans les bras
- Tumeurs bénignes, malignes sans précision (y compris kystes et polypes) : nævus mélanocytaire
- Affections du système nerveux : amnésie, sensation de brûlure, sténose de l'artère carotide, sténose de l'artère cérébrale, hémorragie cérébrale, ischémie cérébrale, dysgueusie, hyperesthésie, neuropathie périphérique sensorielle, syncope, accident ischémique transitoire, tremblement
- Troubles psychiatriques : anxiété, dépression

- Troubles rénaux et urinaires : des lésions rénales aiguës, sténose de l'artère rénale
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : gorge sèche, embolie pulmonaire (y compris avec événements mortels)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : acné, kératose actinique, dermatite acnéiforme, dermatite psoriasiforme, érythème polymorphe, érythème généralisé, ichtyose acquise, kératose pilaire, décoloration de la peau, lésion cutanée, éruption cutanée toxique
- Affections vasculaires : embolie veineuse, hématome, crise hypertensive, ischémie périphérique, trouble vasculaire périphérique, mauvaise circulation périphérique, infarctus splénique

Patients atteints de LMC-PC précédemment traités

Les effets indésirables moins courants (< 1 %) rapportés chez les patients atteints de LMC-PC dans l'essai OPTIC étaient généralement semblables à ceux rapportés chez les patients atteints de LMC-PC dans l'essai PACE.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Patients atteints de LMC ou LLA Ph+ précédemment traités

Dans l'essai PACE, on a fréquemment signalé la myélosuppression dans toutes les populations de patients résistants ou intolérants souffrant de LMC et de LLA Ph+. La fréquence de la thrombocytopénie de grade 3 ou 4, de la neutropénie et de l'anémie était plus élevée chez les patients présentant une LMC-PA et LMC-PB/LLA Ph+ que chez les patients atteints d'une LMC-PC (consulter le [Tableau 7](#)). La myélosuppression a été rapportée chez les patients dont les constantes biologiques initiales étaient normales, ainsi que chez ceux ayant des anomalies biochimiques préexistantes.

Tableau 7. Incidence des anomalies dans les analyses en laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez ≥ 20 % des patients résistants ou intolérants présentant une LMC et LLA Ph+ au cours de l'étude AP24534-10-201 (PACE, N = 449)

Analyse en laboratoire	LMC-PC (N = 270)		LMC-PA (N = 85)		LMC-PB (N = 62)		LLA Ph+ (N = 32)	
	Tout grade (%)	Grade 3/4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3/4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3/4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3/4 (%)
Hématologie								
Thrombocytopénie (diminution du taux des plaquettes)	62	35	79	49	50	45	50	47
Neutropénie (Diminution du PNN)	46	23	80	52	60	48	69	59
Leucopénie (Diminution des leucocytes)	46	12	78	37	65	48	72	63
Lymphopénie	44	10	61	25	60	32	66	19
Anémie (Diminution de l'Hgb)	43	8	65	31	61	52	75	34

Analyse en laboratoire	LMC-PC (N = 270)		LMC-PA (N = 85)		LMC-PB (N = 62)		LLA Ph+ (N = 32)	
	Tout grade (%)	Grade 3/4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3/4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3/4 (%)	Tout grade (%)	Grade 3/4 (%)
Analyses biochimiques								
Augmentation du glucose	56	8	58	13	44	2	44	0
Augmentation de la lipase	46	13	35	13	23	15	19	13
Augmentation de l'ALT	43	4	47	8	34	8	22	6
Diminution du phosphore	37	10	42	13	21	11	9	3
Augmentation de l'AST	38	3	31	5	34	5	16	0
Diminution de l'albumine	28	<1	32	0	29	0	19	0
Diminution du sodium	27	6	34	6	27	2	13	3
Diminution du calcium	26	<1	35	2	42	2	31	0
Augmentation de la créatinine	23	<1	26	0	19	0	3	0
Augmentation du potassium	22	2	19	1	15	5	16	0
Augmentation de la phosphatase alcaline	37	2	44	4	47	3	38	0
Diminution du bicarbonate	20	<1	25	0	16	0	13	0

Patients atteints de LMC précédemment traités

Tableau 8. Incidence des anomalies dans les analyses en laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez ≥ 20 % des patients au cours de l'étude AP24534-14-203 (OPTIC, N = 282)

Analyse en laboratoire	Cohorte de 45 mg (N = 94)	
	Tout grade (%)	Grade 3/4 (%)
Hématologie		
Numération plaquettaire diminuée	65	31
Taux de globules blancs diminué	54	13
Diminution de la numération de neutrophiles	32	22
Diminution du taux d'hémoglobine	32	14
Lymphocytes diminués	18	7
Analyses biochimiques		
Augmentation de l'ALT	49	1
Augmentation du glucose	45	1
Hypertriglycémie	44	3
Augmentation de l'AST	40	0
Taux de cholestérol élevé	35	1
Augmentation de la lipase	34	12
Hypophosphatémie	27	3

Analyse en laboratoire	Cohorte de 45 mg (N = 94)	
	Tout grade (%)	Grade 3/4 (%)
Augmentation de la bilirubine directe	23	2
Augmentation de la phosphatase alcaline	23	1

Diagnostic de l'électrocardiogramme

Lors d'une étude de phase 3 à répartition aléatoire, en mode ouvert avec ICLUSIG versus un groupe de comparaison auprès de patients adultes présentant une LMC-PC nouvellement diagnostiquée, le groupe ICLUSIG a reçu une administration orale de 45 mg pendant des cycles continus de 28 jours, avec des ajustements posologiques basés sur la tolérabilité. Au troisième mois de l'évaluation, ICLUSIG a été associé à une baisse statistiquement significative de l'intervalle QTcF et du pouls par rapport aux niveaux de référence. Le changement moyen par rapport aux niveaux de référence pour l'intervalle QTcF (N = 78) était de -8,2 ms (IC à 90 % : -11,98 à -4,88) et celui pour le rythme cardiaque (N = 84) était de -5,6 bpm (IC à 90 % : -7,81 à -3,43).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Étant donné que ces effets sont volontairement signalés au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir un lien de causalité avec le médicament.

Le profil d'innocuité observé post-commercialisation est similaire à celui observé pendant les études cliniques. Toutefois, des cas graves du syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR, également appelé syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible [SLPR]) sont survenus chez des patients recevant ICLUSIG. Une vision trouble ou une cécité bilatérale ont été signalées chez certains patients après 5 jours de traitement. Une réactivation du virus de l'hépatite B a été rapportée après un traitement par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL chez des patients qui étaient des porteurs chroniques de ce virus.

De plus, les réactions indésirables suivantes ont été signalées après la commercialisation d'ICLUSIG : infection des voies urinaires, douleur thoracique, déshydratation, œdème périphérique, panniculite, carcinome spinocellulaire et réaction cutanée sévère (p. ex., érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson).

Des cas de dissection artérielle et d'anévrisme artériel (dont une rupture artérielle) ont été signalés chez des patients utilisant des ITK du VEGFR, y compris ICLUSIG.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le ponatinib est métabolisé par des estérases et/ou amidases, et aussi par la CYP3A4. Éviter l'administration concomitante d'ICLUSIG avec des inhibiteurs puissants du CYP3A et des inducteurs puissants du CYP3A.

Les tests *in vitro* indiquent que des interactions médicament-médicament liées à l'inhibition du métabolisme des substrats des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ou CYP2D6 médiée par le ponatinib sont peu susceptibles de se produire. Un test *in vitro* réalisé sur des hépatocytes humains a indiqué que des interactions médicamenteuses cliniques liées à l'induction du métabolisme

des substrats du CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A médiée par le ponatinib sont également peu susceptibles de se produire.

En concentrations sériques thérapeutiques, le ponatinib n'a pas inhibé l'OATP1B1 ou l'OATP1B3, l'OCT1 ou l'OCT2, les transporteurs d'anions organiques OAT1 ou OAT3 ou la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) *in vitro*. De ce fait, des interactions médicamenteuses cliniques liées à l'inhibition des substrats de ces transporteurs médiés par le ponatinib sont peu susceptibles de se produire. *In vitro*, le ponatinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). De ce fait, le ponatinib pourrait avoir le potentiel d'augmenter la concentration plasmatique de substrats co-administrés de la P-gp ou de la BCRP et pourrait amplifier leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le ponatinib est co-administré avec ces médicaments.

Consulter [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude n'a été menée sur l'interaction potentielle entre ICLUSIG et la consommation de boissons alcoolisées.

9.4 Interactions médicament-médicament

Substances qui augmentent les concentrations plasmatiques du ponatinib

Inhibiteurs de la CYP3A4

Le ponatinib est principalement métabolisé par la CYP3A4. Par conséquent, une utilisation concomitante de substances qui inhibent la CYP3A pourrait hausser les concentrations plasmatiques du ponatinib.

L'administration concomitante chez des volontaires sains d'une dose orale unique de 15 mg d'ICLUSIG et de kétoconazole (400 mg par jour), qui est un inhibiteur puissant du CYP3A, a provoqué une modeste augmentation de l'exposition systémique au ponatinib, les valeurs d' $ASC_{0-\infty}$ et de C_{max} du ponatinib étant respectivement plus élevées de 78 % et 47 % que celles relevées quand le ponatinib était administré seul. Les patients à qui l'on administre ICLUSIG en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 peuvent courir un risque accru d'effets indésirables.

Éviter l'administration concomitante d'ICLUSIG avec des inhibiteurs puissants du CYP3A comme la clarithromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, le nelfinavir, le ritonavir, le voriconazole, posaconazole et le jus de pamplemousse. Si la co-administration d'un inhibiteur puissant du CYP3A ne peut être évitée, réduisez la posologie d'ICLUSIG comme recommandé au [Tableau 9](#). Après l'arrêt de l'inhibiteur puissant du CYP3A pendant 3 à 5 demi-vies d'élimination, reprenez la posologie d'ICLUSIG qui était tolérée avant de commencer le puissant inhibiteur du CYP3A.

Tableau 9. Doses recommandées pour l'administration concomitante d'ICLUSIG avec des inhibiteurs puissants du CYP3A

Dose actuelle d'ICLUSIG	Dose d'ICLUSIG recommandée avec un inhibiteur puissant du CYP3A
45 mg par voie orale une fois par jour	30 mg par voie orale une fois par jour
30 mg par voie orale une fois par jour	15 mg par voie orale une fois par jour
15 mg par voie orale une fois par jour	Arrêter ICLUSIG

Substances qui diminuent les concentrations plasmatiques du ponatinib

Inducteurs de la CYP3A

Le ponatinib est principalement métabolisé par la CYP3A4. Par conséquent, une utilisation concomitante d'inducteurs de la CYP3A pourrait diminuer les concentrations plasmatiques du ponatinib. La co-administration d'ICLUSIG avec de puissants inducteurs de la CYP3A4 (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine et millepertuis) doit être évitée à moins que les bienfaits l'emportent sur les risques potentiels d'une diminution de l'exposition au ponatinib. Surveillez les patients pour déceler les signes de diminution de l'efficacité. La sélection de médicaments concomitants ayant un potentiel d'induction du CYP3A nul ou minimal est recommandée.

L'administration concomitante chez des volontaires sains d'une dose orale unique de 45 mg d'ICLUSIG et de rifampicine (600 mg par jour pendant 9 jours), qui est un inducteur puissant du CYP3A, a provoqué une baisse de l'exposition systémique au ponatinib. Les valeurs d' $ASC_{0-\infty}$ et de C_{max} du ponatinib étaient respectivement plus basses de 62 % et 42 % que celles relevées quand le ponatinib était administré seul.

Médicaments produisant une augmentation du pH gastrique

La solubilité aqueuse du ponatinib étant liée au pH, un pH plus élevé entraîne une plus faible solubilité.

L'administration d'une dose orale unique de 45 mg d'ICLUSIG suivant de multiples doses d'un puissant inhibiteur de la pompe à protons, le lansoprazole, 60 mg QD pendant 2 jours, auprès de 18 volontaires sains, a entraîné des réductions des valeurs de C_{max} du ponatinib de 25 % sans modifier l'exposition systémique ($ASC_{0-\infty}$), comparativement à l'administration du ponatinib seul. Le T_{max} médian a été augmenté d'une heure lors de l'administration d'ICLUSIG après un prétraitement au lansoprazole.

ICLUSIG peut être administré en concomitance avec des inhibiteurs de la pompe à protons ou d'autres médicaments qui haussent le pH gastrique sans nécessiter d'ajustement de la dose d'ICLUSIG ou de séparation de l'administration.

Substances dont les concentrations plasmatiques pourraient être altérées par le ponatinib

Substrats de transporteurs

In vitro, le ponatinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). De ce fait, le ponatinib pourrait avoir le potentiel d'augmenter la concentration plasmatique de substrats co-administrés de la P-gp (par exemple digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine) ou de la BCRP (par exemple méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine), et pourrait amplifier leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Une surveillance clinique étroite est recommandée lors de l'administration concomitante d'ICLUSIG avec ces substrats du P-gp ou de la BCRP.

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration d'ICLUSIG avec un repas à teneur élevée ou faible en matières grasses, ou sans nourriture, ne change pas la pharmacocinétique du ponatinib (consulter [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Les produits ou les jus contenant du pamplemousse, de la carambole, de la grenade, de l'orange de Séville et autres fruits similaires connus pour inhiber la CYP3A4 doivent être évités.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été étudiées. Le millepertuis est un puissant inducteur de la CYP3A4. Son utilisation concomitante avec ICLUSIG pourrait occasionner une accélération du métabolisme du ponatinib et par conséquent provoquer une diminution des concentrations plasmatiques du ponatinib (consulter [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). L'administration concomitante du millepertuis avec ICLUSIG doit être évitée.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec des analyses en laboratoire n'ont pas été étudiées.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le ponatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase. Le ponatinib est un pan-inhibiteur puissant de la région BCR (break-point cluster region)-Abelson 1 (BCR-ABL) et il possède des éléments structurels, notamment une triple liaison carbone-carbone, qui lui confèrent une forte affinité de liaison à la fois à la protéine BCR-ABL native et aux formes mutantes de l'ABL-kinase. Le ponatinib inhibe l'activité de la tyrosine-kinase du gène ABL et du mutant ABL T315I aux concentrations inhibitrices CI_{50} de 0,4 et 2,0 nM, respectivement. Le ponatinib inhibe l'activité *in vitro* de kinases additionnelles aux concentrations CI_{50} entre 0,1 et 20 nM, y compris les membres des familles de récepteurs VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH et des familles de kinases SRC et KIT, RET, TIE2, et FLT3.

10.2 Pharmacodynamie

Sur des modèles cellulaires, le ponatinib a pu surmonter la résistance à l'imatinib, au dasatinib et au nilotinib médiée par les mutations du domaine kinase de la BCR-ABL. Dans les études de mutagenèse précliniques, il a été déterminé que 40 nM est la concentration de ponatinib qui suffit à inhiber de > 50 % la viabilité des cellules exprimant toutes les BCR-ABL mutantes testées (y compris T315I). Dans un modèle cellulaire accéléré de mutagenèse, aucune mutation de la BCR-ABL susceptible de conférer une résistance à 40 nM de ponatinib n'a été détectée.

Le ponatinib a entraîné une réduction de la tumeur et prolongé la survie de souris porteuses de tumeurs exprimant une BCR-ABL native ou à mutation T315I.

La relation entre l'intensité et l'innocuité de la dose indique qu'il existe une augmentation importante des effets indésirables de grade 3 ou supérieur (thrombose artérielle, insuffisance cardiaque, hypertension, thrombocytopenie, pancréatite, neutropénie, éruption cutanée, hausse de l'ALT, hausse de l'AST, hausse de la lipase, myélosuppression, arthralgie) dans l'intervalle de doses allant de 15 à 45 mg à raison d'une fois par jour.

Dans l'étude de phase 1, aux doses de 30 mg ou plus, les concentrations plasmatiques résiduelles de ponatinib à l'état d'équilibre étaient typiquement supérieures à 21 ng/ml (40 nM). Aux doses orales quotidiennes de 15 mg ou plus, 32 des 34 patients (94 %) ont affiché une réduction ≥ 50 % de l'activité de phosphorylation CRKL, un biomarqueur de l'inhibition de la BCR-ABL, au niveau des cellules mononucléées du sang périphérique.

Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel de prolongation de l'intervalle QT par ICLUSIG a été étudié chez 39 patients leucémiques qui ont reçu 30 mg, 45 mg ou 60 mg d'ICLUSIG par jour lors d'une étude non contrôlée, en ouvert. Les

données d'ECG en série en trois exemplaires ont été recueillies à la visite de référence et à 2 h, 4 h et 6 h post-dose à l'état d'équilibre (jour 29). L'intervalle QTcF a montré une diminution par rapport aux niveaux de référence dans toutes les cohortes posologiques. À la dose thérapeutique de 45 mg, le changement moyen maximal observé dans le QTcF par rapport aux niveaux de référence était de -7,5 ms à 6 h.

Aucun grand changement n'a été détecté au niveau de l'intervalle QTc moyen durant l'étude, par rapport à la valeur initiale (soit > 20 ms). Toutefois, une augmentation de l'intervalle QTc moyen < 10 ms ne peut pas être exclue en raison des limites de la conception de l'étude et de l'absence d'une étude approfondie sur l'intervalle QT.

Performance ventriculaire

L'effet d'ICLUSIG sur la FEVG a été évalué par échocardiographie auprès de 24 patients atteints de leucémie ayant reçu 45 mg d'ICLUSIG une fois par jour dans l'étude de phase 1, non contrôlée, en ouvert. Le changement moyen par rapport aux niveaux de référence et aux niveaux minimums de référence de la FEVG était de -9,9 % (IC à 90 % : -13,0 à -6,8). L'éjection minimum post-référence était < 50 % chez 5 (20,8 %) des sujets et < 40 % chez 2 (8,3 %) des sujets. La réduction de référence jusqu'à la fraction d'éjection minimum post-référence était ≥ 10 % chez 10 (41,7 %) des sujets, y compris 3 (12,5 %) des sujets affichant une réduction depuis la référence ≥ 20 %.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 10. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du ponatinib à l'état d'équilibre

Dose	C _{max} (ng/ml) ^a	T _{max} (h) ^b	t _½ (h) ^a	ASC _{0-t} (ng.hr/ml) ^a	CL/F (l/h) ^c	V/F (l) ^a
45 mg	73	6	22	1 253	34	1 101

a : moyenne géométrique; b : médiane; c : sur la base d'une analyse pharmacocinétique de la population

Absorption :

Les concentrations maximales du ponatinib sont observées approximativement 6 heures après une administration par voie orale. À l'intérieur de l'intervalle des doses cliniquement pertinentes évaluées chez les patients (i.e. 15 mg à 60 mg), le ponatinib a provoqué des augmentations de la C_{max} et de l'ASC proportionnelles à la dose administrée.

Les moyennes géométriques (CV %) de la C_{max} et des expositions ASC (0-t) atteintes avec 45 mg de ponatinib par jour étaient à l'équilibre respectivement de 73 ng/ml (61 %) et de 1253 ng.h/ml (58 %). La biodisponibilité absolue du ponatinib est inconnue.

Après un repas riche en matières grasses ou un repas pauvre en matières grasses chez 22 volontaires sains, les expositions plasmatiques au ponatinib (C_{max} et ASC) n'étaient pas différentes de celles obtenues à jeun. On peut prendre ICLUSIG avec ou sans nourriture.

Distribution :

In vitro, la liaison du ponatinib aux protéines plasmatiques est très importante (> 99 %). Le rapport sang/plasma du ponatinib est de 0,96. À la dose quotidienne de 45 mg, la moyenne géométrique (CV %) du volume apparent de distribution à l'équilibre est de 1101 l (94 %), ce qui suggère que le ponatinib est largement distribué dans l'espace extravasculaire. Les études *in vitro* ont suggéré que le ponatinib n'est pas un substrat, ou qu'il est un faible substrat pour la glycoprotéine (P-gp) et pour la

protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Le ponatinib n'est pas un substrat pour les polypeptides transporteurs d'anions organiques humains OATP1B1, OATP1B3 et le transporteur de cations organiques OCT-1.

Métabolisme :

Le ponatinib est métabolisé par des estérases et/ou amidases en un acide carboxylique inactif, et par le CYP3A4 en un métabolite N-desméthyle qui est 4 fois moins actif que le ponatinib. L'acide carboxylique et le métabolite N-desméthyle représentent respectivement 58 % et 2 % des taux de ponatinib en circulation.

Élimination :

Après des doses uniques ou répétées de 45 mg d'ICLUSIG, la demi-vie d'élimination terminale du ponatinib est de 22 heures. À la posologie d'un comprimé par jour, les expositions plasmatiques du ponatinib sont environ 1,5 fois plus importantes entre la première dose et l'état d'équilibre. Le ponatinib est principalement éliminé par voie fécale. Après une seule dose orale de ponatinib marqué au [¹⁴C], approximativement 87 % de la dose radioactive est retrouvée dans les selles et environ 5 % dans les urines. Le ponatinib sous forme inchangée représente respectivement 24 % et < 1 % de la dose administrée dans les selles et les urines, le reste de la dose étant composé des métabolites.

Linéarité/Non-linéarité :

Une analyse de pharmacocinétique menée sur les données de concentrations plasmatiques-délais auprès de 81 patients durant l'étude de phase 1 (AP24534-07-101) a démontré que la hausse des concentrations de ponatinib était approximativement proportionnelle à l'augmentation de la dose sur la gamme posologique de 15 mg à 60 mg.

Populations et états pathologiques particuliers

Aucune étude particulière n'a été menée dans le but d'évaluer les effets du sexe, de l'âge, de la race et du poids corporel sur la pharmacocinétique du ponatinib. Pour les patients atteints de LMC-PC et âgés de 65 ans et plus, une tendance d'efficacité réduite a été notée.

- **Insuffisance hépatique :**

Une dose unique de 30 mg de ponatinib a été administrée à des sujets présentant une insuffisance hépatique normale (N = 8) légère [Child-Pugh A (N = 6)], modérée [Child-Pugh B (N = 6)] et grave [Child-Pugh C (N = 4)]. Par rapport aux volontaires sains ayant une fonction hépatique normale, aucune différence majeure dans la pharmacocinétique du ponatinib n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Il y avait une incidence accrue d'effets indésirables chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale. La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients atteints d'insuffisance hépatique. La dose de départ recommandée est de 30 mg une fois par jour pour les patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, B ou C) (consulter [7.1.7 Insuffisance hépatique](#)).

- **Insuffisance rénale :**

L'excrétion rénale n'est pas une voie importante d'élimination du ponatinib. ICLUSIG n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 89 ml/min) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du ponatinib sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population. La prudence est recommandée lors de l'administration d'ICLUSIG à

des patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale (voir [7.1.8 Insuffisance rénale](#)).

Une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 89 ml/min) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du ponatinib d'après une analyse pharmacocinétique de population.

- **Pharmacogénomique :**

Les patients ayant des problèmes héréditaires rares, tels qu'une intolérance au galactose, une carence en lactase Lapp ou une malabsorption glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament (consulter [7.1.6 Intolérance au lactose](#) et [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés d'ICLUSIG doivent être entreposés à la température ambiante (15 à 30 °C).

Entreposer dans l'emballage d'origine.

ICLUSIG doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

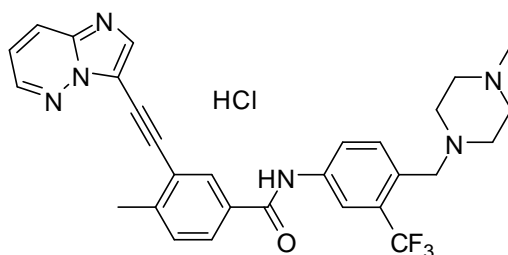
Nom propre : ponatinib HCl

Nom chimique : 3-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yléthynyl)-4-méthyl-N-{4-[(4-méthylpiperazin-1-yl)méthyle]-3-(trifluorométhyle)phényle}chlorhydrate benzamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O$ 569,02 g/mol (sel)

$C_{29}H_{27}F_3N_6O$ 532,56 g/mol (base libre)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Ponatinib HCl est une poudre de couleur blanc cassé à jaune avec un pKa de 2,77 et 7,8. La solubilité du ponatinib dans un tampon au pH 1,7, 2,7 et 7,5 est de 7790 mcg/ml, 3,44 mcg/ml et 0,16 mcg/ml, respectivement, indiquant une diminution de la solubilité avec l'augmentation du pH.

Norme pharmaceutique : Reconnue

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Leucémie myéloïde chronique (LMC) ou leucémie lymphoblastique aiguë à chromosome Philadelphie positif (LLA Ph+)

Tableau 11. Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques avec ICLUSIG

N° de l'étude	Devis de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen en années (intervalle)	Sexe, n (%) M/F
AP24534-10-201 (PACE)	Étude de phase 2 en mode ouvert, multicentrique à un seul groupe	Dose de départ de ponatinib : 45 mg par voie orale une fois par jour avec une modification posologique possible, y compris une réduction de la dose à 15 mg ou 30 mg une fois par jour.	n = 449 patients atteints de LMC (PC, PA, ou BP) ou de LLA Ph+, résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, ou ceux présentant une mutation T315I	59 (18 à 94) (médián)	238 (53 %)/ 211 (47 %)
AP24534-14-203 (OPTIC)	Étude de phase 2 en mode ouvert multicentrique	Cohorte A : 45 mg par voie orale, une fois par jour	n = 94	48,3 (18 à 81)	141 (50 %)/ 141 (50 %)
		Cohorte B : 30 mg par voie orale, une fois par jour	n = 94		
		Cohorte C : 15 mg par voie orale, une fois par jour	n = 94		
		Total = 282 patients atteints de LMC-PC résistants ou présentant une mutation T315I			

Patients atteints de LMC ou de LLA Ph+ précédemment traités (l'étude PACE)

L'innocuité et l'efficacité d'ICLUSIG (comprimés de ponatinib), chez les patients adultes présentant une LMC et LLA Ph+ et résistants ou intolérants au traitement ITK préalable, ont été évaluées chez 449 patients lors d'une étude à un groupe, en mode ouvert, internationale, multicentrique de phase 2 AP24534-10-201 (étude PACE). Tous les patients ont reçu une dose initiale de 45 mg d'ICLUSIG une fois par jour avec la possibilité d'ajustement posologique, de réduction de la dose et/ou d'interruption du traitement. Les patients étaient répartis en six cohortes, selon la phase de la maladie

(LMC-PC, LMC-PA ou LMC-PB/LLA Ph+), la résistance ou l'intolérance (R/I) au dasatinib ou au nilotinib, ou la présence de la mutation T315I. Dans le cas de la LMC-PC, la résistance était définie comme la non-obtention d'une réponse hématologique complète (dans les 3 mois), d'une réponse cytogénétique mineure (dans les 6 mois) ou d'une réponse cytogénétique majeure (dans les 12 mois) lors du traitement par le dasatinib ou le nilotinib.

Les patients atteints de LMC-PC en perte de réponse, ou ayant développé une mutation du domaine kinase en l'absence d'une réponse cytogénétique complète, ou dont la maladie a progressé vers une LMC-PA ou une LMC-PB, à tout moment durant le traitement par le dasatinib ou le nilotinib, ont aussi été considérés comme résistants. Dans le cas de la LMC-PA et de la LMC-PB/LLA Ph+, la résistance était définie comme la non-obtention d'une réponse hématologique majeure (LMC-PA dans les 3 mois, LMC-PB/LLA Ph+ dans le mois), la perte d'une réponse hématologique majeure (quel qu'en soit le moment) ou le développement d'une mutation du domaine kinase en l'absence d'une réponse hématologique majeure lors du traitement par le dasatinib ou le nilotinib.

L'intolérance était définie comme l'interruption de la prise du dasatinib ou du nilotinib en raison de toxicités, malgré une prise en charge optimale, et ce, en l'absence d'une réponse cytogénétique complète (CCyR) pour les patients souffrant de LMC-PC, ou d'une réponse hématologique majeure pour les patients atteints de LMC-PA, LMC-PB ou de LLA Ph+.

Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité, dans le cas de LMC-PC, était la réponse cytogénétique majeure (MCyR) dans les 12 mois, incluant les réponses cytogénétiques complètes (CCyR) et partielles (PCyR)¹. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient, dans le cas de la LMC-PC, la CHR et la MMR (réponse moléculaire majeure). Dans les cas de la LMC-PA et de la LMC-PB/LLA Ph+, le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la MaHR dans les 6 mois, définie par une CHR ou par l'absence de signes de leucémie (NEL). Dans les cas de la LMC-PA et de la LMC-PB/LLA Ph+, les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la MCyR et la MMR.

Pour tous les patients, les critères secondaires additionnels d'évaluation de l'efficacité incluaient : la MCyR confirmée, le délai d'obtention d'une réponse, la durée de la réponse, la survie sans progression de la maladie (SSP) et la survie globale (SG).

L'étude PACE de phase 2 incluait 449 patients, parmi lesquels 444 avaient satisfait aux critères requis pour l'analyse : 267 patients atteints de LMC-PC (cohorte R/I : n = 203, cohorte T315I : n = 64), 83 patients atteints de LMC-PA (cohorte R/I : n = 65, cohorte T315I : n = 18), 62 patients atteints de LMC-PB (cohorte R/I : n = 38, cohorte T315I : n = 24), et 32 patients atteints de LLA Ph+ (cohorte R/I : n = 10, cohorte T315I : n = 22). Une MCyR antérieure au minimum (MCyR, MMR ou réponse moléculaire complète [CMR]) au dasatinib ou au nilotinib n'a été obtenue que chez 26 % des patients atteints de LMC-PC et une MaHR antérieure au minimum (MaHR, MCyR, MMR ou CMR) n'a été obtenue que chez 21 % et 24 % des patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LLA Ph+, respectivement. Les caractéristiques démographiques de base sont décrites dans le [Tableau 12](#) ci-dessous.

¹ Dans l'étude PACE, un mois est défini comme 30,43 jours pour tous les calculs.

Tableau 12. Données démographiques et caractéristiques de la maladie pour l'étude PACE

Caractéristiques des patients à l'inclusion	Population totale pour l'innocuité N = 449
Âge	
Médian, années (intervalle)	59 (18 à 94)
Sexe, n (%)	
Homme	238 (53 %)
Race, n (%)	
Asiatique	59 (13 %)
Noir/afro-américain	25 (6 %)
Blanc	352 (78 %)
Autre	13 (3 %)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)	
Score ECOG = 0 ou 1	414 (92 %)
Antécédents pathologiques	
Délai médian écoulé entre le diagnostic et l'administration de la première dose, en années (intervalle)	6,09 (0,33 à 28,47)
Résistance à une thérapie ^a par ITK antérieure*, n (%)	374 (88 %)
Thérapie antérieure par ITK – nombre de schémas thérapeutiques, n (%)	
1	31 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	263 (59 %)
Mutation de BCR-ABL détectée à l'inclusion ^b , n (%)	
Aucune	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥ 2	54 (12 %)
^a Des 427 patients ayant rapporté avoir déjà été traités par un ITK avec dasatinib ou nilotinib.	
^b Parmi les patients avec une ou plusieurs mutations de BCR-ABL du domaine kinase détectées à l'inclusion, 37 mutations uniques ont été détectées.	

Résultats de l'étude pour les patients atteints de LMC-ou LLA ph+ précédemment traités (l'étude PACE)

Dans l'ensemble, 56 % des patients avaient exprimé une ou plusieurs mutations du domaine kinase de la BCR-ABL à l'inclusion, les plus fréquentes étant : T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) et E359V (4 %). Chez 67 % des patients atteints de LMC-PC de la cohorte R/I, aucune mutation n'avait été détectée lors de l'inclusion. La durée médiane de suivi pour tous les patients était de 37,3 mois (intervalle : 0,07 à 73,1 mois). Elle était de 56,8 mois pour les patients atteints de LMC-PC, de 32,3 mois pour les patients atteints de LMC-PA et de 6,0 mois pour les patients atteints de LMC-BP/LLA Ph+. La durée médiane du traitement par ICLUSIG était de 32,2 mois chez les patients atteints de LMC-PC, de 19,4 mois chez les patients atteints de LMC-PA, de 2,9 mois chez les patients atteints de LMC-BP et de 2,7 mois chez les patients atteints de LLA Ph+. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le [Tableau 13](#) et le [Tableau 14](#).

Tableau 13. Efficacité d'ICLUSIG chez les patients résistants ou intolérants atteints de LMC-PC de l'étude PACE (N = 449)

	Global (N = 267) ^a	Résistant ou intolérant	
		Cohorte R/I (N = 203)	Cohorte T315I (N = 64)
Réponse cytogénétique			
Majeure (MCyR) ^b % n/N IC à 95 % (%)	55 % (148/267) (49 à 62)	51 % (103/203) (44 à 58)	70 % (45/64) (58 à 81)
Complète (CCyR) % n/N IC à 95 % (%)	46 % (123/267) (40 à 52)	40 % (81/203) (33 à 47)	66 % (42/64) (53 à 77)
Réponse moléculaire majeure (RMM)^c % n/N IC à 95 % (%)	40 % (108/267) (35 à 47)	35 % (71/203) (28 à 42)	58 % (37/64) (45 à 70)
Les taux de MCyR ne sont pas confirmés (définis comme réponse non nécessairement confirmée à l'évaluation subséquente).			
^a Inclut 3 patients atteints de LMC-PC qui n'étaient pas assignés à une cohorte. Ces patients avaient des antécédents de mutation T315I non confirmés par dépistage des mutations au début de l'étude et n'avaient reçu aucun traitement antérieur avec le dasatinib ou le nilotinib.			
^b Le principal critère d'évaluation pour les cohortes de LMC-PC était la MCyR (non confirmée) à 12 mois, qui associe les réponses cytogénétiques complètes (aucune cellule Ph+ détectable) et partielles (1 à 35 % de cellules Ph+).			
^c Le critère d'évaluation secondaire pour les cohortes de LMC-PC était une MMR mesurée dans le sang périphérique. Défini comme un rapport ≤ 0,1 % des transcrits BCR-ABL/ABL sur l'échelle internationale (IS) (soit ≤ 0,1 % BCR-ABL ^{IS} ; les patients doivent avoir le transcrit b2a2/b3a2 [p210]), dans le sang périphérique, mesuré par PCR quantitative inverse (qRT PCR).			

Quatre-vingt-quatorze pour cent (IC 95 % : [91 % à 97 %]) des patients souffrant de LMC-PC ont atteint une CHR. Le délai médian estimé pour la CHR était de 13 jours.

Parmi les patients atteints de LMC-PC ayant déjà été traités avec un, deux, trois ou quatre ITK déjà sur le marché, 79 % (15/19), 68 % (66/97), 44 % (63/142), et 58 % (7/12) ont obtenu une MCyR pendant leur traitement par ICLUSIG, respectivement.

Parmi les patients atteints de LMC-PC chez qui aucune mutation n'avait été détectée à l'inclusion, 49 % (66/136) ont obtenu une MCyR. Chez les patients atteints de LMC-PC qui ont obtenu une MCyR confirmée (défini comme CCyR [pas de cellules Ph+] + PCyR [1 % à 35 % de cellules Ph+]), le délai médian d'obtention de la réponse était de 2,8 mois (intervalle : 1,6 à 11,3 mois) et chez ceux ayant obtenu une MMR, le délai médian d'obtention de la réponse était de 5,5 mois (intervalle : 1,8 à 55,5 mois).

Parmi les patients atteints de LMC-CP, 59,6 % (159/267), 53,9 % (144/267) et 40,4 % (108/267) ont obtenu respectivement une MCyR, une CCyR et une MMR à tout moment au cours de l'étude. La plupart des patients atteints de LMC-PC qui ont obtenu une MMR (40,4 %, 108/267) ont également obtenu une MR4 (30,3 %, 81/267) ou une MR4,5 (24,0 %, 64/267).

Les durées médianes de MCyR et de MMR n'avaient pas encore été atteintes à la date de tombée des données. Parmi les patients atteints de LMC-PC qui ont obtenu une MCyR et une RMM, on estime que 82,4 % (IC à 95 % : [74,1 % à 88,2 %]) et 61,0 % (IC à 95 % : [50,6 % à 69,8 %]), respectivement, maintiennent leur réponse après 5 ans.

Avec un suivi médian de 56,8 mois, 3,4 % (9/267) des patients atteints de LMC-PC ont connu une transformation de leur maladie en LMC-PA ou LMC-BP.

Basé sur les estimations de Kaplan-Meier, les patients atteints de LMC-PC qui ont obtenu une réponse MCyR ou MMR certaine au cours de la première année de traitement ont présenté une amélioration statistiquement significative de la SSP et de la SG par rapport aux patients qui n'ont pas atteint les jalons du traitement.

Tableau 14. Efficacité d'ICLUSIG chez les patients résistants ou intolérants atteints de LMC-PA, LMC-PB ou LLA Ph+ de l'étude PACE

	LMC-PA		LMC-PB		LLA Ph+	
	Cohorte R/I (N = 65)	Cohorte T315I (N = 18 ^a)	Cohorte R/I (N = 38)	Cohorte T315I (N = 24)	Cohorte R/I (N = 10)	Cohorte T315I (N = 22)
Taux de réponse hématologique						
Majeure (MaHR)^b						
%	57 %	56 %	32 %	29 %	50 %	36 %
n/N	(37/65)	(10/18)	(12/38)	(7/24)	(5/10)	(8/22)
IC à 95 % (%)	(44 à 69)	(31 à 79)	(18 à 49)	(13 à 51)	(19 à 81)	(17 à 59)
Complète (CHR)^c						
%	49 %	56 %	24 %	17 %	40 %	32 %
n/N	(32/65)	(10/18)	(9/38)	(4/24)	(4/10)	(7/22)
IC à 95 % (%)	(37 à 62)	(31 à 79)	(11 à 40)	(5 à 37)	(12 à 74)	(14 à 55)
Réponse cytogénétique majeure (MCyR)^d						
%	34 %	56 %	18 %	29 %	60 %	41 %
n/N	(22/65)	(10/18)	(7/38)	(7/24)	(6/10)	(9/22)
IC à 95 % (%)	(23 à 47)	(31 à 79)	(8 à 34)	(13 à 51)	(26 à 88)	(21 à 64)
^a Inclut 2 patients atteints de LMC-PA qui n'étaient pas assignés à une cohorte. Ces patients avaient des antécédents de mutation T315I non confirmés par dépistage des mutations au début de l'étude et n'avaient reçu aucun traitement antérieur avec le dasatinib ou le nilotinib. ^b Le principal critère d'évaluation pour les cohortes LMC-PA et LMC-PB/LLA Ph+ était la MaHR, qui associe les réponses hématologiques complètes, sans signe de leucémie.						

^c CHR (confirmée) : GB \leq LSN fournie par le laboratoire d'analyses, PNN \geq 1000/mm³, nombre de plaquettes sanguines \geq 100 000/mm³, absence de cellules blastiques ou de promyélocytes dans le sang périphérique, cellules blastiques dans la moelle osseuse \leq 5 %, présence < 5 % de myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique, basophiles < 5 % dans le sang périphérique, aucune atteinte extramédullaire (y compris absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie).

^d La MCyR associe les réponses cytogénétiques complètes (aucune cellule Ph+ détectable) et partielles (1 à 35 % de cellules Ph+).

Le délai médian d'obtention de la MaHR chez les patients atteints de LMC-PA, de LMC- et de LLA Ph+ était de 0,7 mois (intervalle : 0,4 à 5,8 mois), 1,0 mois (intervalle : 0,4 à 3,7 mois) et 0,7 mois (intervalle : 0,4 à 5,5 mois), respectivement.

Le délai médian d'obtention de la MaHR chez les patients atteints de LMC-PA, de LMC-PB et de LLA Ph+ était estimé à 12,9 mois (intervalle : 1,2 à 68,4), 6,0 mois (intervalle : 1,8 à 59,6 mois et plus) et 3,2 mois (intervalle : 1,8 à 12,8 mois et plus), respectivement. Chez les patients présentant une LMC-PA, la possibilité que se poursuive la MaHR était estimée à 51 % (IC à 95 % : [36 % à 65 %]) et 29 % (IC à 95 % : [17 % à 43 %]) à 12 mois et à 24 mois, respectivement. Chez les patients présentant une LMC-PB/LLA Ph+, la possibilité que se poursuive la MaHR était estimée à 28 % (IC à 95 % : [14 % à 44 %]) et 16 % (IC à 95 % : [6 % à 30 %]) à 12 mois et à 24 mois, respectivement.

Patients atteints de LMC-PC précédemment traités (étude OPTIC)

L'innocuité et l'efficacité d'ICLUSIG ont été évaluées dans un essai d'optimisation de dose de phase 2, avec répartition aléatoire, en mode ouvert, chez des patients adultes atteints de LMC-PC dont la maladie était considérée comme résistante à au moins 2 ITK antérieurs ou qui avaient la mutation T315I (étude OPTIC). La résistance dans LMC-PC avec ITK antérieur était définie comme l'échec à obtenir soit une CHR (à 3 mois), une réponse cytogénétique mineure (à 6 mois), une MCyR (à 12 mois) ou le développement d'une mutation de BCR-ABL1 du domaine kinase ou nouvelle évolution clonale. Les patients devaient avoir un taux > 1 % de BCR-ABL1^{IS} (mesuré par amplification en chaîne par polymérase en temps réel) à l'entrée dans l'essai. Les patients ont reçu 1 des 3 doses de départ une fois par jour : 45 mg, 30 mg ou 15 mg. Les patients qui ont reçu une dose de départ de 45 mg ou de 30 mg ont eu une réduction de dose à 15 mg une fois par jour après avoir atteint un taux \leq 1 % BCR-ABL1^{IS}.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était une réponse moléculaire basée sur l'obtention d'un taux de BCR-ABL1^{IS} \leq 1 % à 12 mois (défini comme un rapport \leq 1 % des transcrits BCR-ABL/ABL sur l'échelle internationale (IS)². Tous les patients ont répondu à ce critère temporel de 12 mois (critère principal) à la date de tombée des données.

Les critères d'évaluation secondaires d'efficacité incluaient la RCyC à 12 mois, la MMR à 12 et 24 mois, la CHR à 3 mois, le délai de réponse, la durée de la réponse, le maintien de la réponse, la SSP et la SG. Une évaluation supplémentaire incluait les taux de réponse moléculaire à chaque visite de patient à des intervalles de 3 mois pendant 36 mois sur la base de l'obtention d'un taux \leq 1 % BCR-ABL1^{IS}.

Les caractéristiques démographiques de base sont décrites dans le [Tableau 15](#) pour les patients ayant reçu une dose de départ de 45 mg.

² Dans l'étude OPTIC, un mois est défini comme 28 jours (cycle de traitement pour ICLUSIG) pour tous les calculs.

Tableau 15. Données démographiques et caractéristiques de la maladie des patients dans l'étude OPTIC (cohorte de 45 mg)

Caractéristiques de la maladie des patients à l'inclusion	ICLUSIG 45 mg → 15 mg (N = 94)
Âge	
Médian, années (intervalle)	46 (19 à 81)
Sexe, n (%)	
Homme	50 (53 %)
Race, n (%)	
Blanc	73 (78 %)
Asiatique	16 (17 %)
Autre/inconnue	4 (4 %)
Noir ou afro-américain	1 (1 %)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)	
Score ECOG = 0 ou 1	93 (99 %)
Antécédents pathologiques	
Délai écoulé entre le diagnostic et l'administration de la première dose, en années (intervalle)	5.5 (1 à 21)
Résistance à un traitement antérieur avec inhibiteurs de kinase, n (%)	92 (98 %)
Présence d'une ou plusieurs mutations de BCR-ABL du domaine kinase, n (%)	41 (44 %)
Nombre d' inhibiteurs de kinase, n (%)	
1	1 (1 %)
2	43 (46 %)
≥3	50 (53 %)
mutation T315I à l'inclusion	25 (27 %)
Comorbidités	
Hypertension	29 (31 %)
Diabète	5 (5 %)
Hypercholestérolémie	3 (3 %)
Antécédents de la maladie cardiaque ischémique	3 (3 %)

Résultats de l'étude chez les patients atteints de LMC-PC précédemment traités (étude OPTIC)

La durée médiane de suivi pour la cohorte de 45 mg (N = 94) était de 31,1 mois (IC à 95 % : 24,1 à 36,0). Au total, 282 patients ont reçu ICLUSIG : 94 patients ont reçu une dose de départ de 45 mg, 94 ont reçu une dose de départ de 30 mg et 94 ont reçu une dose de départ de 15 mg.

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le [Tableau 16](#). Le critère d'évaluation principal a été atteint chez les patients ayant reçu une dose de départ de 45 mg. Dans l'ensemble, 44 % des patients présentaient une ou plusieurs mutations du domaine kinase de la BCR-ABL à l'inclusion dans l'étude, la plus fréquente étant la T315I (27 %). L'analyse de sous-groupes basée sur le statut mutationnel T315I à l'inclusion a montré des taux semblables ≤1 % de BCR-ABL¹⁵ à 12 mois chez les patients avec et sans T315I. Aucune mutation n'a été détectée à l'inclusion dans l'étude pour 54 % des patients ayant reçu la dose de départ de 45 mg.

Tableau 16. Résultats de l'efficacité chez les patients atteints de LMC-PC ayant reçu une dose de départ de 45 mg d'ICLUSIG dans l'étude OPTIC

	ICLUSIG 45 mg → 15 mg (N = 93)^a
Réponse moléculaire à 12 mois^b	
Globale - taux ≤ 1 % BCR-ABL ^{IS} % (n/N) (IC 98,3 %) ^c	44 % (41/93) (32 %, 57 %)
Patients avec mutation T315I % (n/N) (IC 95 %)	44 % (11/25) (24 %, 65 %)
Patients sans mutation T315I % (n/N) (IC 95 %)	44 % (29/66) ^d (32 %, 57 %)
Réponse cytogénétique dans les 12 mois	
Majeure (MCyR) ^e % (n/N) (IC 95 %)	48 % (44/91) ^f (38 %, 59 %)
Patients avec mutation T315I % (n/N) (IC 95 %)	52 % (13/25) (31 %, 72 %)
Patients sans mutation T315I % (n/N) (IC 95 %)	46 % (30/65) ^g (34 %, 59 %)
^a Population ITT (n = 93) définie comme les patients qui avaient des transcrits b2a2/b3a2 BCR ABL1. ^b Le critère d'évaluation principal était un taux de BCR-ABL ^{IS} ≤ 1 % à 12 mois. Défini comme un rapport ≤ 1 % des transcrits BCR ABL sur ABL sur l'échelle internationale (IS) (c'est-à-dire ≤ 1 % BCR-ABL ^{IS} ; les patients doivent avoir le transcrit b2a2/b3a2 (p210)) dans le sang périphérique mesuré par analyse quantitative inverse d'amplification en chaîne par polymérase de la transcriptase (qRT PCR). ^c L'IC à 98,3 % est calculé à l'aide de la méthode binomiale exacte (Clopper-Pearson). ^d Sur les 93 patients, deux patients n'ont pas eu d'évaluation initiale des mutations et ont été exclus de la réponse par analyse des mutations. ^e Le critère d'évaluation secondaire était la MCyR à 12 mois qui inclut les réponses cytogénétiques complètes (aucune cellule Ph+ détectable) et partielles (1 % à 35 % de cellules Ph+ dans au moins 20 métaphases). ^f L'analyse est basée sur la population cytogénétique en ITT (N = 91) définie comme les patients ayant eu une évaluation cytogénétique au départ avec au moins 20 métaphases examinées. Un patient qui avait une réponse cytogénétique complète au départ a été exclu de l'analyse. ^g Sur les 91 patients, un patient n'a pas eu d'évaluation de mutation de base et a été exclu de la réponse par analyse de mutation.	

À 12 mois, 34 % (31/91) et 17 % (16/93) des patients atteints de LMC-PC ayant reçu une dose de départ de 45 mg ont obtenu une CCyR et une MMR respectivement. À 24 mois, 24 % (18/75) des patients ont atteint la MMR. La durée médiane de la MMR n'avait pas encore été atteinte. Quarante-vingt-sept pour cent (IC à 95 % : [79 à 93 %]) des patients ont atteint ou maintenu une CHR à 3 mois.

Une réponse d'un taux ≤ 1 % de BCR-ABL^{IS} a été obtenue dès 2,9 mois. Chez les patients atteints de LMC-PC ayant reçu une dose de départ de 45 mg, le délai médian de réponse était de 6 (IC à 95 % : 3,1 à 6,0) mois. La durée médiane du traitement par ICLUSIG chez les patients ayant reçu une dose de départ de 45 mg était de 21 mois. Sur les 45 patients qui ont eu une réduction de dose après avoir

atteint un taux $\leq 1\%$ de BCR-ABL1¹⁵, 28 patients (62 %) ont maintenu leur réponse à la dose réduite pendant au moins 90 jours. Sur les 28 patients, 18 patients (64 %) ont maintenu la réponse pendant au moins un an. La durée médiane de réponse (MR2) n'avait pas été atteinte à la date de tombée des données.

Les résultats à long terme (SSP et SG) étaient favorables. D'après les estimations de Kaplan-Meier, les taux de SSP étaient de 92 % à 12 mois et de 80 % à 24 mois. Les taux de SG étaient de 98 % à 12 mois et de 92 % à 24 mois.

Les taux d'efficacité de réponse (taux $\leq 1\%$ BCR-ABL1¹⁵) analysés par les visites des patients à des moments prédéfinis étaient de 22 % (3 mois), 41 % (6 mois), 47 % (9 mois), 52 % (12 mois), 56 % (18 mois), 56 % (24 mois), 56 % (30 mois) et 56 % (36 mois).

Les taux de réponse moléculaire (mesurés par l'obtention d'un taux $\leq 1\%$ de BCR-ABL1¹⁵) à 12 mois étaient plus faibles chez les patients qui avaient reçu un traitement avec un nombre ≤ 2 ITK antérieurs par rapport aux patients qui avaient reçu 3 ITK antérieurs (40 % contre 48 %, respectivement).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité d'une dose unique

Chez les souris, des doses uniques de 50 et 150 mg/kg de ponatinib ont été asymptomatiques. À 450 mg/kg, on a observé un pelage rêche, une diminution réversible du gain de poids corporel et une diminution de la consommation alimentaire. La dose sans effet nocif observé (DSENO) du ponatinib était de 150 mg/kg lorsqu'il était administré en dose orale unique à des souris.

Les rats ayant reçu des doses orales uniques de 10 mg/kg de ponatinib étaient asymptomatiques, à l'exception d'un amincissement du pelage chez un animal/sexe. Des diminutions transitoires des réticulocytes, de l'albumine et du rapport A : G ont été notées. Aux doses de 30 et 100 mg/kg, la moribondité et la mortalité chez un grand nombre de ces animaux semblaient être associées à une immunosuppression médiée par le ponatinib (due à une déplétion lymphoïde). La septicémie bactérienne était une séquelle de l'immunosuppression, et de nombreuses altérations systémiques des tissus ont été jugées secondaires à la septicémie/à l'hypoperfusion/au choc. En outre, une nécrose unicellulaire impliquant le pancréas exocrine et les cellules épithéliales de la crypte intestinale a été observée à la dose de 100 mg/kg. Des signes cliniques ont également été observés dans les groupes ayant reçu 30 et 100 mg/kg. La DSENO du ponatinib était de 10 mg/kg lorsqu'il était administré en dose orale unique à des rats.

Les doses de ponatinib de 5, 15 et 45 mg/kg administrées à des singes Cynomolgus ont été bien tolérées; les seules observations cliniques notables ont été une peau sèche et squameuse et un érythème cutané léger à modéré à 15 et 45 mg/kg. Une légère perte de poids corporel réversible et une diminution de la consommation alimentaire ont été observées aux doses de 15 et 45 mg/kg pendant la première semaine suivant l'administration. Aucune modification liée au ponatinib n'a été observée dans les paramètres d'hématologie, de chimie clinique, de coagulation ou d'analyse d'urine. Des souffles cardiaques systoliques ont été observés chez certains animaux traités par des doses de 5 et 45 mg/kg. Des souffles cardiaques ont également été observés chez certains animaux vers la fin

d'une étude de toxicité à doses répétées de ponatinib pendant 28 jours chez le singe *Cynomolgus*, mais ils se sont avérés réversibles. Dans les deux études, aucun corrélat macroscopique ou microscopique n'a été noté.

Toxicité à doses répétées

Des études pivots de toxicité à doses répétées ont été menées chez les rats et les singes *Cynomolgus*. Au cours de l'étude de 28 jours chez les rats, on a administré aux animaux des doses de 0, 1,5, 3 et 6 mg/kg de ponatinib, et au cours de l'étude de 6 mois chez les rats, on leur a administré des doses de 0, 0,25, 0,75 et 2 mg/kg. Dans l'étude de 28 jours chez le rat, il y a eu des augmentations transitoires des taux moyens d'ALT et d'AST, cependant, il y avait des corrélats microscopiques. On a observé une peau sèche et squameuse chez les rats après l'administration de doses répétées.

Chez les singes, les doses de ponatinib administrées étaient de 0, 1, 2,5 et 5 mg/kg lors de l'étude de 28 jours, et de 0, 0,25, 0,75 et 2 mg/kg lors de l'étude de 6 mois. Lors de l'étude de 28 jours chez les singes, on a identifié le pancréas comme un organe cible pour la toxicité. Des changements cutanés sous la forme de croûtes, d'hyperkératose ou d'érythème ont été observés durant les études de toxicité réalisées chez le singe *Cynomolgus*. Des souffles cardiaques ont été observés chez des animaux individuels dans l'étude de toxicité à doses répétées de 28 jours. Dans l'étude de 6 mois, il y a eu des augmentations réversibles des taux d'ALT/AST chez des animaux individuels sans corrélats microscopiques.

De plus, les effets indésirables non observés lors des études cliniques, mais observés chez les animaux à des taux d'exposition similaires aux taux d'exposition clinique et avec une pertinence potentielle pour l'usage clinique, sont décrits ci-dessous. On a observé une déplétion des organes lymphoïdes lors d'études de toxicité à doses répétées chez les rats et les singes *Cynomolgus*. Les effets se sont avérés réversibles ou partiellement réversibles après l'arrêt du traitement. Des modifications osseuses liées au ponatinib ont été observées dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et caractérisées par une hyperplasie réversible du cartilage épiphysaire après 28 jours d'administration et une réduction irréversible des chondrocytes physiques après 6 mois d'administration.

Chez les rats, des changements inflammatoires accompagnés de hausses des taux de neutrophiles, de monocytes, d'éosinophiles et de fibrinogènes ont été notés dans les glandes préputiales et clitorales après une administration chronique. Lors d'une étude de toxicité à doses répétées de quatre semaines chez les singes *Cynomolgus*, on a observé une atrophie folliculaire de la glande thyroïde principalement accompagnée d'une baisse des taux de T3 et une tendance vers une augmentation de la concentration de TSH et de T4. Des réductions réversibles des taux de T3 sans corrélats microscopiques ont été observées chez les rats.

Le ponatinib à des doses de 3, 10 et 30 mg/kg a produit des augmentations d'excrétion d'urine et d'électrolytes et a causé une diminution de la vidange gastrique lors d'études d'innocuité pharmacologique chez les rats.

Cancérogénicité :

Dans une étude de deux ans sur la carcinogenèse, les rats mâles ont reçu le ponatinib par voie orale aux doses de 0,05, 0,1 et 0,2 mg/kg/jour et les femelles ont reçu le ponatinib par voie orale aux doses de 0,2 et 0,4 et 0,8 mg/kg/jour. Une incidence accrue significative sur le plan statistique du carcinome malpighien de la glande clitorale a été observée à la dose de 0,8 mg/kg/jour qui a entraîné des niveaux d'exposition plasmatiques généralement inférieurs ou équivalents à l'exposition humaine dans une gamme de doses de 15 à 45 mg par jour. Une incidence accrue d'hyperplasie du stroma et des cordons sexuels et de tumeurs bénignes mixtes du stroma et des cordons sexuels de l'ovaire a été signalée chez

les femelles ayant reçu les doses de 0,4 et 0,8 mg/kg/jour. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Génotoxicité :

Le ponatinib n'avait pas de pouvoir mutagène lors des tests d'Ames sur la mutation génétique bactérienne, n'était pas clastogène au test d'aberrations chromosomiques avec les lymphocytes humains et n'était pas clastogène lors d'un test *in vivo* sur les micronoyaux de la souris avec des doses par voie orale allant jusqu'à 2 000 mg/kg.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Le ponatinib peut nuire à la fécondité chez la femme. Au cours d'une étude évaluant l'effet de doses de ponatinib de 0,25, de 0,75 et de 1,5 mg/kg/jour sur la fécondité de rats, aucun effet sur les paramètres de fécondité des mâles n'a été observé, mais les paramètres de fécondité des femelles ont été réduits. La létalité embryofœtale avant et après l'implantation a augmenté dans le groupe de femelles ayant reçu 1,50 mg/kg/jour. La concentration maximale sans effet nocif observé (CSENO) chez le rat mâle était de 0,25 mg/kg/jour, selon la réduction du poids corporel et du gain corporel observée à une dose $\geq 0,75$ mg/kg/jour. La CSENO relative à la capacité de reproduction et à la fécondité était de 1,50 mg/kg/jour chez les mâles et de 0,75 mg/kg/jour chez les femelles.

On a administré le ponatinib par voie orale à des rates gravides à raison de 0,3, 1 et 3 mg/kg/jour, du 7^e au 17^e jour de la gestation. À des doses entraînant une toxicité maternelle, on a observé une embryotoxicité sous forme de perte de fœtus après l'implantation, de réduction du poids corporel fœtal et de multiples altérations des tissus mous et squelettiques. On a également observé de multiples altérations fœtales des tissus mous et squelettiques à des doses n'entraînant pas une toxicité maternelle. On a considéré la CSENO maternelle comme étant de 1 mg/kg/jour, et la CSENO développementale, de 0,3 mg/kg/jour.

Chez les jeunes rats, une administration par voie orale quotidienne de 3 mg/kg/jour de ponatinib commençant au jour 15 postpartum a occasionné une mortalité liée aux effets inflammatoires dans les 6 à 7 jours après le début du traitement. Des doses plus faibles (0,75 et 1,5 mg/kg/jour) ont causé des réductions indésirables du gain pondéral, mais aucun autre effet indésirable sur les paramètres de développement des jeunes rats (ouverture vaginale, séparation du prépuce ou mesures de la masse osseuse).

Des résultats microscopiques associés au ponatinib dans les ovaires (atrésie folliculaire accrue), l'utérus (atrophie de l'endomètre) et les testicules (dégénérescence minimale des cellules germinales) chez les singes *Cynomolgus* traités avec 5 mg/kg de ponatinib ont été notés dans l'étude de toxicité à doses répétées de 28 jours à des expositions d'environ 3,3 fois l'ASC chez les patients recevant la dose recommandée de 45 mg/jour.

Autres études de toxicité

Durant une étude chez le rat, on a observé un œdème cornéen diffus avec infiltration de neutrophiles et des changements hyperplasiques dans l'épithélium cristallinien, ce qui suggère qu'une légère réaction phototoxique s'est produite chez les animaux ayant été traités avec 5 et 10 mg/kg de ponatinib.

Le ponatinib a inhibé l'agrégation des plaquettes humaines *in vitro* seulement à des concentrations 100 fois plus élevées que les concentrations maximales (C_{max}) plasmatiques estimées chez les patients à la dose thérapeutique recommandée. On n'a observé aucune inhibition de l'agrégation plaquettaire à des concentrations 10 fois plus élevées que les concentrations C_{max} thérapeutiques.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ICLUSIG**[®]

Comprimés de ponatinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ICLUSIG** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ICLUSIG**.

Mises en garde et précautions importantes

Seul un médecin peut prescrire ICLUSIG :

- s'il est certifié au **Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG**
- s'il diagnostique et traite la leucémie
- s'il possède de l'expérience dans l'emploi des médicaments anticancéreux

Les effets secondaires graves avec ICLUSIG comprennent les suivants :

- Les événements occlusifs artériels. Ces événements se produisent lorsque les artères sont rétrécies ou bloquées. Ils peuvent occasionner des effets secondaires graves et pouvant parfois conduire à une amputation ou la mort.
- Caillots sanguins dans les veines (thrombose veineuse profonde), surtout celles des jambes, qui peuvent se rendre jusqu'aux vaisseaux sanguins des poumons (embolie pulmonaire) et causer la mort.
- Problèmes cardiaques pouvant occasionner la mort.
- Saignement pouvant occasionner la mort.
- Troubles hépatiques pouvant occasionner la mort.
- Myélosuppression, qui est une baisse de production des globules sanguins.
- Pancréatite, qui est une inflammation du pancréas.

Pourquoi ICLUSIG est-il utilisé?

ICLUSIG est utilisé pour traiter les adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) ou de leucémie aiguë lymphoblastique positive pour le chromosome Philadelphie (LLA Ph+). Ces patients auront une leucémie qui ne bénéficie plus d'un traitement avec d'autres médicaments.

Ce médicament est disponible dans le cadre du **Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG**. Vous trouverez plus de détails sur le Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG à la fin de ce document d'information sur les médicaments pour les patients.

Comment ICLUSIG agit-il?

ICLUSIG appartient à une classe de médicaments anticancéreux appelés inhibiteurs de la tyrosine-kinase. Chez les patients atteints de LMC et de LLA Ph+, l'organisme produit des globules blancs anormaux. ICLUSIG bloque un signal et interrompt ainsi la production de ces cellules anormales.

Quels sont les ingrédients dans ICLUSIG?

Ingrédients médicinaux : Ponatinib)

Ingrédients non médicinaux : Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, silice sublimée, stéarate de magnésium, talc

ICLUSIG est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés, 15 mg et 45 mg ponatinib (sous forme de chlorhydrate de ponatinib)

Ne prenez pas ICLUSIG si :

- vous êtes allergique au ponatinib ou à tout autre composant contenus dans ce médicament ou à une partie du récipient
- votre médecin croit que vous présentez des risques de maladie cardiaque
- votre pression artérielle est élevée et n'est pas contrôlée par un médicament
- vous êtes déshydraté, vous avez des vomissements ou une diarrhée graves ou vous transpirez beaucoup. Cela a encore plus de poids quand vous avez des taux sanguins élevés d'acide urique.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ICLUSIG afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous avez :

- une affection hépatique ou pancréatique, le diabète ou une fonction rénale réduite
- des antécédents d'abus d'alcool
- eu précédemment une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral, ou une intervention chirurgicale pour rétablir l'irrigation sanguine après une obstruction
- eu précédemment ou vous envisagez avoir une intervention chirurgicale
- des antécédents de problèmes de saignements
- des antécédents de caillots sanguins dans vos vaisseaux sanguins ou des problèmes cardiaques, y compris une insuffisance cardiaque, angine ou des battements irréguliers du cœur
- une pression artérielle élevée
- des antécédents d'hypercholestérolémie ou de graisses dans votre sang (appelée hypertriglycémie)
- des antécédents de rétrécissement des vaisseaux sanguins affectant un ou les deux reins
- une intolérance au sucre du lait ou si vous souffrez d'une des rares maladies héréditaires suivantes :
 - Intolérance au galactose
 - Déficience en lactase Lapp
 - Malabsorption du glucose-galactose

Cela est dû au fait que le lactose est un ingrédient non médicamenteux d'ICLUSIG

- déjà été infecté par le virus de l'hépatite B (une infection virale du foie) ou si vous pensez pouvoir être infecté par le virus de l'hépatite B en ce moment. Le virus de l'hépatite B pourrait être réactivé en cours de traitement par ICLUSIG, ce qui pourrait être mortel dans certains cas. Votre médecin vérifiera la présence de signes d'une infection par le virus de l'hépatite B avant et pendant le traitement par ICLUSIG.
- plus de 65 ans, car vous êtes plus susceptible de présenter des effets secondaires.

Autres mises en garde à connaître :

- **Des troubles oculaires** peuvent se produire pendant la prise d'ICLUSIG. Veuillez informer votre médecin sans attendre si vous ressentez l'un ou l'autre des troubles visuels suivants pendant le traitement : vision floue, sécheresse oculaire, douleur oculaire ou tout autre problème oculaire. Vous devrez peut-être passer des examens chez un spécialiste des yeux (ophtalmologue).

Conduite d'un véhicule et opération de machinerie :

Attendez de savoir comment vous réagissez à ICLUSIG avant d'effectuer une tâche qui peut demander de la vigilance. Un trouble visuel, des étourdissements, des changements d'état mental et de la confusion peuvent survenir.

Grossesse et allaitement

Patientes :

Si vous :

- êtes enceinte, planifiez de devenir enceinte ou pensez être enceinte, il existe des risques spécifiques dont vous devez discuter avec votre professionnel de santé.
- Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez ICLUSIG. Il peut nuire à votre bébé à naître.
- Utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement avec ICLUSIG. On ne sait pas si ICLUSIG affecte le fonctionnement des pilules contraceptives. Elles peuvent ne pas fonctionner aussi bien pour empêcher la grossesse lorsqu'elles sont prises en même temps qu'ICLUSIG. Utilisez une méthode de contraception différente ou supplémentaire pendant votre traitement par ICLUSIG.
- On ignore si ICLUSIG est excrété dans le lait maternel. Arrêtez l'allaitement pendant votre traitement.

Patients de sexe masculin :

- Vous ne devez pas concevoir d'enfant pendant votre traitement avec ICLUSIG.
- Utilisez une méthode de contraception efficace pendant votre traitement.

Fertilité (capacité à concevoir un enfant) : ICLUSIG peut diminuer les chances de devenir enceinte. Cela n'a pas été testé sur les humains.

Tests et contrôles : Avant de commencer à prendre ICLUSIG, votre professionnel de la santé effectuera des tests sanguins et d'autres évaluations pour vérifier vos yeux, votre cœur et votre tension artérielle. Il vous fera également passer un test de dépistage du virus de l'hépatite B. Si le résultat de votre test est positif pour le virus de l'hépatite B, vous devrez peut-être consulter un spécialiste du foie avant de commencer à prendre ICLUSIG.

Pendant votre traitement, des prélèvements sanguins seront effectués toutes les 2 semaines au cours des premiers mois du traitement, ou selon les indications de votre médecin. Par la suite, les prélèvements sanguins seront effectués environ une fois par mois ou selon les indications de votre médecin. Ces analyses sanguines permettront à votre professionnel de la santé de savoir de quelle manière votre traitement affecte votre sang, votre foie et votre pancréas. Votre professionnel de la santé surveillera également votre tension artérielle et vous examinera pour détecter tout signe d'enflure, de caillots sanguins, de problèmes cardiaques ou oculaires.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ICLUSIG :

- des médicaments pour traiter les infections fongiques, virales (y compris l'infection par le VIH) ou bactériennes tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, le nelfinavir, le ritonavir, la clarithromycine
- un produit à base de plantes utilisé pour traiter la dépression, le millepertuis
- un médicament pour traiter l'épilepsie, les phases euphoriques/dépressives et certains états douloureux appelé carbamazépine
- des médicaments pour traiter les crises épileptiques tels que le phénobarbital, la phénytoïne
- les médicaments pour traiter la tuberculose ou certaines autres infections tels que la rifabutine, la rifampicine
- un médicament pour traiter la faiblesse cardiaque appelé digoxine
- un médicament pour prévenir les caillots sanguins appelé dabigatran
- un médicament pour traiter la goutte appelé colchicine
- les médicaments pour abaisser le taux de cholestérol élevé tels que la pravastatine et la rosuvastatine
- un médicament pour traiter les inflammations articulaires sévères (arthrite rhumatoïde), le cancer et les maladies de la peau comme le psoriasis, appelé méthotrexate
- un médicament pour traiter les inflammations intestinales et rhumatismales graves appelé sulfasalazine

Évitez de manger ou de boire des produits ou des jus qui contiennent du pamplemousse, de la carambole, de la grenade, des oranges de Séville ou autres fruits similaires. Ils peuvent interagir avec ICLUSIG.

Comment prendre ICLUSIG :

Prenez ICLUSIG :

- exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Demandez à votre médecin, infirmière ou pharmacien si vous n'êtes pas sûr.
- une fois par jour, avec ou sans nourriture.
- Avalez le(s) comprimé(s) entier(s), avec un verre d'eau.
- NE PAS écraser ni dissoudre le(s) comprimé(s).

Il s'agit d'un traitement à long terme. Prenez ICLUSIG de façon quotidienne pour toute la durée prescrite. Ne modifiez pas la dose, à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise de le faire.

Dose initiale habituelle : 45 mg une fois par jour. Votre dose initiale pourrait être plus faible si vous avez des problèmes de foie.

Pour préparer cette dose, vous pouvez prendre soit un comprimé de 45 mg, soit trois comprimés de 15 mg.

Votre médecin peut réduire votre dose ou vous dire d'arrêter de prendre ce médicament si vous ressentez certains effets secondaires. Votre médecin peut aussi modifier votre dose en fonction de votre réponse au traitement. D'autres doses possibles sont :

30 mg par jour : pour obtenir cette dose, prenez deux comprimés de 15 mg

15 mg par jour : pour obtenir cette dose, prenez un comprimé de 15 mg

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ICLUSIG, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Ne prenez pas deux doses en même temps ou une dose supplémentaire pour rattraper une dose que vous avez oublié de prendre. Prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ICLUSIG?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ICLUSIG. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- mal de tête, étourdissements ou vertige, bourdonnement d'oreilles, état de confusion
- inflammation des follicules pileux, chute des cheveux
- une peau qui est rouge, anormalement foncée, sèche, qui démange, squameuse, boursouflée, qui présente une éruption cutanée
- fatigue, insomnie, manque d'énergie, faiblesse, sensation générale de malaise, soit émotionnellement, soit physiquement ou une combinaison des deux (malaise)
- vomissement, diarrhée, distension abdominale, inconfort, indigestion, baisse de l'appétit, perte de poids, déshydratation, goût désagréable, bouche sèche, inflammation buccale, reflux gastro-œsophagien, nausée, constipation
- toux, infection des voies respiratoires supérieures, difficulté à émettre des sons vocaux, troubles respiratoires, frissons, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, fièvre
- sécheresse ou inflammation des yeux
- bouffées de chaleur, bouffées congestives, sueurs nocturnes, transpiration accrue
- douleurs dans les os, les bras ou les jambes, le dos, la poitrine, le cou, l'appareil squelettique; douleurs articulaires et musculaires
- douleurs dans une ou deux jambes lorsque vous marchez ou faites de l'exercice. Cette douleur disparaît après le repos.
- spasmes musculaires
- rétention hydrique dans les bras et/ou les jambes
- incapacité d'avoir ou de maintenir une érection

ICLUSIG peut entraîner des résultats anormaux des tests sanguins et d'urine. Votre médecin décidera quand effectuer les tests sanguins et d'urine et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Douleur abdominale		✓	
Thrombocytopénie (diminution du nombre de globules sanguins appelés plaquettes) : saignement ou tendance aux ecchymoses		✓	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue et manque d'énergie, essoufflement, battements cardiaques perceptibles, teint pâle		✓	
Neutropénie (faible nombre de globules blancs) : fièvre, souvent accompagnée de signes d'infection		✓	
Hypertension (augmentation de la tension artérielle ou aggravation d'une hypertension existante) : maux de tête, étourdissements, douleurs thoraciques ou essoufflement		✓	
Hémorragie (saignement ou ecchymose inhabituels sur la peau) : saignement de nez inhabituel, saignement des yeux, toux ou vomissements de sang, saignement vaginal inhabituel, urine rose ou brune, selles rouges ou noires, somnolence, confusion, maux de tête, changement dans l'élocution		✓	
COURANT			
Insuffisance cardiaque/dysfonctionnement ventriculaire gauche (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : enflure des chevilles ou jambes, essoufflement, toux, rétention hydrique, fatigue, manque d'appétit, nausée		✓	
Épanchement péricardique (accumulation anormale de liquide autour du cœur) : respiration difficile ou douloureuse, douleur thoracique, toux, étourdissement, fréquence cardiaque rapide		✓	
Faiblesse cardiaque, crise cardiaque : douleur ou inconfort à la poitrine, aux bras, au cou, à la mâchoire ou à l'estomac, essoufflement		✓	
Hypertension pulmonaire (tension artérielle élevée qui affecte les vaisseaux sanguins dans les poumons et le côté droit de votre cœur) : essoufflement, fatigue, toux, douleur thoracique, évanouissement et enflure des chevilles et des pieds		✓	
Maladie de l'artère coronaire (rétrécissement des vaisseaux sanguins du cœur) : pression inconfortable, sensation de plénitude ou douleur au thorax (angine)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Épanchement pleural (liquide dans la poitrine) : douleur thoracique, toux, fièvre, hoquet, respiration rapide, essoufflement		✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur grave à l'estomac et au dos, nausée et vomissement		✓	
Événements occlusifs artériels (problèmes de rétrécissement ou de blocage des artères) : problèmes de circulation sanguine, (caillot sanguin), douleur thoracique, essoufflement, faiblesse d'un côté du corps, problèmes d'élocution, douleur ou gonflement des jambes, douleur au membre, membre froid ou engourdissement du membre affecté, le membre peut être pâle ou bleuâtre, peut entraîner à une amputation ou nécessitant une intervention chirurgicale visant à restaurer la circulation sanguine avec une greffe de vaisseau sanguin		✓	
Pneumonie (infection pulmonaire) : fièvre, toux, essoufflement, frissons, douleur thoracique, fatigue		✓	
Septicémie/choc septique (infection du sang) : fièvre, hausse de la fréquence cardiaque et respiratoire		✓	
Arythmie (rythme cardiaque anormal) : rapide, irrégulier ou lent.		✓	
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans une veine profonde) : gonflement ou douleur dans la jambe, la cheville ou le pied, chaleur ou changement de couleur de la peau, par exemple la zone affectée devient pâle, rouge ou bleue.			
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans une artère pulmonaire) : douleur thoracique, essoufflement, toux, respiration rapide		✓	
Accident vasculaire cérébral (hémorragie cérébrale due à l'éclatement d'un vaisseau sanguin ou à l'obstruction des vaisseaux sanguins qui irriguent le cerveau) : difficulté à parler et à comprendre, faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe, difficulté à voir d'un ou des deux yeux, vertiges, maux de tête sévères, difficulté à marcher et perte d'équilibre		✓	
Neuropathie (atteinte des nerfs) : augmentation ou diminution du sens du toucher, picotements, fourmillements, démangeaisons, engourdissement et douleur dans les mains et les pieds, faiblesse musculaire, difficulté à marcher, convulsions		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Syndrome de lyse tumorale (mort soudaine et rapide des cellules cancéreuses due au traitement) : nausées, essoufflement, rythme cardiaque anormal, absence de miction, urine trouble, spasmes ou contractions musculaires, faiblesse musculaire, douleurs articulaires, fatigue		√	
Troubles oculaires : veines oculaires obstruées, sécheresse oculaire, douleur oculaire, vision trouble, troubles visuels, cécité ou cataracte		√	
Hémorragie gastrique : sang dans les selles, vomissement de sang, selles noires ou goudronneuses		√	
Lésions au foie : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, nausée, fatigue, perte d'appétit, fièvre, éruption cutanée, douleur et inflammation articulaires, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, selles pâles et urine foncée ou couleur thé		√	
Sténose de l'artère rénale (rétrécissement des vaisseaux sanguins amenant le sang aux reins) : hypertension, enflure		√	
Lésion rénale aiguë (les reins cessent de fonctionner) : diminution des urines, gonflement des jambes, des chevilles et/ou des yeux		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Dissection artérielle (déchirure dans une artère) : douleur grave et soudaine dans le dos, la poitrine ou l'abdomen		√	
Anévrisme artériel (enflure dans la paroi d'une artère de la poitrine, des bras, des jambes, du cœur ou du cerveau, entre autres) : les symptômes varient en fonction du site de l'enflure et peuvent inclure la toux et le crachement de sang; douleur intense dans le cou ou le dos en l'absence de blessure; difficulté à avaler; voix rauque; pulsations inhabituelles dans la poitrine ou l'abdomen		√	
Perforation ou fistule gastro-intestinale (trou dans la paroi du tractus gastro-intestinal et/ou écoulement du contenu de l'estomac) : douleur abdominale sévère, sensibilité, diarrhée, nausées ou vomissements, brûlures d'estomac, saignement		√	
Mauvaise cicatrisation des plaies		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactivation du virus de l'hépatite B (une infection virale antérieure du foie redevient active) : peau et blanc des yeux jaunes, nausées, fatigue, perte d'appétit, fièvre, éruption cutanée, douleurs et inflammations articulaires, douleurs dans la partie supérieure droite de l'abdomen, selles pâles et urines de couleur foncée		√	
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) – aussi appelé syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) (un trouble neurologique rare) : maux de tête, convulsions, confusion, changements dans la vision ou troubles de la pensée		√	
Érythème multiforme (une réaction allergique cutanée) : plaques cutanées rouges ou violettes, parfois accompagnées d'une ampoule ou d'une croûte au centre. Possibilité de lèvres enflées. Légères démangeaisons ou sensations de brûlure.		√	
Syndrome de Stevens-Johnson (réaction cutanée sévère) : éruption, rougeur de la peau, plaques cutanées rouges ou violettes, parfois accompagnées d'une ampoule ou d'une croûte au centre, éruption avec pus, peau qui pèle, ampoules sur les lèvres, les yeux ou la peau ou dans la bouche, démangeaisons, sensation de brûlure, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, fièvre		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Carcinome spinocellulaire (une forme de cancer) : bosse rouge sur la peau, plaque de peau rouge ou squameuse, plaie qui ne guérit pas, plaies ressemblant à des verrues		√	
Panniculite (inflammation du tissu adipeux sous la peau) : bosses rouges douloureuses, douleur cutanée, rougeur de la peau		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionnés dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- téléphonant sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez ICLUSIG à température ambiante (de 15 à 30 °C) et dans le contenant d'origine.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption qui figure sur l'étiquette du flacon après EXP. Le produit peut être utilisé jusqu'au dernier jour du mois indiqué.

Pour en savoir davantage au sujet de ICLUSIG :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html> ; le site Web du fabricant : www.iclusigcdp.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-867-7426 (anglais et français)

Que signifie le Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG?

Ce médicament est disponible dans le cadre du programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG. Seuls les médecins ayant obtenu la certification peuvent prescrire ICLUSIG.

Les pharmaciens doivent recevoir une formation et doivent confirmer que votre médecin a obtenu la certification. Le pharmacien ne peut pas préparer une ordonnance d'ICLUSIG à moins que votre médecin n'ait obtenu la certification.

Pour obtenir de plus amples détails sur le Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG, veuillez appeler au 1-888-867-7426 (anglais et français) ou visiter le www.iclusigcdp.ca.

Où puis-je faire exécuter mon ordonnance?

Seules les pharmacies dont les membres ont reçu une formation sur ICLUSIG et qui acceptent de se conformer au Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG peuvent exécuter votre ordonnance. Si vous avez besoin d'aide pour localiser une pharmacie répondant à ces critères, veuillez appeler au 1-888-867-7426.

Comment exécutera-t-on mon ordonnance?

Votre ordonnance sera exécutée et vous sera livrée directement par un pharmacien ayant reçu une formation sur le Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG.

Que recevrai-je avec chaque envoi d'ICLUSIG?

La pharmacie vous enverra directement votre ordonnance d'ICLUSIG par la poste accompagnée de matériel important, notamment :

- Guide du médicament à l'intention du patient
- Carte portefeuille/alerte à l'intention du patient
- Coordonnées du pharmacien

Vous recevrez tout ce matériel avec votre première ordonnance et lors de chaque renouvellement.

Qu'est-ce qu'une Carte portefeuille/alerte à l'intention du patient et que dois-je en faire?

La Carte portefeuille/alerte à l'intention du patient contient de l'information importante relative aux effets secondaires graves d'ICLUSIG. La Carte portefeuille/alerte à l'intention du patient contient de l'information à votre intention et à l'intention de votre médecin ou de tout autre professionnel de la santé responsable de vos soins. Vous devez garder cette carte sur vous en tout temps. Montrez-la à tout médecin que vous consultez, peu importe la raison de la consultation.

Que faire si j'ai besoin de plus d'ICLUSIG que ce que prescrit habituellement mon médecin, par exemple pour un voyage?

Si vous avez besoin d'une quantité supplémentaire d'ICLUSIG, communiquez avec votre médecin.

Que dois-je faire si j'ai perdu mon médicament ou si mon médicament a été détruit?

Si vous avez besoin d'une quantité supplémentaire d'ICLUSIG, communiquez avec votre médecin.

Si j'ai des questions, comment puis-je communiquer avec mon pharmacien ayant reçu une formation?

Vous pouvez communiquer avec votre pharmacien en utilisant les coordonnées qui vous sont fournies dans l'envoi d'ICLUSIG. Si vous avez des questions sur ICLUSIG, veuillez-vous informer auprès de votre médecin.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Pharmaceuticals, U.S.A., Inc.

ICLUSIG® est une marque déposée d'ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

© 2022 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Tous droits réservés.

Importé et distribué par : Paladin Labs Inc., Saint-Laurent (Québec) H4M 2P2

Dernière révision 03-OCT-2022