

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr ICLUSIG®

Comprimés de ponatinib, 15 mg et 45 mg

(sous forme de chlorhydrate de ponatinib)

Norme maison

Inhibiteur de la protéine tyrosine-kinase

L01XE24

ICLUSIG est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) et pour qui un autre traitement avec inhibiteur 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.

L'autorisation de mise en marché avec conditions est basée sur le taux de réponse. Lors de l'étude pivot, la majorité des réponses hématologiques se sont produites durant le premier mois. Envisager l'arrêt d'ICLUSIG si aucune réponse hématologique ne s'est produite après trois mois (90 jours).

ICLUSIG bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être

ARIAD Pharmaceuticals, Inc.
(une filiale en propriété exclusive de Takeda Pharmaceutical Company Limited) 40 Landsdowne Street
Cambridge, MA, États-Unis
02139

Date d'approbation initiale :
31 mars 2015

Date de préparation :
9 août 2019

Distribué par :
Paladin Labs Inc.
Saint-Laurent (Québec)
H4M 2P2

N° de contrôle : 226913

ICLUSIG® est une marque déposée d'ARIAD Pharmaceuticals, Inc., une filiale en propriété exclusive de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

© 2017 ARIAD Pharmaceuticals Inc. Tous droits réservés.

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou toutes ses indications.

Qu'est-ce qu'un Avis de conformité conditionnel (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation accordée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, fatale ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

Qu'est-ce qui sera différent à propos de cette monographie de produit?

La monographie de produit suivante contient un encadré au début de chacune de ses principales sections qui précise en termes clairs la nature de l'autorisation de commercialisation. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications et usage clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et mode d'emploi;
- Études cliniques.

Signalement des réactions indésirables au médicament et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à signaler tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
AC-C INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	4
AC-C CONTRE-INDICATIONS	6
AC-C MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
AC-C EFFETS INDÉSIRABLES	20
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
AC-C DOSE ET ADMINISTRATION	31
SURDOSAGE	35
AC-C MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
CONSERVATION ET STABILITÉ	38
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	38
FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	39
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	40
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	40
AC-C ÉTUDES CLINIQUES	41
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	46
TOXICOLOGIE	47
RÉFÉRENCES	51
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS	52

Pr ICLUSIG®

Comprimés de ponatinib

(sous forme de chlorhydrate de ponatinib)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

ICLUSIG est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) et pour qui un autre traitement avec inhibiteur 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.

L'autorisation de mise en marché avec conditions est basée sur le taux de réponse. Lors de l'étude pivot, la majorité des réponses hématologiques se sont produites durant le premier mois. Envisager l'arrêt d'ICLUSIG si aucune réponse hématologique ne s'est produite après trois mois (90 jours).

ICLUSIG bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés 15 mg et 45 mg	Lactose monohydraté <i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

AC-C INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ICLUSIG (comme chlorhydrate 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.

L'autorisation de mise en marché avec conditions est basée sur un critère d'évaluation du taux de réponse (LMC-PC : taux de réponse cytogénétique majeure [MCyR]; LMC-PA, LMC-PB, LLA Ph+ : taux de réponse hématologique majeure [MaHR] [consulter ÉTUDES CLINIQUES]).

Lors de l'étude pivot, la majorité des réponses hématologiques se sont produites durant le premier mois. Envisager l'arrêt d'ICLUSIG si aucune réponse hématologique ne s'est produite après trois mois (90 jours) (consulter ÉTUDES CLINIQUES).

ICLUSIG doit uniquement être prescrit et surveillé par un médecin ayant obtenu sa certification pour le **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+.

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.

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 Surveillance et analyses de laboratoire).

Une distinction absolue entre les patients à risque d'occlusion vasculaire et les patients qui ne sont pas à risque d'occlusion vasculaire ne peut être faite. La dose de départ optimale d'ICLUSIG n'est pas établie. Peu de données sont disponibles pour justifier une dose de départ de 30 mg d'ICLUSIG. Les données finales d'une étude de dosage de phase 2 randomisée aideront à déterminer la dose de départ optimale d'ICLUSIG chez les patients adultes atteints de LMC et LLA Ph+.

La dose d'ICLUSIG doit être réduite à 15 mg par jour chez les patients présentant une LMC-PC qui ont atteint un MCyR (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Ne pas reprendre le traitement avec ICLUSIG pour les patients présentant des événements d'occlusion artérielle ou veineuse, à moins que les bienfaits potentiels ne soient plus importants que le risque récurrent d'occlusion artérielle ou veineuse et que le patient n'ait pas d'autres options de traitement.

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 permettent de croire que l'utilisation chez les personnes âgées atteintes de LMC-PC est associée à une efficacité et une innocuité réduites (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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. Aucune donnée disponible.

AC-C CONTRE-INDICATIONS

- Ne pas utiliser chez les patients qui manifestent une hypersensibilité au ponatinib ou à l'un des ingrédients de la formulation ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.
- Ne pas utiliser auprès des patients qui présentent des risques cardiovasculaires non gérés, y compris l'hypertension non contrôlée. L'hypertension peut contribuer au risque d'événements thrombotiques artériels. On doit surveiller et gérer la pression artérielle pour éviter l'hypertension (consulter aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

AC-C MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ICLUSIG doit uniquement être prescrit et surveillé par un médecin ayant obtenu sa certification pour le **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 occlusions artérielles se sont produites chez au moins 25 % (127/514) des patients traités avec ICLUSIG (12 % : cardiovasculaires, 9 % : vasculaires cérébrales et 9 % : vasculaires périphériques; certains patients ont présenté plus de 1 type d'occlusion), avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire (y compris chez les patients âgés de moins de 50 ans). Au cours de l'étude de phase 2, on a signalé des thromboses et des occlusions artérielles graves survenues en cours de traitement (cardiovasculaires, vasculaires cérébrales et vasculaires périphériques, pouvant parfois conduire à une amputation) chez 19 % des patients traités avec ICLUSIG y compris des infarctus du myocarde mortels, des infarctus cérébraux mortels, des accidents vasculaires cérébraux, une coagulation intravasculaire disséminée et une sténose artérielle exigeant parfois des interventions de revascularisation d'urgence. Des événements d'occlusion périphérique artérielle, y compris l'occlusion mortelle d'une artère mésentérique, se sont produits chez des patients traités avec ICLUSIG. Certains de ces événements se sont produits

dans les deux semaines après le début du traitement avec ICLUSIG. Surveiller pour déceler les signes d'occlusion artérielle. Interrompre ou envisager l'arrêt du traitement chez les patients qui développent des événements thrombotiques artériels (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Occlusion artérielle).

- Au cours de l'étude de phase 2, une thromboembolie veineuse est survenue chez 6 % des patients recevant ICLUSIG, dont 5 % étaient graves. Des cas d'embolie pulmonaire ont également été rapportés, dont certains étaient mortels. Surveiller pour déceler les signes de thromboembolie. Interrompre ou envisager l'arrêt du traitement chez les patients développant une thromboembolie veineuse (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Thromboembolie veineuse).
- 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 9 % des patients traités avec ICLUSIG, dont 6 % étaient mortels ou graves (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance cardiaque congestive).
- Événements hémorragiques (certains mortels) y compris l'hémorragie intracrânienne, la gastrite hémorragique (mortelle) et l'infarctus cérébral hémorragique (mortel). La plupart des événements hémorragiques, mais non la totalité, se sont produits chez des patients atteints de thrombocytopénie de grade 4 (consulter 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. Envisager l'interruption du traitement avec ICLUSIG suivi d'une réduction de dose ou de l'arrêt du traitement chez les patients souffrant d'hépatotoxicité (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité et DOSE ET ADMINISTRATION).
- Myélosuppression (thrombocytopénie, neutropénie et anémie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myélosuppression).
- On a signalé des cas de pancréatite (7 %) et des élévations des taux d'amylase (3 % pour le grade 3 ou supérieur) ou de lipase (13 % pour le grade 3 ou supérieur) (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pancréatite).
- ICLUSIG n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients atteints d'insuffisance rénale.

Généralités

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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Bien qu'aucune différence importante des paramètres pharmacocinétiques n'ait été signalée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, quel que soit son grade (Child-Pugh A, B et C) lorsque comparés à ceux de volontaires sains après l'administration d'une dose unique de 30 mg, on a noté une plus grande incidence d'effets indésirables chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Par conséquent, la dose de départ recommandée d'ICLUSIG est de 30 mg une fois par jour pour les patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, B et C) (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et SURVEILLANCE ET ANALYSES DE LABORATOIRE).

L'hypertension peut contribuer au risque d'événements thrombotiques artériels. On doit surveiller et gérer la pression artérielle pour éviter l'hypertension (consulter SURVEILLANCE ET ANALYSES DE LABORATOIRE).

Occlusion artérielle

Au cours des essais cliniques, des occlusions artérielles, y compris cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde mortel, syndromes coronariens aigus), vasculaires cérébrales (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 25 % (127/514) des patients traités avec ICLUSIG, avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire (y compris les patients âgés de moins de 50 ans). 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.

Au cours de l'essai de phase 2, des occlusions artérielles se sont produites chez 23 % (104/449) des patients traités avec ICLUSIG et certains patients ont présenté plus d'un type d'événement.

Des occlusions cardiovasculaires, y compris des infarctus du myocarde et des occlusions artérielles coronariennes mortels et mettant la vie en danger, se sont produites chez 13 % (56/449) des patients traités avec ICLUSIG. Les patients ont développé une insuffisance cardiaque concomitante ou subséquente à l'un événement ischémique myocardique.

Une occlusion vasculaire cérébrale, incluant l'AVC mortel, s'est produite chez 9 % (39/449) 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 événements d'occlusion périphérique artérielle, y compris l'occlusion mortelle d'une artère mésentérique et la maladie artérielle périphérique mettant la vie en danger, se sont produits chez 9 % (40/449) des patients traités avec ICLUSIG. Les patients ayant développé une nécrose digitale ou distale ont dû subir une amputation.

Le délai médian d'apparition d'une occlusion artérielle était de 12,7 mois (intervalle de 3 jours à 44,6 mois). Les événements indésirables d'occlusion artérielle étaient plus fréquents avec l'âge et chez les patients ayant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie (consulter le Tableau 1). Cependant, des patients avec et sans facteurs de risque cardiovasculaire, y compris des patients de 50 ans ou moins, ont présenté des occlusions artérielles.

ICLUSIG ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, avant la revascularisation ou un AVC, à moins que les avantages potentiels l'emportent sur les risques (consulter 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 SURVEILLANCE ET ANALYSES 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Tableau 1 : Incidence d'occlusions artérielles chez des patients traités avec ICLUSIG au cours de l'essai de phase 2 (N = 449) par catégorie de risque : suivi d'une durée minimale de 48 cycles (1 cycle = 28 jours)

Âge (au moment de l'admission à l'étude)	Antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie N = 218	Aucun antécédent d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie N = 231
--	---	--

Âge (au moment de l'admission à l'étude)	Antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie N = 218	Aucun antécédent d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie N = 231
Âge: 49 ans ou moins	19 % (7/37)	6 % (6/107)
Âge: 50 à 74 ans	33 % (50/153)	17 % (19/110)
Âge: 75 ans et plus	54 % (15/28)	50 % (7/14)
Tous les groupes d'âge	33 % (72/218)	14 % (32/231)
Total	23 % (104/449)	

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 3 août 2015

Thromboembolie veineuse

Des thromboembolies se sont produites chez 6 % (25/449) des patients traités avec ICLUSIG, y compris la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, la thrombophlébite superficielle et l'occlusion 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.

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

Informez les patients que des cas graves de thromboembolie veineuse sont survenus. Avisez les patients de se rendre immédiatement à l'urgence pour obtenir des soins médicaux lorsqu'ils éprouvent tout symptôme indicatif 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 (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance cardiaque congestive et dysfonction ventriculaire gauche

On a rapporté qu'ICLUSIG peut entraîner une insuffisance cardiaque congestive et une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (consulter EFFETS INDÉSIRABLES, ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Rendement ventriculaire).

Dans l'étude de phase 2 PACE auprès des patients souffrant de LMC et de LLA Ph+ réfractaires et recevant la dose de départ de 45 mg, 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. Le délai s'écoulant entre le début du traitement et le rapport de ces effets indésirables était de 196 jours en moyenne (intervalle : 1 – 981 jours).

Les patients recevant ICLUSIG doivent être surveillés pour déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque congestive, et recevoir un traitement comme l'indique le point de vue clinique, y compris l'arrêt du traitement avec ICLUSIG. Envisager l'arrêt d'ICLUSIG chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque nouvelle ou une insuffisance cardiaque qui s'aggrave (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La 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.

ICLUSIG doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou de maladies qui pourraient affecter la fonction ventriculaire gauche. ICLUSIG doit être arrêté de façon permanente chez les patients qui développent une insuffisance cardiaque congestive symptomatique ou une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique qui ne se résorbe pas dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement avec ICLUSIG ou qui est égale ou supérieure au grade 3. En présence de manifestation clinique d'insuffisance cardiaque congestive, il est recommandé d'arrêter ICLUSIG. La dose d'ICLUSIG doit être interrompue et/ou réduite chez les patients ne présentant pas de preuve clinique d'insuffisance cardiaque congestive, mais présentant une fraction d'éjection inférieure à 50 % et supérieure à 10 % comparativement aux niveaux mesurés à la visite de référence.

Les patients présentant une maladie cardiovasculaire importante ou active étaient exclus des études cliniques, y compris les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive dans les 3 mois après avoir commencé le traitement avec ICLUSIG.

Informez les patients de la possibilité d'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 (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Hypertension

L'hypertension peut contribuer au risque de thromboses artérielles et d'événements occlusifs, 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.

Au cours d'un minimum de 48 cycles (1 cycle = 28 jours) de suivi pour tous les patients participant activement à l'étude, l'hypertension a été un effet indésirable survenu en cours de traitement. Une élévation de la tension artérielle (TA) systolique ou diastolique est survenue chez 68 % (306/449) des patients au cours de l'essai clinique de phase 2 (suivi de 48 mois); de l'hypertension ou une aggravation de l'hypertension a été observée chez 31 % (137/449) des patients (dont une hypertension de grade 3 ou plus chez 12 % des patients). La variation estimée de la tension artérielle au sein de la population LMC-PC (N = 270) était une augmentation de 1,18 mm Hg par année de la TA systolique et de 0,07 mm Hg par année de la TA diastolique.

Sept patients (2 %) traités avec ICLUSIG, lors de l'étude clinique de phase 2 d'études cliniques, ont manifesté de l'hypertension symptomatique survenue en cours de traitement, comme événement indésirable grave, y compris la crise hypertensive. Les patients pourraient nécessiter une intervention clinique d'urgence pour une hypertension associée à la confusion, au mal de tête, à la douleur thoracique ou à l'essoufflement (consulter ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES).

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 le mal de tête, l'étourdissement, la douleur thoracique ou l'essoufflement (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Arythmies cardiaques

L'arythmie est un effet indésirable qui s'est produit chez 19 % (86/449; 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 7 % (31/449) 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; 2,0 %), la tachycardie et la bradycardie (2 patients chacune; 0,4 %), 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; 0,2 %). Chez 27 de ces patients, l'arythmie a entraîné une hospitalisation.

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).

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

Rétention hydrique

L'effet indésirable de rétention hydrique s'est produit chez 31 % (4,5 % de grade 3 ou supérieur) des patients traités avec ICLUSIG. Ces effets comprenaient l'œdème périphérique, l'épanchement péricardique, l'épanchement pleural et l'ascite. 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 leur conseillez 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.

Hématologie

Hémorragie

Des hémorragies se sont produites chez 28 % (124/449) des patients traités avec ICLUSIG. Des événements hémorragiques sévères, y compris certains mortels, se sont produits chez 7 % (32/449) des patients traités par 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 (mortelles) et l'hématome sous-dural étaient les événements hémorragiques sévères les plus fréquemment rapportés, soit chez 1 % (4/449 et 3/449, respectivement) des patients. Certains événements hémorragiques se sont produits chez des patients atteints de thrombocytopénie de grade 3 ou 4 (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myélosuppression). En cas d'hémorragie grave ou sévère (grade 3 ou supérieur), interrompre ICLUSIG et évaluer la situation (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Myélosuppression).

Informez les patients de la possibilité de saignement grave et les informez 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

Au cours des 48 cycles (1 cycle = 28 jours) de suivi, une myélosuppression a été signalée chez 59 % (266/449) des patients, et une myélosuppression sévère (grade 3 ou supérieur) a été rapportée chez 50 % (226/449) des patients traités par ICLUSIG. Des événements sévères (grade 3 ou supérieur) de thrombocytopénie (36 %, 160/449), de neutropénie (22 %, 100/449) et d'anémie (16 %, 70/449) ont été signalés. L'incidence de ces événements était plus élevée chez les patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LLA Ph+ que chez ceux atteints de LMC-PC. Des patients ayant présenté une diminution du taux des plaquettes de grade 3 ou 4, la plupart des cas sont apparus au cours des trois premiers mois de traitement. 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 a été traitée par l'arrêt temporaire ou la réduction de la dose d'ICLUSIG (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La myélosuppression a été rapportée chez les patients dont les constantes biologiques initiales étaient normales, ainsi que chez ceux ayant des anomalies biochimiques préexistantes. Le traitement a été interrompu en raison d'une myélosuppression consécutive à une thrombocytopenie (3,8 %), 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 leur conseillez 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.

Fonctions hépatique, biliaire et 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. Au cours des 48 cycles (1 cycle = 28 jours) de suivi, 11 % (50/449) des patients traités par ICLUSIG ont présenté une hépatotoxicité de grade 3 ou 4 au cours de l'essai de phase 2. Les formes les plus courantes d'hépatotoxicité ont été des hausses de l'aspartate aminotransférase (AST), de l'alanine aminotransférase (ALT), de la gamma-glutamyltransférase, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline et l'hypoalbuminémie. L'incidence des hausses de l'AST et de l'ALT était de 16 % (70/449) et 18 % (81/449), respectivement. Le traitement par ICLUSIG peut occasionner une hausse des taux d'ALT, d'AST, de bilirubine et de phosphatase alcaline. La hausse de l'ALT ou AST n'avait pas disparu à la date du dernier suivi chez 5 % des patients.

Le délai médian d'apparition des effets indésirables de la hausse de l'ALT était de 141 jours (intervalle 2 – 1 457 jours) et le délai médian d'apparition des effets indésirables de la hausse de l'AST était de 95 jours (intervalle 1 à 993 jours). 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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 indicatif suggérant une insuffisance hépatique, y compris les suivants : jaunissement des yeux et de la peau, urine de couleur sombre (couleur du thé) ou somnolence.

Pancréatite et lipase sérique

Au cours des 48 cycles (1 cycle = 28 jours) de suivi de l'essai de phase 2, ICLUSIG a été associé à la survenue de pancréatite (7 %; 6 % grade 3) et aux élévations en lipase sérique (42 %; 16 % grade 3 ou supérieur). La fréquence des pancréatites est plus élevée dans les deux premiers mois d'utilisation d'ICLUSIG.

Vérifiez 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 7 dans POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). 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 (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). 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.

Système 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 qui étaient des 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.

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 du mécanisme d'action (consulter MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). 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.

Conseiller aux patients d'informer leur fournisseur de soins de santé s'ils planifient subir ou s'ils ont récemment subi une intervention chirurgicale. Informer les patients qu'on a signalé des cas de perforation gastro-intestinale.

Système nerveux

Des neuropathies périphériques et crâniennes se sont produites chez les patients traités par ICLUSIG. Globalement, 20 % (90/449) des patients traités par ICLUSIG participant à l'essai pivot de phase 2 ont présenté une neuropathie périphérique, tous grades confondus (2 %, grade 3/4) (suivi de 48 cycles). Les neuropathies périphériques les plus fréquentes ayant été rapportées étaient la paresthésie (5 %, 23/449), les neuropathies périphériques (4 %, 19/449), l'hypoesthésie (3 %, 15/449), la dysgueusie (2 %, 10/449), la faiblesse musculaire (2 %, 10/449) et l'hyperesthésie (1 %, 5/449). Une neuropathie crânienne s'est présentée chez 2 % (10/449) des patients traités par ICLUSIG (< 1 % grade 3/4, 3/449)). On a également rapporté des cas d'ataxie et de convulsion.

Des patients ayant développé une neuropathie, 26 % (23/90) ont présenté cette neuropathie au cours du premier mois de traitement.

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.

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 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.

Syndrome de lyse tumorale

Un cas grave de syndrome de lyse tumorale a été signalé chez 2 patients (< 1 %), soit chez un patient présentant une LMC-PA et un patient atteint de LMC-PB. Une hyperuricémie s'est produite chez 31 patients (7 %), la plupart d'entre eux étant des patients atteints de LMC-PC (18 patients). Assurez une hydratation adéquate et s'assurez de corriger les taux d'acide urique élevés avant de commencer le traitement avec ICLUSIG.

Fonction sexuelle/Fécondité

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. Les hommes traités par ICLUSIG doivent être avisés de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des taux d'exposition inférieurs à ceux pour les humains à la dose recommandée chez l'humain. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée durant le traitement (consulter TOXICOLOGIE). On ignore si ICLUSIG modifie l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Une méthode de contraception alternative ou supplémentaire doit être utilisée.

Aucune donnée sur l'effet du ponatinib sur la fécondité humaine n'existe. Chez le rat, le traitement par le ponatinib a altéré la fécondité des femelles, mais pas celle des mâles. La portée clinique de ces résultats sur la fécondité humaine est inconnue (consulter TOXICOLOGIE).

Fonction visuelle

Des toxicités oculaires graves menant à la cécité ou à une vision trouble se sont produites chez les patients traités avec ICLUSIG participant à l'essai de phase 2 (suivi de 48 cycles). Des toxicités rétiniennes y compris l'œdème maculaire, l'occlusion veineuse rétinienne et l'hémorragie rétinienne se sont produites chez 2 % des patients traités avec ICLUSIG. Une irritation de la conjonctive, une érosion ou une abrasion au niveau de la cornée, une sécheresse oculaire, une conjonctivite, une hémorragie conjonctivale, une hyperémie avec œdème ou une douleur oculaire se sont produites chez 14 % des patients. Des symptômes de vision brouillée se sont produits chez 5,1 % des patients. D'autres toxicités oculaires comprennent les suivantes : cataractes, œdème périorbitaire, blépharite, glaucome, œdème de la paupière, hyperémie oculaire, iritis, iridocyclite et kératite ulcéreuse. Faire passer un examen complet des yeux à la visite de référence, puis de façon périodique pendant le traitement. Arrêter le traitement par ICLUSIG si une occlusion vasculaire est soupçonnée (consulter 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. Les patients doivent être surveillés pour tout trouble de la vision (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Occlusion artérielle).

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.

Carcinogénèse 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 TOXICOLOGIE).

Populations particulières

Femmes enceintes : Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des taux d'exposition inférieurs à ceux pour les humains à la dose recommandée chez l'humain (consulter TOXICOLOGIE). 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 conseillez d'éviter une grossesse pendant le traitement avec ICLUSIG.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si ICLUSIG est excrété dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles ne peuvent exclure l'excrétion potentielle dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec ICLUSIG.

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. Aucune donnée sur l'effet du ponatinib sur la fécondité humaine n'est disponible. Chez le rat, le traitement par le ponatinib a altéré la fécondité des femelles, mais pas celle des mâles. La portée clinique de ces résultats sur la fécondité humaine est inconnue.

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance hépatique : Administrer ICLUSIG à une dose de 30 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, B ou C). 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.

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. La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/min (insuffisance rénale modérée à grave) ou dont l'insuffisance rénale est terminale.

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. Aucune donnée disponible.

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 \geq 65 ans. Les patients présentant une LMC-PC âgés de \geq 65 ans avaient un taux MCyR inférieur, 38 %, comparé aux patients âgés de 45 à 64 ans (MCyR 59 %) et aux patients âgés de 18 à 44 ans (MCyR 73 %). Les patients âgés de \geq 65 ans sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables, dont les suivants : 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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

ICLUSIG est associé à de graves événements d'occlusion vasculaire, de thromboembolie, des 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 INTERACTION MÉDICAMENT-MÉDICAMENT). L'état cardiovasculaire doit continuer à être surveillé et le traitement avec ICLUSIG doit être ajusté au besoin (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'hypertension peut contribuer au risque de thrombose artérielle et d'événements occlusifs. Pendant le traitement par ICLUSIG, surveiller et prendre en charge les élévations de pression artérielle afin d'éviter une 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et TOXICOLOGIE).

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 7). 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 (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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.

Surveiller pour déceler les signes de thromboembolie. Interrompre ou envisager d'interrompre le traitement avec ICLUSIG chez les patients qui présentent une thromboembolie veineuse.

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.

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Le calcium et le phosphate doivent être mesurés à la visite de référence et surveillés pendant le traitement avec ICLUSIG, selon l'indication clinique.

AC-C EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables liés au médicament

Les effets indésirables décrits à cette section ont été identifiés lors d'une étude à un groupe, en mode ouvert, international et multicentrique auprès de 449 patients atteints de LMC et 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. Les ajustements posologiques à 30 mg une fois par jour ou à 15 mg une fois par jour étaient permis pour la gestion de la toxicité du traitement. De plus, après environ 2 années de suivi, une réduction de la dose a été recommandée pour les patients qui prenaient encore une dose quotidienne de 45 mg en raison de la persistance des cas d'occlusion vasculaire au cours de l'essai clinique. Au moment du rapport, tous les patients participant activement à l'étude avaient eu un suivi d'une durée minimale de 48 cycles (1 cycle = 28 jours). La durée médiane du traitement avec ICLUSIG était de 866 jours chez les patients atteints de LMC-PC, de 590 jours chez ceux atteints de LMC-PA et de 86 jours chez ceux atteints de LMC-PB/LLA Ph+. L'étude est toujours en cours. Toutefois, au moment de l'analyse, 71 % (318/449) des patients ont dû arrêter le traitement pendant plus de trois jours et 68 % (304/449) ont connu une réduction de la dose. L'intensité de la dose médiane était de 29 mg/jour chez les patients présentant une LMC-PC, ou 64 % de la dose quotidienne prévue de 45 mg. L'intensité de la dose médiane était supérieure chez les patients atteints de maladies à un stade avancé (34 mg/jour chez les patients atteints de LMC-PA et 44 mg/jour chez les patients atteints de

LMC-PB/LLA Ph+). Le taux d'effets indésirables liés au traitement ayant entraîné un arrêt du traitement était de 19 % (50/270) 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 ($\geq 20\%$) étaient les suivants : douleur abdominale (43 %), éruption cutanée (42 %), constipation (37 %), céphalée (37 %), peau sèche (36 %), fatigue (30 %), hypertension (30 %), pyrexie (30 %), arthralgie (29 %), nausée (29 %), diarrhée (22 %), augmentation des taux de lipases (22 %), vomissements (21 %), myalgie (21 %) et douleur aux extrémités (20 %). L'effet indésirable le plus fréquent ($\geq 1\%$) ayant mené à l'arrêt du traitement était la diminution de la numération plaquettaire (4 %). Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) 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 occlusions artérielles (13 %), la douleur abdominale (12 %), l'éruption cutanée (9 %), l'anémie (6 %), la pancréatite (6 %), la hausse des taux d'ALT (5 %) et l'hypertension (5 %).

Les effets indésirables très fréquents ($\geq 10\%$) et fréquents ($\geq 1\%$ à $< 10\%$) sont présentés au Tableau 3. 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 lipases, la myalgie, la hausse des taux d'ALT et la hausse des taux d'AST.

Effets indésirables causés par le médicament

Les études cliniques étant menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les études peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'études cliniques portant sur un autre médicament. L'information sur les effets indésirables du médicament fournie par les études cliniques est utile pour déterminer les effets indésirables associés au médicament et pour en estimer la fréquence.

Tableau 2 : Effets indésirables graves chez $\geq 1\%$ 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) : suivi d'une durée minimale de 48 cycles (1 cycle = 28 jours)

Classification par discipline médicale selon MedDra	N (%)
Terme privilégié	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	6 (1,3 %)
Neutropénie fébrile	5 (1,1 %)
Pancytopenie	5 (1,1 %)
Maladies cardiovasculaires	

Classification par discipline médicale selon MedDra Terme privilégié	N (%)
Occlusion artérielle	54 (12,0 %)
Cardiovasculaire	26 (5,8 %)
Angine de poitrine	12 (2,7 %)
Infarctus du myocarde aigu/infarctus du myocarde ^a	8 (1,8 %)
Maladie de l'artère coronaire	7 (1,6 %)
Syndrome coronarien aigu	4 (0,9 %)
Vasculaire cérébral	18 (4,0 %)
Infarctus cérébral	6 (1,3 %)
Accident vasculaire cérébral	5 (1,1 %)
Vasculaire périphérique	20 (4,5 %)
Artériopathie occlusive périphérique	14 (3,1 %)
Sténose d'une artère périphérique	3 (0,7 %)
Thromboembolie veineuse ^b	8 (1,8 %)
Fibrillation auriculaire	8 (1,8 %)
Insuffisance cardiaque congestive	7 (1,6 %)
Insuffisance cardiaque	5 (1,1 %)
Épanchement péricardique	5 (1,1 %)
Affections gastro-intestinales	
Pancréatite	25 (5,6 %)
Douleur abdominale	9 (2,0 %)
Général	
Pyrexie	5 (1,1 %)
Investigations	
Lipase augmentée	9 (2,0 %)
Numération plaquettaire diminuée	8 (1,8 %)
Neutrophiles diminués	5 (1,1 %)
Affections vasculaires	
Hypertension	7 (1,6 %)

^a Inclut les manifestations mortelles

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

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 3 août 2015

Tableau 3 : 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) : suivi d'une durée minimale de 48 cycles (1 cycle = 28 jours)

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								
Anémie	11	6	21	13	23	21	16	13
Maladies cardiaques								
Insuffisance	6	4	7	6	10	8	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 (%)
cardiaque*								
Affections oculaires								
Sécheresse oculaire	5	1	5	0	2	0	3	0
Affections gastro-intestinales								
Douleur abdominale	29	7	18	5	10	2	19	6
Constipation	20	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	5	0	5	0	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration								
Fatigue	20	2	20	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
Edème périphérique	6	0	7	0	5	0	9	0
Investigations								
Numération plaquettaire diminuée	42	32	45	35	27	26	9	6
Lipase augmentée	25	11	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	2	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
Troubles du métabolisme et de la nutrition								

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 (%)
Appétit diminué	7	<1	7	1	5	0	9	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Arthralgie	19	2	19	2	13	0	3	0
Myalgie	18	1	19	0	13	0	6	0
Douleur aux extrémités	12	2	6	0	5	0	0	0
Spasmes musculaires	11	0	4	0	2	0	6	0
Douleur osseuse	9	<1	6	0	3	0	0	0
Dorsalgie	9	1	2	0	0	0	0	0
Affections du système nerveux								
Céphalée	25	3	13	0	11	2	13	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales								
Dyspnée	8	2	8	0	7	2	0	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané								
Éruption	42	4	34	4	24	3	19	3
Sécheresse cutanée	40	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	6	0	7	0	5	0	6	0
Exfoliation de la peau	7	0	2	0	2	0	0	0
Affections vasculaires								
Hypertension	22	6	13	6	3	3	3	3

Effets indésirables liés au traitement tel qu'évalué par l'investigateur. Le taux d'incidence rapporté à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS est survenu en cours de traitement.

* 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.

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 3 août 2015

Autres réactions indésirables fréquentes ($\geq 1\%$) et non fréquentes ($< 1\%$) causées par le médicament au cours des essais cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile, pancytopénie

Affections cardiaques : syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde aigu/infarctus du myocarde, angine de poitrine, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie, maladie coronarienne, occlusion artérielle coronarienne, cardiomyopathie ischémique, ischémie myocardique, palpitations, épanchement pleural, tachycardie

Non fréquents : malaise cardiaque

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphène, vertige

Affections oculaires : hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, œdème de la paupière, œdème périorbitaire, vision brouillée

Non fréquents : occlusion de l'artère rétinienne, thrombose et occlusion de la veine rétinienne, défauts visuels

Affections endocriniennes : hypothyroïdie

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 : malaise thoracique, douleur thoracique, frissons, œdème du visage, syndrome grippal, œdème localisé, malaise, douleur thoracique non cardiaque, œdème périphérique

Affections hépatobiliaires :

Non fréquentes : insuffisance hépatique, hépatotoxicité, ictère

Infections et infestations : cellulite, conjonctivite, folliculite, zona, pneumonie, septicémie, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires

Lésion, empoisonnement et complications d'interventions : contusion

Investigations : bilirubine sanguine augmentée, cholestérol sanguin augmenté, créatinine sanguine augmentée, acide urique sanguin augmenté, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, numération de lymphocytes diminuée, transaminases augmentées, poids diminué, poids augmenté, globules blancs diminués

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, rétention liquidienne, goutte, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypophosphatémie

Non fréquents : syndrome de lyse tumorale

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur au flanc, douleur thoracique musculosquelettique, douleur musculosquelettique, raideur musculosquelettique, cervicalgie, masse de l'extrémité supérieure

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : nævus mélanocytaire

Affections du système nerveux : amnésie, sténose de l'artère carotide, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, étourdissement, dysgueusie, hyperesthésie, hypoesthésie, léthargie, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, syncope, accident ischémique transitoire, tremblement

Non fréquents : sténose de l'artère cérébrale, hémorragie cérébrale

Affections psychiatriques : anxiété, état confusionnel, dépression, désorientation, insomnie

Affections du rein et des voies urinaires : sténose de l'artère rénale

Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonction érectile

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, gorge sèche, dysphonie, dyspnée à l'effort, épistaxis, épanchement pleural, embolie pulmonaire (y compris des événements mortels), hypertension pulmonaire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : acné, kératose actinique, dermatite acnéiforme, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, ecchymose, érythème multiforme, éruption avec exfoliation, érythème généralisé, hyperhidrose, hyperkératose, ichthyose acquise, kératose pilaire, sueurs nocturnes, douleur cutanée, pétéchies, décoloration cutanée, hyperpigmentation cutanée, lésion cutanée, ulcère cutané, éruption cutanée toxique

Affections vasculaires : artérite, thrombose veineuse profonde, bouffées congestives, bouffées de chaleur, claudication intermittente, artériopathie occlusive périphérique, sténose d'une artère périphérique, ischémie périphérique, circulation périphérique de mauvaise qualité, infarctus splénique

Non fréquents : embolie veineuse, crise hypertensive

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

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 thrombocytopenie, 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 4). 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 4 : Incidence d'anomalies biochimiques cliniquement significatives de grade 3 ou supérieur chez ≥ 2 % de patients résistants ou intolérants présentant une LMC et LLA Ph+ au cours de l'étude AP24534-10-201 (PACE, n = 449) : suivi d'une durée minimale de 48 cycles (1 cycle = 28 jours)

Analyse en laboratoire	LMC-PC (n = 270) (%)	LMC-PA (n = 85) (%)	LMC-PB (n = 62) (%)	LLA Ph+ (n = 32) (%)
Hématologie				
Thrombocytopénie (diminution du taux des plaquettes)	35	49	45	47
Neutropénie (Diminution du PNN)	23	52	48	59
Leucopénie (Diminution des leucocytes)	12	37	48	63
Anémie (Diminution de l'Hgb)	8	31	52	34
Lymphopénie	10	25	32	19
Analyses biochimiques				
Augmentation de la lipase	13	13	15	13
Diminution du phosphore	9	13	11	3
Augmentation du glucose	7	12	2	0
Augmentation de l'ALT	4	8	8	6
Diminution du sodium	5	6	2	3
Augmentation de l'AST	3	6	5	0
Augmentation du potassium	2	1	5	0
Augmentation de la phosphatase alcaline	2	4	3	0
Augmentation de la bilirubine	< 1	2	0	3
Diminution du potassium	< 1	6	3	0
Augmentation de l'amylase	3	4	5	0
Diminution du calcium	< 1	2	2	0

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 3 août 2015

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).

Effets indésirables du médicament post-commercialisation

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.

Des données post-commercialisation limitées sont disponibles. 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 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Le ponatinib est métabolisé par des estérases et/ou amidases, et aussi par la CYP3A4. La prudence est de rigueur et l'on doit envisager une réduction de la dose de départ d'ICLUSIG à 30 mg lors de l'utilisation concomitante d'ICLUSIG et de puissants inhibiteurs de la CYP3A4.

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 médiée 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 administré avec ces médicaments.

Substances qui augmentent les concentrations sériques du ponatinib

Inhibiteurs de la CYP3A4

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

La prudence est de rigueur et une réduction de la dose de départ d'ICLUSIG à 30 mg doit être envisagée lors de l'utilisation concomitante d'ICLUSIG et de puissants inhibiteurs de la CYP3A4 comme la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, le voriconazole et le jus de pamplemousse (consulter Interactions médicament-aliments).

Substances qui diminuent les concentrations sériques du ponatinib

Inducteurs de la CYP3A4

Le ponatinib est principalement métabolisé par la CYP3A4. Par conséquent, une utilisation concomitante d'inducteurs de la CYP3A4 pourrait diminuer les concentrations plasmiqes 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 sous-exposition à ICLUSIG. Surveiller les patients pour déceler les signes de diminution de l'efficacité.

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 CYP3A4, 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 (AUC_{0-inf}), 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 sériques 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 lorsqu'ICLUSIG est administré avec ces substrats du P-gp ou de la BCRP.

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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 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 à tout prix.

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 sériques du ponatinib (consulter Interactions médicament-médicament). L'administration concomitante du millepertuis avec ICLUSIG doit être évitée.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

Effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des 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 : fatigue, étourdissement, somnolence et syncope. Les patients présentant des

étourdissements, souffrant de déficience visuelle ou d'autres effets indésirables doivent s'abstenir d'effectuer ces activités jusqu'à l'arrêt des effets (consulter EFFETS INDÉSIRABLES).

Alcool

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

AC-C POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

ICLUSIG doit seulement être prescrit et utilisé dans le cadre d'un traitement entrepris par un médecin qui a obtenu la certification pour le **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.

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.

Posologie recommandée

Une distinction absolue entre les patients en situation de risque et les patients qui ne sont pas en situation de risque d'événements d'occlusion artérielle et de thromboembolie veineuse ne peut être faite. La dose de départ optimale d'ICLUSIG n'est pas établie. Peu de données sont disponibles pour justifier une dose de départ de 30 mg d'ICLUSIG. Les données finales d'une étude de dosage de phase 2 à répartition aléatoire aideront à déterminer la dose de départ optimale d'ICLUSIG chez les patients adultes atteints de LMC et LLA Ph+.

La dose de départ recommandée pour ICLUSIG est de 45 mg une fois par jour. Envisager de réduire la dose d'ICLUSIG chez les patients atteints de LMC en phase chronique (PC) et de LMC en phase accélérée (PA) qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure. On peut prendre ICLUSIG avec ou sans nourriture. Les comprimés d'ICLUSIG doivent être avalés en entier. Les patients ne doivent pas écraser ou faire dissoudre les comprimés.

Conseiller aux patients de prendre ICLUSIG exactement comme prescrit, de ne pas modifier la dose et de ne pas arrêter de prendre ICLUSIG, à moins d'avis contraire de leur fournisseur de soins de santé. Les patients ne doivent pas prendre deux doses en même temps pour remplacer une dose oubliée.

Effectuer une surveillance visant à déceler des signes de thromboembolie veineuse et d'occlusion artérielle. ICLUSIG doit être immédiatement arrêté en cas d'occlusion vasculaire. La décision de reprendre le traitement avec ICLUSIG devrait se faire suite à une évaluation des avantages et des risques.

Indiquer aux patients qui souffrent d'intolérance au lactose qu'ICLUSIG contient du lactose.

Ajustement ou modification posologique

Un ajustement ou une interruption de la dose doivent être envisagés relativement à la toxicité hématologique (Tableau 5) ou non-hématologique (Tableau 6 et Tableau 7). Pour une dose de 30 mg ou 15 mg une fois par jour, des comprimés de 15 mg sont offerts.

ICLUSIG peut être temporairement arrêté ou sa dose peut être réduite lors d'anomalies hématologiques (neutropénie, thrombocytopénie, leucopénie, anémie, lymphopénie) qui ne sont pas liées à une leucémie sous-jacente.

Envisager de réduire la dose d'ICLUSIG de 45 mg une fois par jour à 15 mg une fois par jour pour les patients souffrant de LMC en phase chronique (PC) qui présentent une réponse cytogénétique majeure (RCM).

Envisager l'arrêt d'ICLUSIG si aucune réponse hématologique ne s'est produite après trois mois (90 jours).

Myélosuppression

Des ajustements posologiques pour la neutropénie ($PNN^* < 1,0 \times 10^9/l$) et la thrombocytopénie (plaquettes $< 50 \times 10^9/l$) qui ne sont pas associées à la leucémie sont résumés au Tableau 5.

Tableau 5 : Ajustements de la posologie en cas de myélosuppression

PNN* $< 1,0 \times 10^9/l$ ou plaquettes sanguines $< 50 \times 10^9/l$	Première apparition : <ul style="list-style-type: none">• Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose initiale de 45 mg dès que $PNN \geq 1,5 \times 10^9/l$ et plaquettes sanguines $\geq 75 \times 10^9/l$
	Seconde apparition : <ul style="list-style-type: none">• Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose de 30 mg dès que $PNN \geq 1,5 \times 10^9/l$ et plaquettes sanguines $\geq 75 \times 10^9/l$
	Troisième apparition : <ul style="list-style-type: none">• Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose de 15 mg dès que $PNN \geq 1,5 \times 10^9/l$ et plaquettes sanguines $\geq 75 \times 10^9/l$
* PNN = Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	

Toxicité hépatique

Les ajustements de la posologie recommandés en cas de toxicité hépatique sont résumés au Tableau 6.

Tableau 6 : Ajustements de la posologie en cas de toxicité hépatique

Hausse des transaminases hépatiques > 3 × LSN* (grade 2 ou supérieur)	Occurrence à 45 mg : <ul style="list-style-type: none">• Interrompre ICLUSIG et surveiller la fonction hépatique• Reprendre le traitement avec ICLUSIG à 30 mg dès le retour à un grade ≤ 1 (≤ 3 × LSN) Occurrence à 30 mg : <ul style="list-style-type: none">• Interrompre ICLUSIG et reprendre le traitement à 15 mg dès le retour à un grade ≤ 1 Occurrence à 15 mg : <ul style="list-style-type: none">• Arrêter ICLUSIG
Hausse des taux d'AST ou d'ALT ≥ 3 × LSN ainsi qu'une hausse des taux de bilirubine > 2 × LSN et phosphatase alcaline < 2 x LSN	Arrêter ICLUSIG
* LSN = limite supérieure de la normale pour les analyses de laboratoire	

Effet indésirable non hématologique

Si un effet indésirable cliniquement significatif ou grave (grade 3 ou supérieur) non hématologique se produit, modifier la dose, interrompre ou envisager d'arrêter le traitement avec ICLUSIG. Après la résorption de l'effet indésirable ou après l'atténuation de sa gravité, on peut reprendre le traitement avec ICLUSIG à la même dose selon le grade initial de l'effet indésirable.

Ne pas recommencer la prise d'ICLUSIG avant que l'effet indésirable grave (grade 3 ou supérieur) se soit résorbé ou que l'on juge que le bienfait potentiel de reprendre le traitement l'emporte sur les risques.

Chez les patients chez qui on soupçonne un événement occlusif artériel ou veineux, ICLUSIG doit être immédiatement interrompu. Une fois l'événement résorbé, la décision de reprendre le traitement avec ICLUSIG devrait se faire suite à une évaluation des avantages et des risques.

L'hypertension peut accroître le risque de thrombose artérielle et d'occlusion. L'hypertension doit être traitée pour normaliser la tension artérielle. Le traitement avec ICLUSIG doit être temporairement interrompu si l'hypertension n'est pas médicalement contrôlée (consulter CONTRE-INDICATIONS).

Envisager l'arrêt du traitement en présence d'une toxicité non hématologique de grade 4.

Pancréatite et hausse des taux de lipase/amylase

Les ajustements recommandés pour les effets indésirables pancréatiques sont résumés au Tableau 7. Si les hausses des taux de lipase sont accompagnées de symptômes abdominaux, ICLUSIG doit être interrompu et des tests diagnostiques appropriés doivent être envisagés afin d'exclure la pancréatite (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 7 : Ajustements posologiques en cas de pancréatite et de hausse des taux de lipase/amylase

Pancréatite de grade 2 et/ou augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase de grade 2	Continuer la prise d'ICLUSIG à la même dose.
Augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase de grade 3 ou 4 (> 2,0 x LSN*) uniquement	<p>Survenue avec 45 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose de 30 mg dès le retour à un grade ≤ 1 (< 1,5 x LSN) <p>Survenue avec 30 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose de 15 mg dès le retour à un grade \leq grade 1 (< 1,5 x LSN) <p>Survenue avec 15 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter ICLUSIG
Pancréatite de grade 3	<p>Survenue avec 45 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose de 30 mg dès le retour à un grade \leq grade 1 <p>Survenue avec 30 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose de 15 mg dès le retour à un grade ≤ 1 <p>Survenue avec 15 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter ICLUSIG
Pancréatite de grade 4	Arrêter ICLUSIG
* LSN = Limite supérieure de la normale pour les analyses de laboratoire	

Pour les patients pour qui les effets indésirables sont résolus, on doit envisager une augmentation de la dose, si cela est cliniquement justifié.

Insuffisance hépatique

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 (Child-Pugh A, B et C) (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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. La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/min, ou dont l'insuffisance rénale est terminale.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. Dans ce cas, celui-ci doit prendre la dose habituelle à l'heure fixée.

Administration

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

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.

En cas de surdosage avec ICLUSIG, le patient doit être mis sous observation et doit recevoir un traitement de soutien approprié.

Pour la gestion d'un surdosage soupçonné, contacter le centre antipoison de votre région.

AC-C MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le ponatinib est un inhibiteur de la kinase. Le ponatinib est un pan-inhibiteur puissant de la protéine 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, y compris les membres des familles de récepteurs VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH et des familles de kinases SRC et KIT, RET, TIE2, et FLT3.

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 a indiqué qu'il existe une augmentation importante des effets indésirables de grade 3 ou supérieur (thrombose artérielle, insuffisance cardiaque, hypertension, thrombocytopénie, 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 classiquement 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 changement considérable 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 %.

Pharmacocinétique

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- τ) 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.

Biotransformation : 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 concentrations plasmatiques-délais auprès de 81 patients durant l'étude de phase I (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 conditions particulières

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 : La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients atteints d'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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

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. La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, ou dont l'insuffisance rénale est terminale.

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et CONTRE-INDICATIONS).

CONSERVATION ET STABILITÉ

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.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ICLUSIG (comme chlorhydrate de ponatinib, comprimé de 15 mg)

Chaque comprimé pour administration par voie orale contient 15 mg de ponatinib (sous forme de 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. Les comprimés d'ICLUSIG 15 mg sont vendus dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) munis d'un bouchon à vis, contenant 30 ou 60 comprimés et une cartouche déshydratante.

ICLUSIG (comme chlorhydrate de ponatinib, comprimé de 45 mg)

Chaque comprimé pour administration par voie orale contient 45 mg de ponatinib (sous forme de 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. Les comprimés d'ICLUSIG 45 mg sont vendus dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 30 comprimés et une cartouche déshydratante.

Ingrédients non médicinaux

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé : talc, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171)

Présentation des formes posologiques

Les comprimés d'ICLUSIG (sous forme de chlorhydrate de ponatinib) 15 mg sont vendus dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 30 ou 60 comprimés.

Les comprimés d'ICLUSIG (sous forme de chlorhydrate de ponatinib) 45 mg sont vendus dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

ICLUSIG est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) et pour qui un autre traitement avec inhibiteur 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.

L'autorisation de mise en marché avec conditions est basée sur le taux de réponse. Lors de l'étude pivot, la majorité des réponses hématologiques se sont produites durant le premier mois. Envisager l'arrêt d'ICLUSIG si aucune réponse hématologique ne s'est produite après trois mois (90 jours).

ICLUSIG bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

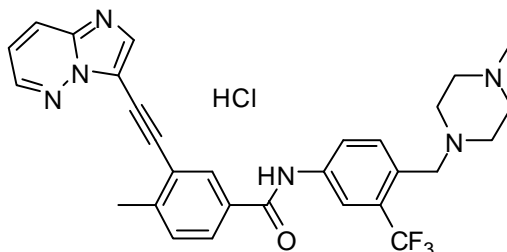
Substance pharmaceutique

Nom propre : ponatinib HCl

Nom chimique : 3-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yléthynyl)-4-méthyl-N-{4-[(4-méthyl)piperazin-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 développée :



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 µg/ml, 3,44 µg/ml et

0,16 µg/ml, respectivement, indiquant une diminution de la solubilité avec l'augmentation du pH.

AC-C ÉTUDES CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité d'ICLUSIG (sous forme de chlorhydrate de ponatinib), chez les patients présentant une LMC et LLA Ph+ et résistants ou intolérants au traitement ITK préalable, ont été évaluées chez 444 patients lors d'une étude à un groupe, en mode ouvert, internationale, multicentrique de phase 2 AP24534-10-201 (PACE). On a administré à tous les patients une dose de départ 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 et 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), soit le total des réponses cytogénétiques complètes (CCyR) et partielles (PCyR). Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient, dans le cas de la LMC-PC, la CHR et la MMR.

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, 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 et la survie globale.

L'étude PACE de phase 2 incluait 449 patients, parmi lesquels 444 avaient satisfait aux critères requis pour l'analyse (les patients non assignés comprenaient 5 patients de la population évaluée

sur le plan de l'innocuité [3 LMC-PC et 2 LMC-PA] avec des antécédents de traitement avec imatinib et une mutation T315I, mais aucune mutation indétectable au laboratoire centralisé) : 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 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. Au moment de l'analyse, les patients participant activement avaient un suivi médian de 37,3 mois (intervalle : 0,07 mois à 58,5 mois). Les caractéristiques démographiques initiales sont décrites dans le Tableau 8 ci-dessous. L'étude comprenait 133 patients (110 patients atteints de LMC-PC; 20 patients atteints de LMC-PA; 3 patients atteints de LMC-PB; 0 patient atteint de LLA Ph+). Au cours d'un suivi d'une durée minimale de 48 cycles (1 cycle = 28 jours), la majorité des patients participant activement (92/133 patients; 69,2 %) recevaient la dose de 15 mg au moment de la dernière dose non omise, tandis que 35/133 patients (26,3 %) recevaient la dose 30 mg, et 6/133 patients (4,5 %) recevaient la dose de 45 mg. Soixante-et-onze pour cent (318/449) des patients ont dû arrêter le traitement pendant plus de trois jours et 68 % (304/449) ont connu une réduction de la dose.

Tableau 8 : Données démographiques et caractéristiques de la maladie pour l'étude de phase 2 AP24534-10-201 (PACE, n = 449) : suivi d'une durée minimale de 48 cycles (1 cycle = 28 jours)

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	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥ 3	262 (58 %)
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.	

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 3 août 2015

Dans l'ensemble, 55 % 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. Au moment de l'analyse, la durée médiane du traitement par ICLUSIG était respectivement de 866 jours chez les patients atteints de LMC-PC, 590 jours chez ceux atteints LMC-PA, 89 jours chez ceux atteints de LMC-PB/ et 81 jours chez ceux atteints de LLA Ph+. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 9 et le Tableau 10.

Tableau 9 : Efficacité d'ICLUSIG chez les patients résistants ou intolérants atteints de LMC-PC de l'étude de phase 2 AP24534-10-201 (PACE, n = 449) : suivi d'une durée minimale de 48 cycles (1 cycle = 28 jours)

	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 % (%)	39 % (105/267) (33 à 46)	34 % (68/203) (27 à 40)	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 $\leq 0,1\%$ des transcrits BCR-ABL/ABL sur l'échelle internationale (IS) (soit $\leq 0,1\%$ BCR-ABL ^{IS} ; les patients doivent avoir le transcrite b2a2/b3a2 [p210]), dans le sang périphérique, mesuré par PCR quantitative inverse (qRT PCR).			

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 3 août 2015

94 % (intervalle 91 % à 97 %) des patients souffrant de LMC-PC ont atteint un CHR. Le délai médian estimé pour le CHR était de 14 jours.

Parmi les patients atteints de LMC-PC ayant déjà été traités avec un, deux, trois ou quatre ITK déjà sur le marché, 75 % (12/16), 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, le délai médian d'obtention de la réponse était de 84 jours (intervalle : 49 à 334 jours) et chez ceux ayant obtenu une MMR, le délai médian d'obtention de la réponse était de 168 jours (intervalle : 55 à 965 jours). Au moment de la soumission du rapport d'étude actualisé, au cours d'un suivi d'une durée minimale de 48 cycles (1 cycle = 28 jours) pour tous les patients participant activement, les durées médianes de MCyR et de MMR n'avaient pas encore été atteintes. D'après les estimations selon la méthode de Kaplan-Meier,

82 % (IC à 95 % : [74 % à 88 %]) des patients atteints de LMC-PC (durée médiane de traitement : 32,2 mois) qui ont obtenu une MCyR devraient maintenir cette réponse après 48 mois, et 61 % (IC à 95 % : [51 % à 70 %]) des patients atteints de LMC-PC ayant obtenu une MMR devraient maintenir cette réponse à 36 mois.

Au cours d'un suivi d'une durée minimale de 48 cycles (1 cycle = 28 jours), 3,4 % (9/267) des patients atteints de LMC-PC ont présenté une transformation de leur maladie, qui est passée à la phase LMC-PA ou LMC-PB.

Tableau 10 : Efficacité d'ICLUSIG chez les patients résistants ou intolérants atteints de LMC-PA, LMC-PB ou LLA Ph+ de l'étude de phase 2 AP24534-10-201 (PACE, n = 449) : suivi d'une durée minimale de 48 cycles (1 cycle = 28 jours)

	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 % n/N IC à 95 % (%)	57 % (37/65) (44 à 69)	56 % (10/18) (31 à 79)	32 % (12/38) (18 à 49)	29 % (7/24) (13 à 51)	50 % (5/10) (19 à 81)	36 % (8/22) (17 à 59)
Complète (CHR) ^c % n/N IC à 95 % (%)	49 % (32/65) (37 à 62)	56 % (10/18) (31 à 79)	24 % (9/38) (11 à 40)	17 % (4/24) (5 à 37)	40 % (4/10) (12 à 74)	32 % (7/22) (14 à 55)
Réponse cytogénétique majeure (MCyR) ^d % n/N IC à 95 % (%)	34 % (22/65) (23 à 47)	56 % (10/18) (31 à 79)	18 % (7/38) (8 à 34)	29 % (7/24) (13 à 51)	60 % (6/10) (26 à 88)	41 % (9/22) (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 (confirmé) : GB ≤ LSN fournie par le laboratoire d'analyses, PNN ≥ 1000/mm ³ , nombre de plaquettes sanguines ≥ 100 000/mm ³ , absence de cellules blastiques ou de promyélocytes dans le sang périphérique, cellules blastiques dans la moelle osseuse ≤ 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+).						

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 3 août 2015

Le délai médian d'obtention de la MaHR chez les patients atteints de LMC-PA (durée médiane du traitement : 19,4 mois), de LMC-PB (durée médiane du traitement : 2,8 mois) et de LLA Ph+ (durée médiane du traitement : 2,7 mois) 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.

Au moment de la soumission du rapport sur les patients ayant eu un suivi d'une durée minimale de 48 cycles (1 cycle = 28 jours), le délai médian d'obtention de la MaHR chez les patients atteints de LMC-PA, de LMC-PB et de LLA Ph+ était de 12,9 mois (intervalle : 1,2 à 52,3 mois et plus), 6,0 mois (intervalle : 1,8 à 47,4 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 52 semaines et à 104 semaines, 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 52 semaines et à 104 semaines, respectivement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie chez les animaux

Des tests cellulaires ont démontré que le ponatinib inhibe la BCR-ABL native (CI_{50} de 0,5 à 0,8 nM) avec une force d'environ 500 fois supérieure à celle de l'imatinib, 25 fois supérieure à celle du nilotinib et comparable à celle du dasatinib.

Le ponatinib a aussi inhibé des mutations 14/14 de la BCR-ABL connues pour conférer une résistance à d'autres inhibiteurs approuvés de la BCR-ABL. En plus de la T315I (CI_{50} de 8 à 11 nM), ceux-ci incluent Y253H, E255K, E255V, T315A, F317L, F317V et F359V. Dans un modèle cellulaire accéléré de mutagenèse ayant identifié avec succès des mutations qui confèrent une résistance clinique au imatinib, au dasatinib et au nilotinib, aucune mutation de la BCR-ABL susceptible de conférer une résistance à 40 nM (21 ng/mL) de ponatinib n'a été détectée. Sur les modèles *in vivo*, le ponatinib administré par voie orale a entraîné une réduction de la tumeur et prolongé la survie de souris porteuses de tumeurs exprimant une BCR-ABL native ou BCR-ABL à mutation T315I.

Pharmacocinétique chez les animaux

Une série d'études *in vitro* et *in vivo* sur les souris, les rats et les singes a été effectuée afin de déterminer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du ponatinib.

Le ponatinib a été facilement absorbé après une administration par voie orale avec un T_{max} de 4 à 6,5 heures chez les rats et les singes. La biodisponibilité orale chez les rats et les singes était de 54 % et de 21 %, respectivement. La demi-vie terminale du ponatinib dans les échantillons plasmatiques après une dose par i.v. était de 9,7 et 5,3 heures chez les rats et les singes, respectivement. Après une dose orale de [^{14}C]ponatinib, la radioactivité était principalement excrétée dans les excréments des rats, des singes et des humains. Approximativement 10 % ou moins de la dose radioactive était excrétée dans l'urine; l'élimination urinaire était une voie négligeable chez les rats, les singes et les humains. Le ponatinib était principalement éliminé par le métabolisme chez les rats, les singes et les humains.

Le [^{14}C]ponatinib était rapidement et largement distribué dans tout l'organisme après une administration orale chez le rat. Le ponatinib était extrêmement lié aux protéines du plasma (> 99 %) chez les souris, les rats, les singes et les humains. Le ponatinib n'a pas montré de

spécificité de liaison aux érythrocytes et la distribution d'équilibre du ponatinib dans le sang total et le plasma ne dépendait pas de la concentration. Le ponatinib n'est pas un substrat, ou est un faible substrat pour la glycoprotéine P (P-gp) et pour la BCRP. Le ponatinib n'est pas un substrat de OATP1B1, OATP1B3 ou OCT1. Le ponatinib n'est pas un inhibiteur de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT1, OAT3 et OCT2. Le ponatinib est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et de la BSEP aux concentrations CI_{50} (μM) de 0,491, de 0,013 et de 31,5, respectivement.

Le ponatinib est un inhibiteur réversible des enzymes CYP450 *in vitro* aux concentrations CI_{50} de l'ordre de 5,2 à 13,6 μM . Le ponatinib n'est pas susceptible d'inhiber le métabolisme CYP de médicaments concomitants *in vivo* à des concentrations plasmatiques $\leq 0,260 \mu\text{M}$ (Bjornsson et coll., 2003). Comme les moyennes géométriques des concentrations plasmatiques maximales de ponatinib à la dose clinique recommandée de 45 mg étaient de 0,145 μM , le risque que le ponatinib inhibe le métabolisme d'autres médicaments est faible. Le ponatinib n'est pas un inhibiteur métabolique ou dépendant du temps. Le principal métabolite plasmatique humain, l'AP24600, était un très faible inhibiteur des CYP ($CI_{50} > 100 \mu\text{M}$).

In vivo, le ponatinib est hydrolysé par des estérases ou amidases non spécifiques. Le métabolite d'hydrolyse de l'amide AP24600 était le principal métabolite dans le plasma chez le rat et l'humain, mais le plasma des singes n'en contenait que des traces. Dans le plasma des rats, des singes et des humains, l'AP24600 était à 50,2 %, < 1 % et à 14,9 % des taux de ponatinib. Chez les rats, le métabolisme du ponatinib est dominé par la formation du métabolite N-desméthyle AP24567 qui est excrété dans les selles et de l'AP24600 (et ses métabolites en aval) qui est excrété dans l'urine. Chez les singes, l'excrétion hépatique était importante. Dans les selles des singes, une radioactivité liée au médicament était présente principalement comme composé parental ou comme ponatinib N-desméthyle, ponatinib hydroxylé, lactame double de la fraction de pipérazine et ponatinib N-oxyde.

TOXICOLOGIE

Toxicité à dose unique

Chez les souris, des doses uniques de 50 et de 150 mg/kg de ponatinib n'ont entraîné aucun symptôme. À 450 mg/kg, on a signalé un poil rugueux, une diminution du gain pondéral réversible ainsi qu'une réduction de la consommation alimentaire. La concentration maximale sans effet nocif observé (CSENO) pour le ponatinib était de 150 mg/kg lors d'une administration unique par voie orale chez les souris.

Les rats à qui l'on avait administré des doses uniques par voie orale de 10 mg/kg de ponatinib étaient asymptomatiques, à l'exception de fourrure dégarinée chez un animal/sexe. Des baisses passagères en ce qui a trait aux réticulocytes, à l'albumine et au rapport A:G ont été observées. À des doses de 30 et 100 mg/kg, l'examen histopathologique a révélé que la morbidité et la mortalité chez plusieurs de ces animaux semblaient être associées à l'immunosuppression liée au ponatinib (en raison de la déplétion lymphoïde). La septicémie bactérienne était une séquelle de l'immunosuppression, et il y avait de nombreuses altérations des tissus systémiques qui semblaient consécutives à la septicémie/à l'hypoperfusion/au choc. De plus, une nécrose monocellulaire associée aux fonctions exocrines du pancréas et aux cellules épithéliales de la crypte intestinale a été observée à une dose de 100 mg/kg. Des signes cliniques ont également été

signalés dans les groupes recevant les doses de 30 et de 100 mg/kg. La concentration maximale sans effet nocif observé (CSENO) pour le ponatinib était de 10 mg/kg lors d'une administration unique par voie orale chez les rats.

Les doses de 5, 15 et 45 mg/kg administrées aux singes Cynomolgus ont été bien tolérées, et la seule observation clinique d'importance était des cas de peau sèche et squameuse et d'érythème léger à modéré aux doses de 15 et de 45 mg/kg. Un léger amaigrissement réversible et une consommation alimentaire réduite ont été observés aux doses de 15 et 45 mg/kg pendant la première semaine post-dose. Aucun changement lié au ponatinib n'a été noté en ce qui a trait aux paramètres d'hématologie, de chimie clinique, de coagulation ou d'analyse d'urine. Des souffles cardiaques systoliques ont été notés individuellement chez les animaux traités avec 5 et 45 mg/kg. Des souffles cardiaques ont également été notés chez certains animaux à la fin d'une étude de toxicité par administration de ponatinib répétée de 28 jours sur les singes Cynomolgus, et il a été démontré que ces souffles étaient réversibles. Lors des deux études, aucune corrélation macroscopique ou microscopique n'a été notée.

Toxicité à doses répétées

Des études pivot 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. On a observé de légères hausses des taux d'enzymes hépatiques à des niveaux d'exposition pertinents du point de vue clinique ou à des niveaux d'exposition plus faibles. Cependant, aucune corrélation histologique n'a été observée après examen microscopique sur des échantillons de foie. 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. Les souffles cardiaques observés lors de l'étude de toxicité à dose unique chez les singes ont également été observés lors des études à doses répétées.

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 après l'arrêt du traitement. On a noté des changements hyperplasiques/hypoplasiques des chondrocytes au niveau de la physe lors d'études de toxicité à doses répétées chez les rats. 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. On a

observé des signes microscopiques associés au ponatinib dans les ovaires (atrésie folliculaire accrue) et les testicules (dégénérescence minimale des cellules germinales) chez les animaux ayant été traités avec 5 mg/kg de ponatinib dans le cadre des études de toxicité à doses répétées chez le singe *Cynomolgus*.

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.

Carcinogénèse et mutagenèse

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 2000 mg/kg.

Dans une étude de deux ans sur la carcinogénèse, 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 mg/kg/jour. La dose de 0,8 mg/kg/jour chez les femelles a été associée à des taux d'exposition plasmatique généralement inférieurs ou équivalents à ceux observés chez l'humain à des doses allant de 15 mg à 45 mg par 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. 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.

Reprotoxicité

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 léthalité 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.

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.

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).

RÉFÉRENCES

Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et coll. *European LeukemiaNet (ELN) recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013*. *Blood*. 8 août 2013;122(6):872-84. Identificateur d'objet numérique : 10.1182/blood-2013-05-501569. Publié en ligne le 26 juin 2013. Révision.

Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, et coll. *Perspective. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: A pharmaceutical research and manufacturers of America (PhRMA) perspective*. *Drug Metabolism and Disposition*. 2003;31:815-32.

Bradeen HA, Eide CA, O'Hare T, et coll. *Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BMS-354825), and nilotinib (AMN107) in an N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: high efficacy of drug combinations*. *Blood*. 1^{er} oct. 2006;108(7):2332-8.

Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et coll. *Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias*. *New Engl J Med*. 29 nov. 2012;367(22):2075-88.

Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et coll. *A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias*. *N Engl J Med*. 7 nov. 2013;369(19):1783-96. Identificateur d'objet numérique : 10.1056/NEJMoa1306494. Publié en ligne le 1^{er} nov. 2013.

O'Brien S, Radich JP, Abboud CN, et coll. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]). Chronic Myelogenous Leukemia*. Version 1. 2015. *National Comprehensive Cancer Network, Inc.*

Sonnichsen D, Dorer DJ, Cortes J, et coll. *Analysis of the potential effect of ponatinib on the QTc interval in patients with refractory hematological malignancies*. *Cancer Chemother Pharmacol*. 23 avril 2013.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS

ICLUSIG est utilisé pour traiter les adultes atteints des types suivants de leucémie et qui ne bénéficient plus d'un traitement par d'autres médicaments :

- la leucémie myéloïde chronique (LMC)
- la leucémie aiguë lymphoblastique positive pour le chromosome Philadelphie (LLA Ph+)

L'autorisation de mise en marché avec conditions est basée sur le taux de réponse. On a noté des améliorations chez la majorité des patients après un mois d'étude clinique. Consultez votre médecin si votre état n'a connu aucune amélioration après avoir pris ICLUSIG pendant 3 mois. Votre médecin pourrait vous conseiller d'arrêter le traitement avec ICLUSIG.

ICLUSIG pour cette indication a été approuvé avec conditions. Santé Canada est en attente des résultats d'études permettant d'attester son avantage clinique. Communiquez avec vos fournisseurs de soins de santé pour plus de détails.

Qu'est-ce qu'un Avis de conformité conditionnel (AC-C)?

L'AC-C est une autorisation de commercialisation accordée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique de Santé Canada sur les AC-C sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies ou d'affections graves, mortelles ou sévèrement débilitantes. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, selon l'évaluation des risques et des avantages correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil avantages-risques était sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada autorise l'accès à ces produits à la condition que les promoteurs procèdent à d'autres études cliniques afin de vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

^{Pr}ICLUSIG®

Comprimés de ponatinib
(sous forme de chlorhydrate de ponatinib)

Ce feuillet constitue la troisième partie d'une « monographie de produit » en trois parties publiée à la suite de l'approbation conditionnelle de la vente d'ICLUSIG au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur ICLUSIG. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour toute question relative au médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

ICLUSIG est utilisé pour traiter les adultes atteints des types suivants de leucémie et qui ne bénéficient plus d'un traitement par d'autres médicaments :

- la leucémie myéloïde chronique (LMC)
- la leucémie aiguë lymphoblastique positive pour le chromosome Philadelphie (LLA Ph+)

Les effets de ce médicament :

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.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas ICLUSIG dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au ponatinib
- vous êtes allergique à l'un des autres composants contenus dans ce médicament
- vous êtes enceinte
- 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.

L'ingrédient médicamenteux est :

Ponatinib (sous forme de chlorhydrate de ponatinib).

Les ingrédients non médicinaux sont :

Silice (colloïdale anhydre), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, glycolate d'amidon sodique, talc, dioxyde de titane.

La présentation :

Comprimés, 15 mg et 45 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Seul un médecin peut prescrire ICLUSIG :

- s'il est certifié pour le 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 :

- Obstruction de vos artères pouvant occasionner des effets secondaires graves et pouvant parfois conduire à une amputation ou la mort
- Caillots sanguins dans les veines, surtout celles des jambes, qui peuvent se rendre jusqu'aux vaisseaux sanguins des poumons et causer la mort
- Problèmes cardiaques pouvant occasionner la mort
- Saignement pouvant occasionner la mort
- Troubles hépatiques pouvant occasionner la mort
- Myélosuppression, une baisse de production des globules sanguins
- Pancréatite, inflammation du pancréas

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien AVANT de prendre ICLUSIG 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
- eu précédemment ou vous envisagez avoir une intervention chirurgicale
- des antécédents de caillots sanguins dans vos vaisseaux sanguins ou des problèmes cardiaques, y compris une insuffisance cardiaque ou des battements irréguliers du cœur
- des antécédents d'hypercholestérolémie
- une pression artérielle élevée et ses complications, dont la séparation des couches de la paroi d'une artère (dissection de l'aorte)
- vous souffrez d'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
 parce que le lactose est un ingrédient non médicamenteux d'ICLUSIG

- des antécédents de rétrécissement des vaisseaux sanguins affectant un ou les deux reins
- 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.

Votre médecin pourrait vouloir prendre des mesures supplémentaires.

- Des troubles oculaires peuvent se produire pendant la prise d'ICLUSIG. Veuillez informer votre médecin sans attendre si vous ressentez un ou l'autre des troubles visuels suivants pendant le traitement : vision floue, sécheresse oculaire, douleur oculaire.

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. Vous pouvez présenter une vision trouble, des étourdissements, de la fatigue, une sensation d'avoir la tête légère ou un évanouissement.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament dans les cas ci-dessous :

- si vous êtes enceinte ou vous pensez être enceinte;
- si vous allaitez. Arrêtez l'allaitement pendant le traitement avec ICLUSIG. On ignore si ICLUSIG est excrété dans le lait maternel;
- si vous planifiez concevoir un bébé.

Capacité à concevoir un enfant

ICLUSIG peut diminuer les chances de devenir enceinte ou de concevoir un enfant. Cela n'a pas été testé sur les humains.

Conseils en matière de contraception pour les hommes et les femmes qui prennent ce médicament

- Les femmes doivent éviter de devenir enceintes. Utilisez une méthode de contraception efficace lors de la prise de ce médicament. On ignore si ce médicament affecte la façon dont fonctionnent les pilules contraceptives. Employez une méthode de contraception différente ou supplémentaire pendant la prise de ce médicament.
- Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant la prise de ce médicament.

N'utilisez ce médicament durant la grossesse que si votre médecin vous dit que cela est absolument nécessaire. Il existe des risques potentiels pour l'enfant à naître.

Votre médecin procédera à :

- des tests portant sur vos fonctions cardiaques, artérielles et veineuses
- un hémogramme complet

- pendant les trois premiers mois de traitement : toutes les 2 semaines
- après les trois premiers mois de traitement : une fois par mois ou selon les directives de votre médecin
- une vérification des taux sériques de lipase, une protéine
 - pendant les deux premiers mois de traitement : toutes les 2 semaines
 - après les deux premiers mois de traitement : une fois par mois ou selon les directives de votre médecin
- des tests sanguins pour vérifier l'état de votre fonction hépatique
 - selon les directives de votre médecin
- un examen oculaire au début du traitement et pendant celui-ci
- un dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B avant d'amorcer le traitement par ICLUSIG, et pendant le traitement au besoin

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les compléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les médicaments pouvant interagir avec ICLUSIG incluent :

- les pilules contraceptives pourraient ne pas fonctionner aussi bien pour prévenir la grossesse. On ignore si ICLUSIG influe sur le bon fonctionnement des contraceptifs oraux. Une méthode de contraception alternative ou supplémentaire doit être utilisée.
- kétoconazole, itraconazole, voriconazole : médicaments pour traiter les infections fongiques.
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir : médicaments pour traiter les infections au VIH.
- clarithromycine, tétracycline, troléandomycine : médicaments pour traiter plusieurs types d'infections bactériennes.
- néfazodone : un médicament pour traiter la dépression.
- millepertuis : un produit à base de plantes pour traiter la dépression.
- carbamazépine : un médicament pour traiter l'épilepsie, étapes dépressive ou euphorique et certains troubles de la douleur.
- phénobarbital, phénytoïne : médicaments pour traiter les convulsions.
- rifabutine, rifampicine : médicaments pour traiter la tuberculose ou certaines autres infections.
- digoxine : un médicament pour traiter la faiblesse cardiaque.
- dabigatran : un médicament pour prévenir la formation de caillots sanguins.
- colchicine : un médicament pour traiter la goutte.
- pravastatine, rosuvastatine : médicaments pour abaisser les taux de cholestérol.
- méthotrexate : un médicament pour traiter l'inflammation grave des articulations (polyarthrite rhumatoïde), le cancer et le psoriasis, une maladie de la peau.

- sulfasalazine : un médicament pour traiter les graves inflammations abdominales et rhumatismales.

Évitez de consommer les aliments suivants parce qu'ils interagissent avec ICLUSIG :

- pamplemousse et jus de pamplemousse;
- carambole;
- grenade;
- oranges de Séville;
- autres fruits similaires.

USAGE ADÉQUAT DE CE MÉDICAMENT

Il s'agit d'un traitement à long terme. Sauf avis contraire de votre médecin, ne modifiez pas la dose. Prenez toujours ce médicament exactement tel que prescrit par votre médecin ou votre pharmacien. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Prenez ICLUSIG de façon quotidienne pour toute la durée prescrite.

Avalez les comprimés en **entier**, avec un verre d'eau. Les patients NE doivent PAS écraser ou faire dissoudre les comprimés.

Vous pouvez prendre ICLUSIG avec ou sans nourriture.

Dose usuelle recommandée : Un comprimé de 45 mg une fois par jour

Votre médecin pourrait réduire votre dose ou vous dire d'arrêter de prendre le médicament si vous présentez certains effets secondaires, notamment :

- Analyses sanguines anormales
- Inflammation du pancréas
- Troubles cardiaques ou des vaisseaux sanguins

Des comprimés de 15 mg sont offerts si votre médecin réduit votre dose.

Pour 15 mg par jour : Prendre un comprimé de 15 mg

Pour 30 mg par jour : Prendre deux comprimés de 15 mg

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les patients âgés de 65 ans et plus sont plus susceptibles d'être affectés par des effets secondaires.

Ces effets secondaires pourraient comprendre les suivants :

- 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
- saignements de nez
- 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
- Sens du toucher accru ou réduit. Fourmillements, picotements, démangeaisons, engourdissements et douleurs dans les mains et les pieds
- rétention hydrique dans les bras et/ou les jambes
- incapacité d'avoir ou de maintenir une érection
- pression artérielle élevée ou aggravation d'une pression artérielle élevée (maux de tête, étourdissements, douleur dans le thorax ou essoufflement)

Le virus de l'hépatite B (une infection virale du foie) pourrait être réactivé chez les personnes ayant déjà été infectées par ce virus. Une réactivation du virus a été observée chez certains patients qui sont porteurs de ce virus depuis longtemps et qui ont reçu un traitement par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Chez certains patients, ce virus peut être mortel.

Si l'une de ces manifestations vous affecte gravement, informez-en votre médecin ou pharmacien.

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 : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/Effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquents	Douleur abdominale		√	
	Diminution du nombre de globules sanguins appelés plaquettes : Saignement ou tendance aux ecchymoses		√	
	Diminution du nombre de globules rouges : fatigue et manque d'énergie, essoufflement, battements cardiaques perceptibles, teint pâle		√	
Fréquents	Insuffisance cardiaque : enflure des chevilles ou jambes, essoufflement, toux, rétention hydrique, fatigue, manque d'appétit, nausée		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<p>Accumulation anormale de liquide autour du cœur : respiration difficile ou douloureuse, douleur thoracique, toux, étourdissement, fréquence cardiaque rapide</p>		√	
<p>Faiblesse cardiaque, crise cardiaque : douleur ou inconfort à la poitrine, aux bras, au cou, à la mâchoire ou à l'estomac, essoufflement</p>		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<p>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 ou jambes</p>		√	
<p>Rétrécissement des vaisseaux sanguins du cœur : Pression inconfortable, sensation de plénitude ou douleur au thorax (angine)</p>		√	
<p>Liquide dans la poitrine : douleur thoracique, toux, fièvre, hoquet, respiration rapide, essoufflement</p>		√	
<p>Pancréatite : douleur grave à l'estomac et au dos, nausée et vomissement</p>		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Problèmes de circulation sanguine , y compris une thrombose artérielle (caillot sanguin) pouvant parfois conduire à une amputation ou nécessitant une revascularisation (chirurgie visant à restaurer la circulation sanguine avec une greffe de vaisseau sanguin)		√	
Infection pulmonaire/ pneumonie : fièvre, toux, essoufflement, frissons, douleur thoracique, fatigue		√	
Septicémie/infection du sang : fièvre, hausse de la fréquence cardiaque et respiratoire		√	
Faible taux de globules blancs : fièvre, souvent avec signes d'infection		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Pouls anormal : rapide, irrégulier ou lent		√	
Caillot sanguin dans une veine profonde : enflure ou douleur dans la jambe, la cheville ou le pied. Chaleur ou changement de la coloration de la peau, comme lorsque l'endroit affecté devient pâle, rouge ou bleu		√	
Caillot de sang dans les artères des poumons : douleur thoracique, essoufflement, toux, respiration rapide		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Accident vasculaire cérébral (causé par un saignement dans le cerveau consécutif à la rupture d'un vaisseau sanguin ou par un blocage dans les vaisseaux sanguins irriguant le cerveau) : trouble d'élocution et de compréhension, faiblesse ou engourdissement dans le visage, un bras ou une jambe, trouble visuel dans un œil ou les deux yeux, étourdissement, mal de tête sévère, difficulté à marcher et perte d'équilibre		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Non fréquents Syndrome de lyse tumorale : troubles métaboliques causés par la dégradation des cellules cancéreuses qui meurent (insuffisance rénale, pouls anormal)		√	
Troubles oculaires : veines oculaires obstruées, vision trouble, troubles visuels ou cécité		√	
Hémorragie gastrique : sang dans les selles, vomissement de sang, selles noires ou goudronneuses		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<p>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, urine foncée</p>		√	
<p>Rétrécissement des vaisseaux sanguins irriguant les reins, pouvant entraîner de l'hypertension</p>		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	<p>Dissection artérielle (douleur grave et soudaine dans le dos, la poitrine ou l'abdomen)</p>	√	
	<p>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 toux, 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.</p>	√	
Inconnus	<p>Réactivation du virus de l'hépatite B : voir les symptômes de lésions au foie ci-dessus</p>	√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Inconnus		√	
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.		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
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.		√	

Ceci n'est pas une liste exhaustive de tous les effets indésirables. En cas d'effet inattendu pendant un traitement avec ICLUSIG, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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 la boîte et l'étiquette du flacon. Le produit peut être utilisé jusqu'au dernier jour du mois indiqué.

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

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet indésirable soupçonné, associé aux produits de santé, de l'une des deux façons suivantes :

- Consulter la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- Appeler sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour de plus amples renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE

Que signifie le 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 porte-feuille/alerte à l'intention du patient et que dois-je en faire?

La Carte porte-feuille/alerte à l'intention du patient contient de l'information importante relative aux effets secondaires graves d'ICLUSIG. La Carte porte-feuille/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 avant 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.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, à l'adresse www.iclusigcdp.ca; ou en communiquant avec Paladin Labs Inc., au :
1-888-867-7426 (anglais et français)

Ce feuillet a été préparé par ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (une filiale en propriété exclusive de Takeda Pharmaceutical Company Limited).

Dernière révision : 9 août 2019

ICLUSIG® est une marque déposée d'ARIAD Pharmaceuticals, Inc., une filiale en propriété exclusive de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

© 2017 ARIAD Pharmaceuticals Inc. Tous droits réservés.

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