

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Iclusig 15 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg ponatinib (som hydrochlorid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Hvid, bikonveks, rund, filmovertrukket tablet, som er cirka 6 mm i diameter, præget med "A5" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Iclusig er indiceret til behandling af voksne patienter med

- kronisk myeloid leukæmi (CML) i kronisk fase, accelereret fase eller blastfase, der er resistent over for dasatinib eller nilotinib, der er intolerant over for dasatinib eller nilotinib, og til hvem videre behandling med imatinib ikke er klinisk relevant eller som har T315I-mutationen.
- Philadelphiakromosom positiv akut lymfoblastær leukæmi (Ph+ ALL), der er resistente over for dasatinib, der er intolerante over for dasatinib, og til hvem videre behandling med imatinib ikke er klinisk relevant eller som har T315I-mutationen.

Se pkt. 4.2 "Vurdering af kardiovaskulær status inden start af behandling" og pkt. 4.4 "Situationer, hvor en alternativ behandling kan overvejes".

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af patienter med leukæmi. Hæmatologisk støtte som f.eks. transfusion af trombocytter og hæmatopoietiske vækstfaktorer kan anvendes under behandlingen, hvis det er klinisk indiceret.

Inden behandling med ponatinib indledes, skal patientens kardiovaskulære status vurderes, herunder anamnese og helbredsundersøgelse, og kardiovaskulære risikofaktorer skal håndteres aktivt. Den kardiovaskulære status skal fortsat overvåges, og medicinsk og understøttende behandling af tilstande, der øger den kardiovaskulær risiko, skal optimeres under behandlingen med ponatinib.

### Dosering

Den anbefalede startdosis er 45 mg ponatinib én gang dagligt. Til standard dosis på 45 mg én gang dagligt findes der en 45 mg filmovertrukket tablet. Behandlingen skal fortsættes, så længe patienter ikke viser tegn på sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Patienter skal monitoreres for respons i henhold til normale kliniske retningslinjer.

Hvis komplet hæmatologisk respons ikke er opnået efter 3 måneder (90 dage), skal seponering af ponatinib overvejes.

Risikoen for vaskulære okklusive hændelser er sandsynligvis dosisrelateret. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at give formelle anbefalinger om dosisreduktion (ved fravær af en bivirkning) hos patienter med CML i kronisk fase, der har opnået major cytogenisk respons. Hvis dosisreduktion overvejes, skal følgende faktorer tages i betragtning i den individuelle benefit-risk-vurdering: kardiovaskulær risiko, bivirkninger ved ponatinib-behandling, tid til cytogenetisk respons og BCR-ABL-transskriptniveauer (se pkt. 4.4 og 5.1). Hvis dosis reduceres, anbefales nøje overvågning af respons.

### Styring af toksicitet:

Dosismodifikationer eller doseringsafbrydelse skal overvejes til styring af hæmatologisk og ikke-hæmatologisk toksicitet. I tilfælde af alvorlige bivirkninger skal behandlingen seponeres.

Hos patienter, hvor bivirkninger er ophørt eller reduceret i sværhedsgrad, kan det overvejes at genoptage behandlingen med Iclusig og optrappe dosis til den daglige dosis, som blev anvendt før bivirkningen, hvis det er klinisk relevant.

Til en dosis på 30 mg eller 15 mg én gang dagligt findes der 15 mg filmovertrukne tabletter.

### *Myelosuppression*

Dosismodifikationer ved neutropeni ( $ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) og trombocytopeni (trombocytaltal  $< 50 \times 10^9/l$ ), som ikke er relateret til leukæmi, er opsummeret i tabel 1.

**Tabel 1 Dosisjusteringer ved myelosuppression**

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ eller trombocytaltal $< 50 \times 10^9/l$	Første forekomst: <ul style="list-style-type: none"><li>• Pausér Iclusig og genoptag med den oprindelige startdosis på 45 mg efter bedring til <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> og trombocytaltal <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Anden forekomst: <ul style="list-style-type: none"><li>• Pausér Iclusig og genoptag med 30 mg efter bedring til <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> og trombocytaltal <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Tredje forekomst: <ul style="list-style-type: none"><li>• Pausér Iclusig og genoptag med 15 mg efter bedring til <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> og trombocytaltal <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
*ANC = absolut neutrofilantal	

### *Vaskulær okklusion*

Hvis det mistænkes, at en patient er ved at udvikle en arteriel eller venøs okklusiv hændelse, skal Iclusig omgående seponeres. En overvejelse af fordele og risici skal være vejledende for beslutningen om at genoptage behandlingen med Iclusig (se pkt. 4.4 og 4.8), når hændelsen er afhjulpet.

Hypertension kan øge risikoen for arterietrombose. Iclusig-behandlingen bør midlertidigt seponeres, hvis hypertension ikke kan kontrolleres medicinsk.

### *Pancreatitis*

Anbefalede modifikationer ved pancreatiske bivirkninger er opsummeret i tabel 2.

**Tabel 2 Dosisjusteringer ved pancreatitis og forhøjelse af lipase/amylase**

Grad 2 pancreatitis og/eller asymptomatisk forhøjelse af lipase/amylase	Fortsæt Iclusig med samme dosis
Kun grad 3 eller 4 asymptomatisk forhøjelse af lipase/amylase (> 2,0 x IULN*)	Forekomst ved 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausér Iclusig og genoptag med 30 mg efter bedring til ≤ grad 1 (&lt; 1,5 x IULN)</li> </ul> Recidiv ved 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausér Iclusig og genoptag med 15 mg efter bedring til ≤ grad 1 (&lt; 1,5 x IULN)</li> </ul> Recidiv ved 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overvej at seponere Iclusig</li> </ul>
Grad 3 pancreatitis	Forekomst ved 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausér Iclusig og genoptag med 30 mg efter bedring til &lt; grad 2</li> </ul> Recidiv ved 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausér Iclusig og genoptag med 15 mg efter bedring til ≤ grad 2</li> </ul> Recidiv ved 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overvej at seponere Iclusig</li> </ul>
Grad 4 pancreatitis	Pausér Iclusig
*IULN = laboratoriets øvre normalgrænse	

*Ældre patienter*

Ud af de 449 patienter i det kliniske studie med Iclusig var 155 (35 %) ≥ 65 år. I sammenligning med patienter < 65 år er det mere sandsynligt, at ældre patienter vil opleve bivirkninger.

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med nedsat leverfunktion kan få den anbefalede startdosis. Forsigtighed anbefales ved administration af Iclusig til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Ponatinib udskilles ikke primært via nyrene. Iclusig er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med estimeret kreatinin-clearance på ≥ 50 ml/min bør uden risiko kunne tage Iclusig uden der er foretaget dosisjustering. Det anbefales at være forsigtig med at give Iclusig til patienter med estimeret kreatinin-clearance på < 50 ml/min eller med nyresygdom i terminalstadiet.

*Pædiatrisk population*

Iclusigs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tabletterne skal sluges hele. Patienterne må ikke knuse eller opløse tabletterne. Iclusig kan tages sammen med eller uden mad.

Patienterne bør informeres om, at de ikke må synke den dåse med tørremiddel, som der findes i flasken.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Vigtige bivirkninger

#### *Myelosuppression*

Iclusig er forbundet med svær (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events grad 3 eller 4) trombocytopeni, neutropeni og anæmi. Hyppigheden af disse bivirkninger er større hos patienter med CML i accelereret fase (AP-CML) eller CML i blastfase (BP-CML)/Ph+ ALL i blastfase end hos patienter med CML i kronisk fase (CP-CML). Der bør tages fuldstændigt blodbillede hver 2. uge i de første 3 måneder og herefter hver måned, eller som klinisk indiceret. Myelosuppression var som regel reversibel og kunne oftest håndteres ved midlertidigt at seponere Iclusig eller reducere dosis (se pkt. 4.2).

#### *Vaskulær okklusion*

Arterielle og venøse tromboser og okklusioner, herunder letal myokardieinfarkt, apopleksi, stenose i de store hjernearterier, svær perifer karsygdom og behov for akut revaskulariserende indgreb, er forekommet hos patienter behandlet med Iclusig. Patienter med og uden kardiovaskulære risikofaktorer, inklusive patienter på 50 år og derunder, oplevede disse hændelser. Bivirkninger i form af vaskulær okklusion var hyppigere med stigende alder og hos patienter med iskæmi, hypertension, diabetes eller hyperlipidæmi i anamnesen.

Risikoen for vaskulære okklusive hændelser er sandsynligvis dosisrelateret (se pkt. 4.2 og 5.1).

I fase 2-forsøget forekom der arterielle og venøse okklusive bivirkninger hos 23 % af patienterne (behandlingsrelateret hyppighed). Nogle patienter oplevede mere end en type bivirkning. Arterielle kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære okklusive bivirkninger forekom hos hhv. 9,6 %, 7,3 % og 6,9 % af Iclusig-behandlede patienter (behandlingsrelaterede hyppigheder). Venøse okklusive bivirkninger forekom hos 5,0 % af patienterne (behandlingsrelateret hyppighed).

I fase 2-forsøget forekom der alvorlige arterielle og venøse okklusive bivirkninger hos 18 % af patienterne (behandlingsrelateret hyppighed). Alvorlige arterielle kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære okklusive bivirkninger forekom hos hhv. 6,7 %, 5,6 % og 5,1 % af Iclusig-behandlede patienter (behandlingsrelaterede hyppigheder). Alvorlige venøse okklusive bivirkninger forekom hos 4,5 % af patienterne (behandlingsrelateret hyppighed) (se pkt. 4.8).

Iclusig bør ikke anvendes til patienter med myokardieinfarkt, tidligere revaskulariserende indgreb eller apopleksi i anamnesen, medmindre patientens potentielle nytte af behandlingen vejer tungere end risikoen (se pkt. 4.2 og 4.8). Før behandling med ponatinib indledes hos disse patienter, skal alternative behandlingsmuligheder overvejes.

Før behandling med ponatinib indledes, skal patientens kardiovaskulære status vurderes, herunder anamnese og helbredsundersøgelse, og kardiovaskulære risikofaktorer skal håndteres aktivt. Kardiovaskulær status skal fortsat overvåges, og medicinsk og understøttende behandling af tilstande, der øger den kardiovaskulære risiko, skal optimeres under behandlingen med ponatinib.

Patienten skal overvåges for tegn på tromboemboli og vaskulær okklusion, og Iclusig skal omgående seponeres i tilfælde af vaskulær okklusion. En afvejning af fordele og risici skal være vejledende for beslutningen om at genoptage Iclusig-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hypertension kan øge risikoen for arterielle trombotiske hændelser. Under behandling med Iclusig skal blodtrykket overvåges og håndteres ved hvert besøg på klinikken, og hypertension skal behandles til normalt tilstand. Iclusig-behandling skal midlertidigt seponeres, hvis hypertension ikke kan kontrolleres medicinsk (se pkt. 4.2).

Behandlingsrelateret hypertension er forekommet hos Iclusig-behandlede patienter. Akut klinisk intervention kan være nødvendig ved hypertension forbundet med konfusion, hovedpine, brystsmerte og kortåndethed.

### *Kongestiv hjerteinsufficiens*

Dødelig og alvorlig hjerteinsufficiens eller nedsat funktion af venstre ventrikel er forekommet hos Iclusig-behandlede patienter, herunder hændelser relateret til tidligere vaskulære okklusive hændelser. Patienter skal overvåges for tegn og symptomer, der er forenelige med hjerteinsufficiens, og skal behandles som klinisk indiceret, herunder seponering af Iclusig. Seponering skal overvejes hos patienter, der udvikler alvorlig hjerteinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.8).

### *Pancreatitis og serumlipase*

Iclusig er forbundet med pancreatitis. Pancreatitis opstår hyppigere i de første 2 måneder, lægemidlet anvendes. Serumlipase skal kontrolleres hver 2. uge i de første 2 måneder og derefter jævnlige. Det kan være nødvendigt at afbryde eller reducere dosis. Hvis lipaseforhøjelser er ledsaget af abdominale symptomer, skal Iclusig seponeres og patienterne skal undersøges for tegn på pancreatitis (se pkt. 4.2). Forsigtighed anbefales ved behandling af patienter med pancreatitis eller alkoholmisbrug i anamnesen. Patienter med svær eller meget svær hypertriglyceridæmi bør gives relevant behandling for at reducere risikoen for pancreatitis.

### *Abnorm leverfunktion*

Iclusig kan medføre forhøjelser i ALAT, ASAT, bilirubin og alkalisk fosfatase. Leverfunktionsanalyser skal udføres før behandlingsstart, og leverfunktionen skal monitoreres jævnlige, som klinisk indiceret.

### *Hæmoragi*

Alvorlige blødningshændelser og hæmoragi, herunder dødelige tilfælde, er forekommet hos Iclusig-behandlede patienter. Forekomsten af alvorlige blødninger var højere hos patienter med AP-CML, BP-CML og Ph+ ALL. Cerebral blødning og gastrointestinal blødning var de hyppigst rapporterede alvorlige blødningshændelser. De fleste hæmoragiske hændelser, men ikke alle, forekom hos patienter med grad 3/4 trombocytopeni. I tilfælde af alvorlig eller svær hæmoragi skal Iclusig seponeres og patienten evalueres.

### Interaktioner med lægemidler

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af Iclusig og moderate og stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5) samt moderate og stærke CYP3A-induktorer (se pkt. 4.5).

Forsigtighed anbefales ved samtidig brug af ponatinib og antikoagulerende medicin til patienter med risiko for blødningshændelser (se "Myelosuppression" og "Hæmoragi"). Der er ikke udført formelle studier af ponatinib sammen med antikoagulerende lægemidler.

### QT-forlængelse

Iclusigs potentiale for forlængelse af QT-intervallet blev vurderet hos 39 patienter med leukæmi, og ingen klinisk signifikant QT-forlængelse blev observeret (se pkt. 5.1). Der er dog ikke blevet udført en grundig QT-undersøgelse, så en klinisk signifikant virkning på QT kan ikke udelukkes.

### Særlige populationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Patienter med nedsat leverfunktion kan få den anbefalede startdosis. Forsigtighed anbefales ved administration af Iclusig til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det anbefales at være forsigtig med at give Iclusig til patienter med estimeret kreatinin-clearance på < 50 ml/min eller med nyresygdom i terminalstadiet (se pkt. 4.2).

### Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

### Stoffer, der kan øge serumkoncentrationer af ponatinib

#### *CYP3A4-hæmmere*

Ponatinib metaboliseres af CYP3A4.

Samtidig administration af en enkelt 15 mg oral dosis af Iclusig ved tilstedeværelsen af ketoconazol (400 mg dagligt), en stærk CYP3A-hæmmer, medførte mindre stigninger i systemisk eksponering for ponatinib, med ponatinib  $AUC_{0-\infty}$  og  $C_{max}$  værdier, som var hhv. 78 % og 47 % højere end dem, som konstateredes, da ponatinib blev administreret alene.

Der skal udvises forsigtighed, og reduktion af startdosis af Iclusig til 30 mg bør overvejes ved samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere som f.eks. clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazol og grapefrugtjuice.

### Stoffer, der kan nedsætte serumkoncentrationer af ponatinib

#### *CYP3A-induktorer*

Samtidig administration af en enkelt dosis på 45 mg Iclusig ved tilstedeværelse af rifampin (600 mg dagligt), en potent CYP3A-induktor, til 19 raske frivillige forsøgspersoner nedsatte  $AUC_{0-\infty}$  og  $C_{max}$  af ponatinib med hhv. 62 % og 42 % sammenlignet med administration af ponatinib alene.

Samtidig administration af potente CYP3A4-induktorer som f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin og perikon med ponatinib bør undgås, og alternativer til CYP3A4-induktorer bør søges, medmindre fordelene opvejer den mulige risiko for undereksponering af ponatinib.

### Stoffer, hvis serumkoncentrationer kan ændres af ponatinib

#### *Transportørsubstrater*

*In vitro* hæmmer ponatinib P-gp og BCRP. Af denne grund kan ponatinib have potentialet for at øge plasmakoncentrationer af samtidigt administrerede substrater af P-gp (f.eks. digoxin, dabigatran, colchicin, pravastatin) eller BCRP (f.eks. methotrexat, rosuvastatin, sulfasalazin) og kan øge deres terapeutiske virkning og bivirkninger. Når ponatinib administreres sammen med disse lægemidler, anbefales nøje klinisk overvågning.

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder, som behandles med Iclusig, skal rådes til at undgå graviditet, og mænd, der behandles med Iclusig, skal frarådes at gøre kvinder gravide. Der skal anvendes sikker kontraception under behandlingen. Det er ukendt, om ponatinib påvirker effekten af systemiske hormonkontraceptiva. Der bør anvendes en alternativ eller supplerende kontraceptionsmetode.

### Graviditet

Der foreligger ingen tilstrækkelige data vedrørende anvendelse af Iclusig til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Iclusig må kun anvendes under graviditeten, når det er strengt nødvendigt. Hvis det anvendes under graviditeten, bør patienten underrettes om den potentielle risiko for fostret.

### Amning

Det er ukendt, om Iclusig udskilles i human mælk. Foreliggende farmakodynamiske og toksikologiske data kan ikke udelukke potentiel udskillelse i human mælk. Amning skal ophøre under behandlingen med Iclusig.

### Fertilitet

Det er ukendt, om Iclusig påvirker mandlig og kvindelig fertilitet.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Iclusig påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger som f.eks. letargi, svimmelhed og sløret syn er blevet forbundet med Iclusig. Det anbefales derfor at være forsigtig, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkningerne, der er beskrevet i dette punkt, blev identificeret i et enkeltarmet, åbent, internationalt, multicenter forsøg med 449 patienter med CML og Ph+ ALL, der var resistente eller intolerante overfor tidligere TKI-behandling, herunder personer med en BCR-ABL T315I-mutation. Alle patienter fik 45 mg Iclusig én gang dagligt. Dosisjusteringer til 30 mg én gang dagligt eller 15 mg én gang dagligt blev tilladt til styring af behandlingstoksicitet. På rapporteringstidspunktet havde alle igangværende patienter en minimumopfølgning på 27 måneder. Den mediane behandlingsvarighed med Iclusig var 866 dage for patienter med CP-CML, 590 dage for patienter med AP-CML og 86 dage for patienter med BP-CML/Ph+ ALL. Den mediane dosis var 36 mg eller 80 % af den forventede dosis på 45 mg.

De hyppigste alvorlige bivirkninger >1 % (behandlingsrelaterede hyppigheder) var pancreatitis (5,6 %), pyreksi (4,2 %), abdominalsmerter (4,0 %), myokardieinfarkt (3,6 %), atrieflimren (3,3 %), anæmi (3,3 %), nedsat trombocytal (3,1 %), febril neutropeni (2,9 %), hjerteinsufficiens (2,0 %), forhøjet lipase (1,8 %), dyspnø (1,6 %), diarré (1,6 %), nedsat neutrofilal (1,3 %), pancytopeni (1,3 %) og perikardie-effusion (1,3 %).

Alvorlige arterielle kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære okklusive bivirkninger forekom hos hhv. 6,7 %, 5,6 % og 5,1 % af Iclusig-behandlede patienter (behandlingsrelaterede hyppigheder). Alvorlige venøse okklusive bivirkninger forekom hos 4,5 % af patienterne (behandlingsrelateret hyppighed).

Generelt var de hyppigste bivirkninger ( $\geq 20$  %) nedsat trombocytal, udslæt, tør hud og abdominalsmerter.

Arterielle kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære okklusive bivirkninger forekom hos hhv. 9,6 %, 7,3 % og 6,9 % af Iclusig-behandlede patienter (behandlingsrelaterede hyppigheder). Venøse okklusive bivirkninger forekom hos 5,0 % af patienter (behandlingsrelateret hyppighed). Generelt forekom arterielle og venøse okklusive bivirkninger hos 23 % af Iclusig-behandlede patienter fra fase 2-forsøget, og alvorlige bivirkninger forekom hos 18 % af patienterne. Nogle patienter oplevede mere end én type bivirkning.

Procenterne af behandlingsrelaterede bivirkninger, der medførte seponering, var 14 % hos CP-CML, 7 % hos AP-CML og 4 % hos BP-CML/Ph+ ALL.

### Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er rapporteret hos alle CML- og Ph+ ALL-patienter, er vist i tabel 3. Hyppighed er inddelt i følgende kategorier: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ); meget sjældent ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe opstilles bivirkninger efter, hvor alvorlige de er.



**Tabel 3 Bivirkninger observeret hos CML- og Ph+ ALL-patienter – hyppighed er rapporteret efter forekomst af behandlingsopståede bivirkninger**

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	infektion i øvre luftveje
	Almindelig	pneumoni, sepsis, folliculitis
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	anæmi, nedsat trombocytal, nedsat neutrofilal
	Almindelig	pancytopeni, febril neutropeni, nedsat leukocytal
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	nedsat appetit
	Almindelig	dehydrering, væskeretention, hypokalæmi, hyperglykæmi, hyperuricæmi, hypofosfatæmi, hypertriglyceridæmi, hypokalæmi, vægttab
	Ikke almindelig	tumorlysesyndrom
Psykkiske forstyrrelser	Meget almindelig	søvnløshed
Nervesystemet	Meget almindelig	hovedpine, svimmelhed
	Almindelig	cerebrovaskulær hændelse, cerebralt infarkt, perifer neuropati, letargi, migræne, hyperæstesi, hypoæstesi, paraæstesi, transitorisk iskæmisk attack
	Ikke almindelig	cerebral arteriestenose
Øjne	Almindelig	sløret syn, tørre øjne, periorbitalt ødem, øjenlågsødem
	Ikke almindelig	retinal venetrombose, retinal veneokklusion, retinal arterieokklusion, synsnedsettelse
Hjerte	Almindelig	hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt, kongestiv hjerteinsufficiens, koronararteriesygdom, angina pectoris, perikardiel effusion, atrieflimren, nedsat ejektionsfraktion
	Ikke almindelig	myokardieiskæmi, akut koronarsyndrom, ubehag i hjertet, iskæmisk kardiomyopati, koronararteriespasme, nedsat funktion af venstre ventrikel, atrieflagren
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	hypertension
	Almindelig	perifer arteriel okklusionssygdom, perifer iskæmi, perifer arteriestenose, claudicatio intermittens, dyb venetrombose, hedeture, rødmen
	Ikke almindelig	dårlig perifer blodgennemstrømning, miltinfarkt, veneemboli, venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	dyspnø, hoste
	Almindelig	lungeemboli, pleuraeffusion, epistaxis, dysfoni, pulmonal hypertension
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	abdominalsmarter, diarré, opkastning, obstipation, kvalme, forhøjet lipase
	Almindelig	pancreatitis, forhøjet blodamylase, gastroesofageal reflukssygdom, stomatitis, dyspepsi, abdominal distension, abdominale gener, mundtørhed
	Ikke almindelig	maveblødning

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Lever og galdeveje	Meget almindelig	forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase
	Almindelig	forhøjet blodbilirubin, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet gammaglutamyltransferase
	Ikke almindelig	levertoksicitet, gulsot
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	udslæt, tør hud
	Almindelig	kløende udslæt, eksfoliativt udslæt, erytem, alopeci, pruritus, hudafskalning, nattesved, hyperhidrose, petekkier, ekkymose, hud smerter, eksfoliativ dermatitis
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	knoglesmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, rygsmarter, muskelkramper
	Almindelig	muskuloskeletale smerter, nakkesmerter, muskelskeletbrystsmerter
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	erekttil dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	træthed, asteni, perifert ødem, pyreksi, smerter
	Almindelig	kulderystelser, influenzalignende sygdom, ikke-kardiale smerter i brystet, palpabel knude, ansigtsødem

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Vaskulær okklusion (se pkt. 4.2 og 4.4).*

Svær vaskulær okklusion er forekommet hos patienter behandlet med Iclusig, herunder kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære hændelser og venøse trombotiske hændelser. Patienter med og uden kardiovaskulære risikofaktorer, inklusive patienter på 50 år og derunder, oplevede disse hændelser. Bivirkninger i form af vaskulær okklusion var hyppigere med stigende alder og hos patienter med iskæmi, hypertension, diabetes eller hyperlipidæmi i anamnesen.

#### *Myelosuppression*

Myelosuppression blev hyppigt rapporteret hos alle patientpopulationer. Hyppigheden af grad 3 eller 4 trombocytopeni, neutropeni og anæmi var større hos patienter med AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL end hos patienter med CP-CML (se tabel 4). Myelosuppression blev rapporteret hos patienter med normale *baseline*-laboratorieværdier såvel som hos patienter med forud eksisterende laboratorieanomalier.

Seponering på grund af myelosuppression var sjælden (trombocytopeni 4,5 %, neutropeni og anæmi <1 % hver).

**Tabel 4 Forekomst af klinisk relevant grad 3/4\* laboratorieanomalier hos  $\geq 2$  % af patienter i alle sygdomsgrupper**

Laboratorieundersøgelser	Alle patienter (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
<b>Hæmatologi</b>				
Trombocytopeni (nedsat trombocytal)	40	35	49	46
Neutropeni (nedsat ANC)	34	23	52	52
Leukopeni (nedsat leukocytal)	25	12	37	53
Anæmi (nedsat Hgb)	20	8	31	46
Lymfopeni	17	10	25	28
<b>Biokemi</b>				
Forhøjet lipase	13	12	13	14
Nedsat fosfor	9	9	12	9
Forhøjet glucose	7	7	12	1
Forhøjet ALAT	6	4	8	7
Nedsat natrium	5	5	6	2
Forhøjet ASAT	4	3	6	3
Forhøjet kalium	2	2	1	3
Forhøjet alkalisk fosfatase	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Nedsat kalium	2	<1	5	2
Forhøjet amylase	3	3	2	3
Nedsat calcium	1	<1	2	1
ALAT = alaninaminotransferase, ANC = absolut neutrofil, ASAT = aspartataminotransferase, Hgb = hæmoglobin, WBC = leukocytal.				
*Rapporteret ved hjælp af National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.				

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Isolerede rapporter om utilsigtet overdosering med Iclusig blev rapporteret i kliniske forsøg. Enkelte doser på 165 mg og estimeret 540 mg hos to patienter medførte ikke nogle klinisk signifikante bivirkninger. Flere doser på 90 mg per dag i 12 dage hos en patient medførte pneumoni, systemisk inflammatorisk respons, atrieflimren og asymptomatisk, moderat perikardiel effusion. Behandlingen blev afbrudt, bivirkningerne forsvandt, og Iclusig blev startet igen med 45 mg én gang dagligt. I tilfælde af en overdosis af Iclusig skal patienten observeres, og relevant understøttende behandling gives.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastisk middel, protein-kinase-hæmmer, ATC-kode: L01XE24

Ponatinib er en potent pan-BCR-ABL-hæmmer med strukturelle elementer, herunder en tredobbelt kulstof-kulstof-binding, som muliggør høj affinitetsbinding til naturligt forekommende BCR-ABL og mutante former for ABL-kinase. Ponatinib hæmmer tyrosin-kinase-aktiviteten af ABL og T315I-mutant ABL med  $IC_{50}$  værdier på hhv. 0,4 og 2,0 nM. I cellulære assays var ponatinib i stand til at overvinde imatinib-, dasatinib- og nilotinib-resistens medieret af BCR-ABL-kinase-domæne-mutationer. I prækliniske mutagenese-studier blev 40 nM fastlagt som koncentrationen af ponatinib, som var tilstrækkelig til at hæmme levedygtigheden af celler, der eksprimerer alle testede BCR-ABL-mutanter med >50 % (herunder T315I) og undertrykke udviklingen af mutante kloner. I en cellebaseret accelereret mutagenese-undersøgelse blev der ikke konstateret nogen mutation i BCR-ABL som kunne påvise resistens over for 40 nM ponatinib. Ponatinib fremkaldte skrumpning af tumor og længere overlevelse hos mus med tumorer, som havde naturligt forekommende eller T315I-mutant BCR-ABL. Ved doser på 30 mg eller derover oversteg større plasma *steady state* minimumskoncentrationer af ponatinib typisk 21 ng/ml (40 nM). Ved doser på 15 mg eller derover viste 32 ud af 34 patienter (94 %) en  $\geq 50$  % reduktion af CRKL-fosforylering, en biomarkør for BCR-ABL-hæmning, i perifere mononukleære celler i blod. Ponatinib hæmmer aktiviteten af andre klinisk relevante kinaser med  $IC_{50}$  værdier under 20 nM og har vist cellulær aktivitet mod RET, FLT3 og KIT og medlemmer af FGFR, PDGFR og VEGFR familier af kinaser.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Iclusigs sikkerhed og effekt hos CML- og Ph+ ALL-patienter, som var resistente eller intolerante over for tidligere behandling med tyrosin-kinase-hæmmere (TKI), blev evalueret i et enkeltarmet, åbent, internationalt, multicenter forsøg. Alle patienter fik 45 mg Iclusig én gang dagligt med muligheden for dosis deeskaleringer og dosisafbrydelse efterfulgt af dosisgenoptagelse og -re-eskalering. Patienter blev fordelt i én af seks kohorter baseret på sygdomsfase (CP-CML, AP-CML eller BP-CML/Ph+ ALL), resistens og intolerans (R/I) over for dasatinib eller nilotinib og tilstedeværelsen af T315I-mutation. Forsøget er fortsat i gang.

Resistens hos CP-CML blev defineret som manglende komplet hæmatologisk respons (efter 3 måneder), ”minor” cytogenetisk respons (efter 6 måneder) eller ”major” cytogenetisk respons (efter 12 måneder) under behandling med dasatinib eller nilotinib. CP-CML-patienter, som oplevede manglende respons eller udvikling af en kinase-domæne-mutation ved fravær af komplet cytogenetisk respons eller progression til AP-CML eller BP-CML på et hvilket som helst tidspunkt under behandling med dasatinib eller nilotinib, blev også anset for at være resistente. Resistens hos AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL blev defineret som enten manglende ”major” hæmatologisk respons (AP-CML efter 3 måneder, BP-CML/Ph+ ALL efter 1 måned), tab af ”major” hæmatologisk respons (på et hvilket som helst tidspunkt) eller udvikling af kinase-domæne-mutation i fravær af hæmatologisk respons under behandling med dasatinib eller nilotinib.

Intolerans blev defineret som seponering af dasatinib eller nilotinib på grund af toksiciteter til trods for optimal behandling ved fravær af komplet cytogenetisk respons for CP CML-patienter eller ”major” hæmatologisk respons for AP CML-, BP CML- eller Ph+ ALL-patienter.

Det primære effektendepunkt hos CP-CML var ”major” cytogenetisk respons (MCyR), som inkluderede komplet og delvist cytogenetisk respons (CCyR og PCyR). Det sekundære effektendepunkt hos CP-CML var komplet hæmatologisk respons (CHR) og ”major” molekulært respons (MMR).

Det primære effektendepunkt hos AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL var ”major” hæmatologisk respons (MaHR), defineret som enten komplet hæmatologisk respons (CHR) eller ingen tegn på leukæmi (NEL). Det sekundære effektendepunkt hos AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL var MCyR og MMR.

For alle patienters vedkommende var der inkluderet yderligere sekundære effektendepunkter: bekræftet MCyR, tid til respons, varighed af respons, progressionsfri overlevelse og generel overlevelse.

I forsøget blev der indrulleret 449 patienter, hvoraf 444 var egnede til analyse: 267 CP-CML-patienter (R/I kohorte: n=203, T315I kohorte: n=64), 83 AP-CML-patienter (R/I kohorte: n=65, T315I kohorte:

n=18), 62 BP-CML, (R/I kohorte: n=38, T315I kohorte: n=24) og 32 Ph+ ALL-patienter (R/I kohorte: n=10, T315I kohorte: n=22). Et tidligere MCyR eller bedre respons (MCyR, MMR eller CMR) på dasatinib eller nilotinib blev kun opnået hos 26 % af patienter med CP-CML og et tidligere MaHR eller bedre respons (MaHR, MCyR, MMR eller CMR) blev kun opnået hos 21 % og 24 % af hhv. AP-CML- og BP-CML/Ph+ALL-patienter. Demografiske karakteristika ved *baseline* er beskrevet i tabel 5 nedenfor.

**Tabel 5 Demografiske og sygdomsmæssige karakteristika**

Patientkarakteristika ved indtræden	Total sikkerhedspopulation N=449
<b>Alder</b>	
Median, år (interval)	59 (18 - 94)
<b>Køn, n (%)</b>	
Mand	238 (53 %)
<b>Race, n (%)</b>	
Asiatisk	59 (13 %)
Sort/afrikansk-amerikansk	25 (6 %)
Hvid	352 (78 %)
Andet	13 (3 %)
<b>ECOG Performance Status n (%)</b>	
ECOG=0 eller 1	414 (92 %)
<b>Anamnese</b>	
Median tid fra diagnose til første dosis, år (interval)	6,09 (0,33 - 28,47)
Resistent over for tidligere TKI behandling*, n (%)	374 (88 %)
Tidligere TKI behandling- antal regimer, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥3	262 (58 %)
BCR-ABL mutation konstateret ved indtræden, n (%)	
Ingen	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥2	54 (12 %)
* ud af 427 patienter der rapporterede tidligere TKI-behandling med dasatinib eller nilotinib	

Generelt havde 55 % af patienterne en eller flere BCR-ABL-kinase-domæne-mutationer ved indtræden, hvor den oftest forekommende var: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) og E359V (4 %). Hos 67 % af CP-CML-patienterne i R/I-kohorten blev der ikke konstateret nogen mutationer ved indtræden i forsøget.

Effektresultater er opsummeret i tabel 6, tabel 7 og tabel 8.

**Tabel 6 Effekt af Iclusig hos resistente og intolerante CML-patienter i kronisk fase**

	Generelt (N=267)	Resistent eller intolerant	
		R/I Kohorte (N=203)	T315I Kohorte (N=64)
<b>Cytogenetisk respons</b>			
”Major” (MCyR) <sup>a</sup> % (95 % CI)	54 % (48-60)	49 % (42-56)	70 % (58-81)
Komplet (CCyR) % (95 % CI)	44 % (38-50)	37 % (31-44)	66 % (53-77)
”Major” molekulært respons <sup>b</sup> % (95 % CI)	30 % (24-36)	23 % (18-30)	50 % (37-63)
<sup>a</sup> Primære endepunkt for CP-CML-kohorter var MCyR, som kombinerer både komplet (ingen konstaterede Ph+ celler) og delvist (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetisk respons. <sup>b</sup> Målt i perifert blod. Defineret som et $\leq 0,1$ % forhold af BCR-ABL til ABL-transkripter på den internationale skala (IS) (dvs. $\leq 0,1$ % BCR-ABL <sup>IS</sup> ; patienter skal have b2a2/b3a2- (p210) transkriptet), i perifert blod målt ved kvantativ revers-transkriptase-polymerase-kædereaktion (qRT PCR).			

CP-CML-patienter, som har fået færre tidligere TKI'er, opnåede højere cytogenetisk, hæmatologisk og molekulært respons. Ud af de CP-CML-patienter, som tidligere blev behandlet med én, to eller tre tidligere TKI'er, opnåede hhv. 81 % (13/16), 61 % (65/105) og 46 % (66/143) et MCyR under behandling med Iclusig.

Ud af de CP-CML-patienter uden konstateret mutation ved indtræden i forsøget opnåede 46 % (63/136) et MCyR.

For hver BCR-ABL-mutation konstateret hos flere end én CP-CML-patient ved indtræden blev der opnået et MCyR efter behandling med Iclusig.

Hos CP-CML-patienter, som opnåede MCyR, var den mediane tid til MCyR 84 dage (interval: 49 til 334 dage), og hos patienter, som opnåede MMR, var den mediane tid til MMR 167 dage (interval: 55 til 421 dage). På tidspunktet for den opdaterede rapportering med minimumopfølgning på 27 måneder for alle igangværende patienter var de mediane varigheder af MCyR og MMR endnu ikke nået. Baseret på Kaplan-Meier-estimer anslås det, at 87 % (95 % CI: [78-92 %]) af de CP-CML-patienter (median behandlingsvarighed: 866 dage), som opnåede MCyR, og 66 % (95 % CI: [55-75 %]) af de CP-CML-patienter, som opnåede MMR, forventes at ville opretholde dette respons ved måned 24.

**Tabel 7 Effekt af Iclusig hos resistente eller intolerante CML-patienter i accelereret fase**

	CML i accelereret fase			CML i blastfase		
	Generelt (N=83)	Resistent eller intolerant		Generelt (N=62)	Resistent eller intolerant	
		R/I Kohorte (N=65)	T315I Kohorte (N=18)		R/I Kohorte (N=38)	T315I Kohorte (N=24)
<b>Hæmatologisk responsrate</b>						
”Major” <sup>a</sup> (MaHR) % (95 % KI)	58 % (47-69)	60 % (47-72)	50 % (26 - 74)	31 % (20-44)	32 % (18-49)	29 % (13-51)
Komplet <sup>b</sup> (CHR) % (95 % KI)	47 % (36-58)	46 % (34-49)	50 % (26-74)	21 % (12-33)	24 % (11-40)	17 % (5-37)
”Major” cytogenetisk respons <sup>c</sup> % (95 % KI)	39 % (28-50)	34 % (23-47)	56 % (31-79)	23 % (13-35)	18 % (8-34)	29 % (13-51)
<sup>a</sup> Primært endepunkt for AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL-kohorter var MaHR, som kombinerer fuldstændigt respons og ingen tegn på leukæmi. <sup>b</sup> CHR: WBC ≤ institutionel ULN, ANC ≥ 1000/mm <sup>3</sup> , trombocytter ≥ 100.000/mm <sup>3</sup> , ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, knoglemarvsblaster ≤ 5 %, < 5 % myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofilocytter < 5 % i perifert blod og ingen ekstramedulær involvering (herunder ingen hepatomegali eller splenomegali). <sup>c</sup> MCyR kombinerer både komplet (ingen Ph+ celler konstateret) og delvist (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetisk respons.						

**Tabel 8 Effekt af Iclusig hos resistente eller intolerante Ph+ ALL-patienter**

	Generelt (N=32)	Resistent eller intolerant	
		R/I kohorte (N=10)	T315I kohorte (N=22)
<b>Hæmatologisk responsrate</b>			
”Major” <sup>a</sup> (MaHR) % (95 % KI)	41 % (24-59)	50 % (19-81)	36 % (17-59)
Komplet <sup>b</sup> (CHR) % (95 % KI)	34 % (19-53)	40 % (12-73)	32 % (14-55)
”Major” cytogenetisk respons <sup>c</sup> % (95 % CI)	47 % (29-65)	60 % (26-88)	41 % (21-64)
<sup>a</sup> Primært endepunkt for AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL-kohorter var MaHR, som kombinerer komplet respons og ingen tegn på leukæmi. <sup>b</sup> CHR: WBC ≤ institutionel ULN, ANC ≥ 1000/mm <sup>3</sup> , trombocytter ≥ 100.000/mm <sup>3</sup> , ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, knoglemarvsblaster ≤ 5 %, < 5 % myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofilocytter < 5 % i perifert blod. Ingen ekstramedulær involvering (herunder ingen hepatomegali eller splenomegali). <sup>c</sup> MCyR kombinerer både fuldstændigt (ingen Ph+ celler konstateret) og delvist (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetisk respons.			

Den mediane tid til MaHR hos patienter med AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL var hhv. 21 dage (mellem 12 og 176 dage), 29 dage (mellem 12 og 113 dage) og 20 dage (mellem 11 og 168 dage). På tidspunktet for den opdaterede rapportering med minimumopfølgning på 27 måneder for alle

igangværende patienter estimeredes den mediane varighed af MaHR for patienter med AP-CML (median behandlingsvarighed: 590 dage), BP-CML (median behandlingsvarighed: 89 dage), og Ph+ ALL (median behandlingsvarighed: 81 dage) til hhv. 13,1 måneder (1,2-35,8+ måneder), 6,1 måneder (1,8-31,8+ måneder) og 3,3 måneder (1,8-13,0 måneder).

For alle patienter i fase 2-forsøget indicerede dosisstørrelses-sikkerhedsforholdet, at der er en signifikant stigning i grad  $\geq 3$  bivirkninger (hjerterinsufficiens, arterietrombose, hypertension, trombocytopeni, pancreatitis, neutropeni, udslæt, forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjet lipase, myelosuppression) over dosisområdet 15-45 mg én gang dagligt.

Analyse af dosisstørrelses-sikkerhedsforholdet i fase 2-forsøget konkluderede, at efter justering for kovariater er den generelle dosisstørrelse i signifikant grad forbundet med en øget risiko for vaskulær okklusion med en *odds ratio* på ca. 1,6 for hver 15 mg stigning. Endvidere tyder resultater fra logistiske regressionsanalyser af data fra patienter i fase 1-forsøget på, at der er en forbindelse mellem systemisk eksponering (AUC) og forekomst af arterietrombosehændelser. Det forventes derfor, at dosisreduktion vil nedsætte risikoen for vaskulære okklusive hændelser. Imidlertid antyder analysen, at der kan være en 'carry-over-effekt' af højere doser, så det kan tage flere måneder, før en dosisreduktion viser en risikoreduktion. Andre kovariater, som viser en statistisk signifikant forbindelse med forekomst af vaskulære okklusive hændelser i denne analyse, er iskæmi i anamnesen og alder.

#### Dosisreduktion hos CP-CML-patienter

I fase 2-forsøget blev dosisreduktion anbefalet efter bivirkninger; endvidere blev der i oktober 2013 indført nye anbefalinger for prospektiv dosisreduktion hos alle CP-CML-patienter uden bivirkninger i dette forsøg med henblik på at reducere risikoen for vaskulære okklusive bivirkninger.

#### *Sikkerhed*

I fase 2-forsøget opnåede 87 CP-CML-patienter MCyR med en dosis på 45 mg, 45 CP-CML-patienter opnåede MCyR efter dosisreduktion til 30 mg, hovedsagelig på grund af bivirkninger. Hos 44 ud af disse 132 patienter opstod der vaskulære okklusive bivirkninger. De fleste af disse hændelser forekom med den dosis, hvor patienten opnåede MCyR; færre hændelser forekom efter dosisreduktion.

**Tabel 9 Første vaskulære okklusive bivirkning hos patienter med CP-CML, som opnåede MCyR med 45 mg eller 30 mg (dataekstraktion 7. april 2014)**

	Seneste dosis ved opståen af første vaskulære okklusive bivirkning		
	45 mg	30 mg	15 mg
<b>Opnåede MCyR med 45 mg (N=87)</b>	19	6	0
<b>Opnåede MCyR med 30 mg (N=45)</b>	1	13	5

#### *Effekt*

Der foreligger foreløbige data fra fase 2-forsøget om opretholdelse af respons (MCyR og MMR) hos alle CP-CML-patienter, hvor dosis af en eller anden grund blev reduceret. Tabel 10 viser disse data for patienter, som opnåede MCyR og MMR med 45 mg; lignende data foreligger for patienter, som opnåede MCyR og MMR med 30 mg.

De fleste patienter, hvor dosis blev reduceret, opretholdt respons (MCyR og MMR) igennem den nu foreliggende opfølgning. De fleste patienter, som ultimativt reducerede dosis til 15 mg, fik initialt reduceret deres dosis til 30 mg i en periode. Hos en del af patienterne blev dosis ikke reduceret, baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Yderligere data om opretholdelse af respons er nødvendige for at kunne give en formel anbefaling af dosismodifikation som en risikominimeringsstrategi i fravær af bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.4).



**Tabel 10 Opretholdelse af respons hos patienter med CP-CML, som opnåede MCyR eller MMR med en dosis på 45 mg (dataekstraktion 7. april 2014)**

	Opnåede MCyR på 45 mg (N=87)		Opnåede MMR på 45 mg (N=63)	
	Antal patienter	Opretholdt MCyR	Antal patienter	Opretholdt MMR
<b>Ingen dosisreduktion</b>	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
<b>Udelukkende dosisreduktion til 30 mg</b>	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90 dages reduktion med 30 mg	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180 dages reduktion med 30 mg	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360 dages reduktion med 30 mg	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
<b>Enhver dosisreduktion til 15 mg</b>	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90 dages reduktion med 15 mg	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180 dages reduktion med 15 mg	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360 dages reduktion med 15 mg	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Iclusigs anti-leukæmiske aktivitet blev også evalueret i et fase 1 dosiseskaleringsstudie, hvor 65 patienter med CML og Ph+ ALL deltog; studiet er fortsat i gang. Ud af 43 patienter med CP-CML opnåede 31 patienter med CP-CML et MCyR med en median opfølgingsvarighed på 25,3 måneder (mellem 1,7 og 38,4 måneder). På rapporteringstidspunktet var 25 patienter med CP-CML i MCyR (median varighed af MCyR var ikke nået).

#### Kardiel elektrofysiologi

Iclusigs potentiale for forlængelse af QT-intervallet blev vurderet hos 39 patienter med leukæmi, som fik 30 mg, 45 mg eller 60 mg Iclusig én gang dagligt. Der blev taget tre gentagne ekg'er ved *baseline* og ved *steady state* for at evaluere ponatinibs effekt på QT-intervaller. Ingen klinisk signifikante ændringer i det gennemsnitlige QTc-interval (dvs. > 20 msek.) fra *baseline* blev konstateret i studiet. Endvidere viser de farmakokinetiske-farmakodynamiske modeller intet eksponeringseffektforhold med en estimeret gennemsnitlig ændring i QTcF på -6,4 msek. (øvre konfidensinterval -0,9 msek.) ved C<sub>max</sub> for 60 mg gruppen.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Iclusig til børn fra fødslen til under 1 år hos CML og Ph+ ALL. Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Iclusig til pædiatriske patienter fra 1 år til under 18 år hos CML og Ph+ ALL (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

#### Absorption

Ponatinibs maksimale koncentration observeres ca. 4 timer efter oral administration. Inden for området af klinisk relevante doser, evalueret hos patienter (15 mg til 60 mg), øges ponatinib proportionelt med dosis i både C<sub>max</sub> og AUC. De geometriske gennemsnitlige (CV %) C<sub>max</sub> and AUC<sub>(0-τ)</sub> eksponeringer, opnået for ponatinib 45 mg dagligt ved *steady state*, var hhv. 77 ng/ml (50 %) og 1296 ng•t/ml (48 %). Efter enten et fedtrigt eller fedtfattigt måltid var eksponeringer af ponatinib i plasma (C<sub>max</sub> og AUC) ikke anderledes end under fasteforhold. Iclusig kan tages sammen med eller uden mad. Samtidig

administration af Iclusig og en potent hæmmer af gastrisk syresekretion medførte en mindre reduktion af ponatinib- $C_{\max}$  uden reduktion af  $AUC_{0-\infty}$ .

### Fordeling

Ponatinib bindes stærkt (> 99 %) til plasmaproteiner *in vitro*. Ponatinibs blod/plasma-forhold er 0,96. Ponatinib fortrænges ikke ved samtidig administration af ibuprofen, nifedipin, propranolol, salicylsyre eller warfarin. Ved daglige doser på 45 mg er det tilsyneladende *steady state* fordelingsvolumen 1101 l (94 %) (geometrisk gennemsnit (CV %)), hvilket tyder på, at ponatinib fordeles i omfattende grad i det ekstravaskulære rum. *In vitro*-studier tyder på, at ponatinib enten ikke er et substrat eller er et svagt substrat for både P-gp og brystcancerresistens-proteinet BCRP. Ponatinib er ikke et substrat for de humane organiske anion-transportpolypeptider OATP1B1, OATP1B3 og den organiske kation-transportør OCT-1.

### Biotransformation

Ponatinib metaboliseres til en inaktiv carboxylsyre af esteraser og/eller amidaser og metaboliseres af CYP3A4 til en N-desmethylmetabolit, som er 4 gange mindre aktiv end ponatinib. Carboxylsyren og N-desmethylmetabolitten udgør hhv. 58 % og 2 % af de cirkulerende niveauer af ponatinib.

Ved terapeutiske serumkoncentrationer hæmmede ponatinib ikke OATP1B1 eller OATP1B3, OCT1 eller OCT2, organiske anion-transportører OAT1 eller OAT3 eller galdesalt-eksportpumpen (BSEP) *in vitro*. Derfor er det usandsynligt, at der vil være kliniske lægemiddelinteraktioner som følge af ponatinib-medieret hæmning af substrater for disse transportører. *In vitro*-studier tyder på, at det er usandsynligt, at der vil være kliniske lægemiddelinteraktioner som følge af ponatinib-medieret hæmning af metabolismen af substrater for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A eller CYP2D6.

Et *in vitro*-studie af humane hepatocytter tyder på, at det også er usandsynligt, at der vil være kliniske lægemiddelinteraktioner som følge af ponatinib-medieret induktion af metabolismen af substrater for CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A.

### Elimination

Efter enkelte og flere 45 mg doser af Iclusig var den terminale udskillelshalveringstid af ponatinib 22 timer, og *steady state* tilstande opnås typisk inden for 1 uge af kontinuerlig dosering. Med en dosis én gang dagligt øges plasmaeksposeringerne for ponatinib ca. 1,5 gang mellem første dosis og *steady state* tilstande. Selv om plasmaeksposeringen af ponatinib øgedes til *steady state* niveau ved kontinuerlig dosering, forudsiger en populationsfarmakokinetisk analyse en begrænset stigning i den tilsyneladende orale clearance inden for de første to uger med kontinuerlig dosering; dette anses ikke for at være klinisk relevant. Ponatinib udskilles primært via fæces. Efter oral enkelt dosis af [<sup>14</sup>C]-mærket ponatinib kunne ca. 87 % af den radioaktive dosis genfindes i fæces og ca. 5 % i urin. Uomdannet ponatinib stod for hhv. 24 % og <1 % af den administrerede dosis i fæces og urin, mens resten af dosis bestod af metabolitter.

### Nedsat nyrefunktion

Iclusig er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Selvom ponatinib ikke primært udskilles via nyrerne, er muligheden for, at moderat eller svært nedsat nyrefunktion vil påvirke udskillelsen via leveren ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

### Nedsat leverfunktion

En enkelt dosis på 30 mg ponatinib blev administreret til patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion og til raske frivillige forsøgspersoner med normal leverfunktion. Ponatinib- $C_{\max}$  var sammenlignelig hos patienter med let nedsat leverfunktion og raske frivillige forsøgspersoner med normal leverfunktion. Hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion var ponatinib- $C_{\max}$  og - $AUC_{0-\infty}$  lavere, og ponatinibs plasmaeliminationshalveringstid var længere hos patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion, men ikke klinisk signifikant forskellig fra den hos raske frivillige forsøgspersoner med normal leverfunktion.

Sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner med normal leverfunktion blev der ikke observeret nogen større forskelle i ponatinibs farmakokinetik hos patienter med forskellige grader af nedsat leverfunktion. Det er ikke nødvendigt at reducere startdosis af Iclusig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Reelle faktorer, der påvirker ponatinibs farmakokinetik

Der er udført nogle specifikke studier for at vurdere virkningerne af køn, alder, race og legemsvægt på ponatinibs farmakokinetik. En integreret farmakokinetisk populationsanalyse udført med ponatinib tyder på, at alder kan være prædiktiv for variabilitet af ponatinibs åbenbare orale clearance (CL/F). Køn, race og legemsvægt var ikke prædiktiv med hensyn til at forklare ponatinibs farmakokinetiske variabilitet mellem forsøgspersoner.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Iclusig er vurderet i sikkerhedsfarmakologiske studier, studier med gentagen dosering, gentoksicitets-, reproduktionstoksicitets- og fototoksicitetsstudier.

Ponatinib havde ingen gentoksiske egenskaber, da det blev vurderet i standard *in vitro*- og *in vivo*-systemerne.

Bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men set hos dyr ved eksponeringsniveauer, som ligner kliniske eksponeringsniveauer og muligvis er relevante for den kliniske anvendelse, og disse er beskrevet nedenfor.

Svind af lymfoide organer blev observeret i toksicitetsstudier med gentagen dosering hos rotter og cynomolgus-aber. Virkninger viste sig at være reversible efter seponering af behandling.

Hyper-/hypoplastiske ændringer i kondrocytterne i vækstpladen blev bemærket i toksicitetsstudier med gentagen dosering hos rotter.

Hos rotter konstateredes der inflammatoriske ændringer ledsaget af forhøjelser i neutrofil-, monocyt-, eosinofil- og fibrinogenniveauer i glandulae preputiales og clitorales efter kronisk dosering.

Hudforandringer i form af skorper, hyperkeratose eller erytem blev observeres i toksicitetsstudier hos cynomolgus-aber. Tør, skællende hud blev observeret i studier hos rotter.

I et studie med rotter blev der observeret diffus corneaødem med neutrofilcelleinfiltration og hyperplastiske forandringer i linseepitelet, hvilket tyder på en mild fototoksisk reaktion hos dyr, behandlet med 5 og 10 mg/kg ponatinib

Hos cynomolgus-aber blev der bemærket systolisk hjertemislyd uden makroskopiske eller mikroskopiske korrelater hos individuelle dyr, der blev behandlet med 5 og 45 mg/kg i toksicitetsstudiet med enkeltdosis og med 1, 2,5 og 5 mg/kg i 4-ugers toksicitetsstudiet med gentagen dosering. Den kliniske relevans af dette fund er ukendt.

Hos cynomolgus-aber blev der observeret follikulær atrofi i glandula thyroidea ledsaget af en reduktion i T3-niveauer og en tendens til forhøjede TSH-niveauer i 4-ugers toksicitetsstudiet med gentagen dosering hos cynomolgus-aber.

Ponatinib-relaterede mikroskopiske fund i ovarier (forhøjet follikulær atresi) og testes (minimal spermatozo-degeneration) hos dyr, der blev behandlet med 5 mg/kg ponatinib, blev konstateret i toksicitetsstudier med gentagen dosering hos cynomolgus-aber.

Ponatinib ved doser på 3, 10 og 30 mg/kg producerede stigninger i urin-output og elektrolytudskelelse og forårsagede et fald i gastrisk udtømmning i sikkerhedsfarmakologiske studier hos rotter.

Hos rotter blev der observeret embryo-fostertoksicitet i form af post-implantationstab, nedsat fosterkropsvægt og flere misdannelser af blødt væv og skelet ved maternelle toksiske doseringer. Der blev også observeret flere ændringer i fostres bløde væv og skelet blev også observeret misdannelser af blødt væv og skelet ved maternelle ikke-toksiske doseringer.

Hos unge rotter blev der observeret mortalitet relateret til inflammatoriske virkninger hos dyr behandlet med 3 mg/kg/dag, og nedsat øgning af legemsvægt blev observeret ved doser på 0,75, 1,5 og 3 mg/kg/dag i behandlingsfaserne før fravæning og tidligt efter fravæning. Ponatinib påvirkede ikke vigtige udviklingsparametre i toksicitetsstudiet med unge dyr.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumstivelsesglycolat

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

#### Tabletovertræk

Talkum

Macrogol 4000

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

Flasken indeholder en forsegleet dåse med molekylær si-tørremiddel. Lad dåsen blive i flasken.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitets polyethylen (HDPE) flasker med skruelåg, der indeholder enten 60 eller 180 filmovertrukne tabletter, og en plastdåse med molekylær si-tørremiddel.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

#### Bortskaffelse:

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

#### Håndtering:

Patienterne bør informeres om, at de ikke må synke den dåse med tørremiddel, som der findes i flasken.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/839/001  
EU/1/13/839/002

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. juli 2013

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Iclusig 45 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 45 mg ponatinib (som hydrochlorid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 120 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Hvid, bikonveks, rund, filmovertrukket tablet, som er cirka 9 mm i diameter, præget med "AP4" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Iclusig er indiceret til behandling af voksne patienter med

- kronisk myeloid leukæmi (CML) i kronisk fase, accelereret fase eller blast fase, der er resistent over for dasatinib eller nilotinib, der er intolerant over for dasatinib eller nilotinib, og til hvem videre behandling med imatinib ikke er klinisk relevant eller som har T315I-mutationen.
- Philadelphiakromosom positiv akut lymfoblastær leukæmi (Ph+ ALL), der er resistente over for dasatinib, der er intolerante over for dasatinib, og til hvem videre behandling med imatinib ikke er klinisk relevant eller som har T315I-mutationen.

Se pkt. 4.2 "Vurdering af kardiovaskulær status inden start af behandling" og pkt. 4.4 "Situationer, hvor en alternativ behandling kan overvejes".

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af patienter med leukæmi. Hæmatologisk støtte som f.eks. transfusion af trombocytter og hæmatopoietiske vækstfaktorer kan anvendes under behandlingen, hvis det er klinisk indiceret.

Inden behandling med ponatinib indledes, skal patientens kardiovaskulære status vurderes, herunder anamnese og helbredsundersøgelse, og kardiovaskulære risikofaktorer skal håndteres aktivt. Den kardiovaskulære status skal fortsat overvåges, og medicinsk og understøttende behandling af tilstande, der øger den kardiovaskulær risiko, skal optimeres under behandlingen med ponatinib.

### Dosering

Den anbefalede startdosis er 45 mg ponatinib én gang dagligt. Til standard dosis på 45 mg én gang dagligt findes der en 45 mg filmovertrukket tablet. Behandlingen skal fortsættes, så længe patienter ikke viser tegn på sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Patienter skal monitoreres for respons i henhold til normale kliniske retningslinjer.

Hvis komplet hæmatologisk respons ikke er opnået efter 3 måneder (90 dage), skal seponering af ponatinib overvejes.

Risikoen for vaskulære okklusive hændelser er sandsynligvis dosisrelateret. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at give formelle anbefalinger om dosisreduktion (ved fravær af en bivirkning) hos patienter med CML i kronisk fase, der har opnået major cytogenisk respons. Hvis dosisreduktion overvejes, skal følgende faktorer tages i betragtning i den individuelle benefit-risk-vurdering: kardiovaskulær risiko, bivirkninger ved ponatinib-behandling, tid til cytogenetisk respons og BCR-ABL-transskriptniveauer (se pkt. 4.4 og 5.1). Hvis dosis reduceres, anbefales nøje overvågning af respons.

### Styring af toksicitet:

Dosismodifikationer eller doseringsafbrydelse skal overvejes til styring af hæmatologisk og ikke-hæmatologisk toksicitet. I tilfælde af alvorlige bivirkninger skal behandlingen seponeres.

Hos patienter, hvor bivirkninger er ophørt eller reduceret i sværhedsgrad, kan det overvejes at genoptage behandlingen med Iclusig og optrappe dosis til den daglige dosis, som blev anvendt før bivirkningen, hvis det er klinisk relevant.

Til en dosis på 30 mg eller 15 mg én gang dagligt findes der 15 mg filmovertrukne tabletter.

### *Myelosuppression*

Dosismodifikationer ved neutropeni ( $ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) og trombocytopeni (trombocytaltal  $< 50 \times 10^9/l$ ), som ikke er relateret til leukæmi, er opsummeret i tabel 1.

**Tabel 1 Dosisjusteringer ved myelosuppression**

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ eller trombocytaltal $< 50 \times 10^9/l$	Første forekomst: <ul style="list-style-type: none"><li>• Pausér Iclusig og genoptag med den oprindelige startdosis på 45 mg efter bedring til <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> og trombocytaltal <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Anden forekomst: <ul style="list-style-type: none"><li>• Pausér Iclusig og genoptag med 30 mg efter bedring til <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> og trombocytaltal <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Tredje forekomst: <ul style="list-style-type: none"><li>• Pausér Iclusig og genoptag med 15 mg efter bedring til <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> og trombocytaltal <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
*ANC = absolut neutrofilantal	

### *Vaskulær okklusion*

Hvis det mistænkes, at en patient er ved at udvikle en arteriel eller venøs okklusiv hændelse, skal Iclusig omgående seponeres. En overvejelse af fordele og risici skal være vejledende for beslutningen om at genoptage behandlingen med Iclusig (se pkt. 4.4 og 4.8), når hændelsen er afhjulpet.

Hypertension kan øge risikoen for arterietrombose. Iclusig-behandlingen bør midlertidigt seponeres, hvis hypertension ikke kan kontrolleres medicinsk.

### *Pancreatitis*

Anbefalede modifikationer ved pancreatiske bivirkninger er opsummeret i tabel 2.

**Tabel 2 Dosisjusteringer ved pancreatitis og forhøjelse af lipase/amylase**

Grad 2 pancreatitis og/eller asymptomatisk forhøjelse af lipase/amylase	Fortsæt Iclusig med samme dosis
Kun grad 3 eller 4 asymptomatisk forhøjelse af lipase/amylase (> 2,0 x IULN*)	Forekomst ved 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausér Iclusig og genoptag med 30 mg efter bedring til <math>\leq</math> grad 1 (&lt; 1,5 x IULN)</li> </ul> Recidiv ved 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausér Iclusig og genoptag med 15 mg efter bedring til <math>\leq</math> grad 1 (&lt; 1,5 x IULN)</li> </ul> Recidiv ved 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overvej at seponere Iclusig</li> </ul>
Grad 3 pancreatitis	Forekomst ved 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausér Iclusig og genoptag med 30 mg efter bedring til &lt; grad 2</li> </ul> Recidiv ved 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausér Iclusig og genoptag med 15 mg efter bedring til <math>\leq</math> grad 2</li> </ul> Recidiv ved 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overvej at seponere Iclusig</li> </ul>
Grad 4 pancreatitis	Pausér Iclusig
*IULN = laboratoriets øvre normalgrænse	

*Ældre patienter*

Ud af de 449 patienter i det kliniske studie med Iclusig var 155 (35 %)  $\geq$  65 år. I sammenligning med patienter < 65 år er det mere sandsynligt, at ældre patienter vil opleve bivirkninger.

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med nedsat leverfunktion kan få den anbefalede startdosis. Forsigtighed anbefales ved administration af Iclusig til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Ponatinib udskilles ikke primært via nyrene. Iclusig er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med estimeret kreatinin-clearance på  $\geq$  50 ml/min bør uden risiko kunne tage Iclusig uden der er foretaget dosisjustering. Det anbefales at være forsigtig med at give Iclusig til patienter med estimeret kreatinin-clearance på < 50 ml/min eller med nyresygdom i terminalstadiet.

*Pædiatrisk population*

Iclusigs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tabletterne skal sluges hele. Patienterne må ikke knuse eller opløse tabletterne. Iclusig kan tages sammen med eller uden mad.

Patienterne bør informeres om, at de ikke må synke den dåse med tørremiddel, som der findes i flasken.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.



## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Vigtige bivirkninger

#### *Myelosuppression*

Iclusig er forbundet med svær (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events grad 3 eller 4) trombocytopeni, neutropeni og anæmi. Hyppigheden af disse bivirkninger er større hos patienter med CML i accelereret fase (AP-CML) eller CML i blastfase (BP-CML)/Ph+ ALL i blastfase end hos patienter med CML i kronisk fase (CP-CML). Der bør tages fuldstændigt blodbillede hver 2. uge i de første 3 måneder og herefter hver måned, eller som klinisk indiceret. Myelosuppression var som regel reversibel og kunne oftest håndteres ved midlertidigt at seponere Iclusig eller reducere dosis (se pkt. 4.2).

#### *Vaskulær okklusion*

Arterielle og venøse tromboser og okklusioner, herunder letal myokardieinfarkt, apopleksi, stenose i de store hjernearterier, svær perifer karsygdom og behov for akut revaskulariserende indgreb, er forekommet hos patienter behandlet med Iclusig. Patienter med og uden kardiovaskulære risikofaktorer, inklusive patienter på 50 år og derunder, oplevede disse hændelser. Bivirkninger i form af vaskulær okklusion var hyppigere med stigende alder og hos patienter med iskæmi, hypertension, diabetes eller hyperlipidæmi i anamnesen.

Risikoen for vaskulære okklusive hændelser er sandsynligvis dosisrelateret (se pkt. 4.2 og 5.1).

I fase 2-forsøget forekom der arterielle og venøse okklusive bivirkninger hos 23 % af patienterne (behandlingsrelateret hyppighed). Nogle patienter oplevede mere end en type bivirkning. Arterielle kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære okklusive bivirkninger forekom hos hhv. 9,6 %, 7,3 % og 6,9 % af Iclusig-behandlede patienter (behandlingsrelaterede hyppigheder). Venøse okklusive bivirkninger forekom hos 5,0 % af patienterne (behandlingsrelateret hyppighed).

I fase 2-forsøget forekom der alvorlige arterielle og venøse okklusive bivirkninger hos 18 % af patienterne (behandlingsrelateret hyppighed). Alvorlige arterielle kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære okklusive bivirkninger forekom hos hhv. 6,7 %, 5,6 % og 5,1 % af Iclusig-behandlede patienter (behandlingsrelaterede hyppigheder). Alvorlige venøse okklusive bivirkninger forekom hos 4,5 % af patienterne (behandlingsrelateret hyppighed) (se pkt. 4.8).

Iclusig bør ikke anvendes til patienter med myokardieinfarkt, tidligere revaskulariserende indgreb eller apopleksi i anamnesen, medmindre patientens potentielle nytte af behandlingen vejer tungere end risikoen (se pkt. 4.2 og 4.8). Før behandling med ponatinib indledes hos disse patienter, skal alternative behandlingsmuligheder overvejes.

Før behandling med ponatinib indledes, skal patientens kardiovaskulære status vurderes, herunder anamnese og helbredsundersøgelse, og kardiovaskulære risikofaktorer skal håndteres aktivt. Kardiovaskulær status skal fortsat overvåges, og medicinsk og understøttende behandling af tilstande, der øger den kardiovaskulære risiko, skal optimeres under behandlingen med ponatinib.

Patienten skal overvåges for tegn på tromboemboli og vaskulær okklusion, og Iclusig skal omgående seponeres i tilfælde af vaskulær okklusion. En afvejning af fordele og risici skal være vejledende for beslutningen om at genoptage Iclusig-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hypertension kan øge risikoen for arterielle trombotiske hændelser. Under behandling med Iclusig skal blodtrykket overvåges og håndteres ved hvert besøg på klinikken, og hypertension skal behandles til normalt tilstand. Iclusig-behandling skal midlertidigt seponeres, hvis hypertension ikke kan kontrolleres medicinsk (se pkt. 4.2).

Behandlingsrelateret hypertension er forekommet hos Iclusig-behandlede patienter. Akut klinisk intervention kan være nødvendig ved hypertension forbundet med konfusion, hovedpine, brystsmærter og kortåndethed.

### *Kongestiv hjerteinsufficiens*

Dødelig og alvorlig hjerteinsufficiens eller nedsat funktion af venstre ventrikel er forekommet hos Iclusig-behandlede patienter, herunder hændelser relateret til tidligere vaskulære okklusive hændelser. Patienter skal overvåges for tegn og symptomer, der er forenelige med hjerteinsufficiens, og skal behandles som klinisk indiceret, herunder seponering af Iclusig. Seponering skal overvejes hos patienter, der udvikler alvorlig hjerteinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.8).

### *Pancreatitis og serumlipase*

Iclusig er forbundet med pancreatitis. Pancreatitis opstår hyppigere i de første 2 måneder, lægemidlet anvendes. Serumlipase skal kontrolleres hver 2. uge i de første 2 måneder og derefter jævnligt. Det kan være nødvendigt at afbryde eller reducere dosis. Hvis lipaseforhøjelser er ledsaget af abdominale symptomer, skal Iclusig seponeres og patienterne skal undersøges for tegn på pancreatitis (se pkt. 4.2). Forsigtighed anbefales ved behandling af patienter med pancreatitis eller alkoholmisbrug i anamnesen. Patienter med svær eller meget svær hypertriglyceridæmi bør gives relevant behandling for at reducere risikoen for pancreatitis.

### *Abnorm leverfunktion*

Iclusig kan medføre forhøjelser i ALAT, ASAT, bilirubin og alkalisk fosfatase. Leverfunktionsanalyser skal udføres før behandlingsstart, og leverfunktionen skal monitoreres jævnligt, som klinisk indiceret.

### *Hæmoragi*

Alvorlige blødningshændelser og hæmoragi, herunder dødelige tilfælde, er forekommet hos Iclusig-behandlede patienter. Forekomsten af alvorlige blødninger var højere hos patienter med AP-CML, BP-CML og Ph+ ALL. Cerebral blødning og gastrointestinal blødning var de hyppigst rapporterede alvorlige blødningshændelser. De fleste hæmoragiske hændelser, men ikke alle, forekom hos patienter med grad 3/4 trombocytopeni. I tilfælde af alvorlig eller svær hæmoragi skal Iclusig seponeres og patienten evalueres.

### Interaktioner med lægemidler

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af Iclusig og moderate og stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5) samt moderate og stærke CYP3A-induktorer (se pkt. 4.5).

Forsigtighed anbefales ved samtidig brug af ponatinib og antikoagulerende medicin til patienter med risiko for blødningshændelser (se "Myelosuppression" og "Hæmoragi"). Der er ikke udført formelle studier af ponatinib sammen med antikoagulerende lægemidler.

### QT-forlængelse

Iclusigs potentiale for forlængelse af QT-intervallet blev vurderet hos 39 patienter med leukæmi, og ingen klinisk signifikant QT-forlængelse blev observeret (se pkt. 5.1). Der er dog ikke blevet udført en grundig QT-undersøgelse, så en klinisk signifikant virkning på QT kan ikke udelukkes.

### Særlige populationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Patienter med nedsat leverfunktion kan få den anbefalede startdosis. Forsigtighed anbefales ved administration af Iclusig til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det anbefales at være forsigtig med at give Iclusig til patienter med estimeret kreatinin-clearance på < 50 ml/min eller med nyresygdom i terminalstadiet (se pkt. 4.2).

### Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

### Stoffer, der kan øge serumkoncentrationer af ponatinib

#### *CYP3A4-hæmmere*

Ponatinib metaboliseres af CYP3A4.

Samtidig administration af en enkelt 15 mg oral dosis af Iclusig ved tilstedeværelsen af ketoconazol (400 mg dagligt), en stærk CYP3A-hæmmer, medførte mindre stigninger i systemisk eksponering af ponatinib, med ponatinib  $AUC_{0-\infty}$  og  $C_{max}$  værdier, som var hhv. 78 % og 47 % højere end dem, som konstateredes, da ponatinib blev administreret alene.

Der skal udvises forsigtighed og reduktion af startdosis af Iclusig til 30 mg bør overvejes ved samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere som f.eks. clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazol og grapefrugtjuice.

### Stoffer, der kan nedsætte serumkoncentrationer af ponatinib

#### *CYP3A-induktorer*

Samtidig administration af en enkelt dosis på 45 mg Iclusig ved tilstedeværelse af rifampin (600 mg dagligt), en potent CYP3A-induktor, til 19 raske frivillige forsøgspersoner nedsatte  $AUC_{0-\infty}$  og  $C_{max}$  af ponatinib med hhv. 62 % og 42 %, sammenlignet med administration af ponatinib alene.

Samtidig administration af potente CYP3A4-induktorer som f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin og perikon med ponatinib bør undgås, og alternativer til CYP3A4-induktorer bør søges, medmindre fordelene opvejer den mulige risiko for undereksponering af ponatinib.

### Stoffer, hvis serumkoncentrationer kan ændres af ponatinib

#### *Transportørsubstrater*

*In vitro* hæmmer ponatinib P-gp og BCRP. Af denne grund kan ponatinib have potentialet for at øge plasmakoncentrationer af samtidigt administrerede substrater af P-gp (f.eks. digoxin, dabigatran, colchicin, pravastatin) eller BCRP (f.eks. methotrexat, rosuvastatin, sulfasalazin) og kan øge deres terapeutiske virkning og bivirkninger. Når ponatinib administreres sammen med disse lægemidler, anbefales nøje klinisk overvågning.

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder, som behandles med Iclusig, skal rådes til at undgå graviditet, og mænd, der behandles med Iclusig, skal frarådes at gøre kvinder gravide. Der skal anvendes sikker kontraception under behandlingen. Det er ukendt, om ponatinib påvirker effekten af systemiske hormonkontraceptiva. Der bør anvendes en alternativ eller supplerende kontraceptionsmetode.

### Graviditet

Der foreligger ingen tilstrækkelige data vedrørende anvendelse af Iclusig til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Iclusig må kun anvendes under graviditeten, når det er strengt nødvendigt. Hvis det anvendes under graviditeten, bør patienten underrettes om den potentielle risiko for fostret.

### Amning

Det er ukendt, om Iclusig udskilles i human mælk. Foreliggende farmakodynamiske og toksikologiske data kan ikke udelukke potentiel udskillelse i human mælk. Amning skal ophøre under behandlingen med Iclusig.

### Fertilitet

Det er ukendt, om Iclusig påvirker mandlig og kvindelig fertilitet.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Iclusig påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkning som f.eks. letargi, svimmelhed og sløret syn er blevet forbundet med Iclusig. Det anbefales derfor at være forsigtig, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkningerne, der er beskrevet i dette punkt, blev identificeret i et enkeltarmet, åbent, internationalt, multicenter forsøg med 449 patienter med CML og Ph+ ALL, der var resistente eller intolerante overfor tidligere TKI-behandling, herunder personer med en BCR-ABL T315I-mutation. Alle patienter fik 45 mg Iclusig én gang dagligt. Dosisjusteringer til 30 mg én gang dagligt eller 15 mg én gang dagligt blev tilladt til styring af behandlingstoksicitet. På rapporteringstidspunktet havde alle igangværende patienter en minimumopfølgning på 27 måneder. Den mediane behandlingsvarighed med Iclusig var 866 dage for patienter med CP-CML, 590 dage for patienter med AP-CML og 86 dage for patienter med BP-CML/Ph+ ALL. Den mediane dosis var 36 mg eller 80 % af den forventede dosis på 45 mg.

De hyppigste alvorlige bivirkninger >1 % (behandlingsrelaterede hyppigheder) var pancreatitis (5,6 %), pyreksi (4,2 %), abdominalsmerter (4,0 %), myokardieinfarkt (3,6 %), atrieflimren (3,3 %), anæmi (3,3 %), nedsat trombocytal (3,1 %), febril neutropeni (2,9 %), hjerteinsufficiens (2,0 %), forhøjet lipase (1,8 %), dyspnø (1,6 %), diarré (1,6 %), nedsat neutrofilal (1,3 %), pancytopeni (1,3 %) og perikardie-effusion (1,3 %).

Alvorlige arterielle kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære okklusive bivirkninger forekom hos hhv. 6,7 %, 5,6 % og 5,1 % af Iclusig-behandlede patienter (behandlingsrelaterede hyppigheder). Alvorlige venøse okklusive bivirkninger forekom hos 4,5 % af patienterne (behandlingsrelateret hyppighed).

Generelt var de hyppigste bivirkninger ( $\geq 20$  %) nedsat trombocytal, udslæt, tør hud og abdominalsmerter.

Arterielle kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære okklusive bivirkninger forekom hos hhv. 9,6 %, 7,3 % og 6,9 % af Iclusig-behandlede patienter (behandlingsrelaterede hyppigheder). Venøse okklusive bivirkninger forekom hos 5,0 % af patienter (behandlingsrelateret hyppighed). Generelt forekom arterielle og venøse okklusive bivirkninger hos 23 % af Iclusig-behandlede patienter fra fase 2-forsøget, og alvorlige bivirkninger forekom hos 18 % af patienterne. Nogle patienter oplevede mere end én type bivirkning.

Procenterne af behandlingsrelaterede bivirkninger, der medførte seponering, var 14 % hos CP-CML, 7 % hos AP-CML og 4 % hos BP-CML/Ph+ ALL.

### Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er rapporteret hos alle CML- og Ph+ ALL-patienter, er vist i tabel 3. Hyppighed er inddelt i følgende kategorier: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe opstilles bivirkninger efter, hvor alvorlige de er.

**Tabel 3 Bivirkninger observeret hos CML- og Ph+ ALL-patienter – hyppighed er rapporteret efter forekomst af behandlingsopståede bivirkninger**

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	infektion i øvre luftveje
	Almindelig	pneumoni, sepsis, folliculitis
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	anæmi, nedsat trombocytal, nedsat neutrofilal
	Almindelig	pancytopeni, febril neutropeni, nedsat leukocytal
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	nedsat appetit
	Almindelig	dehydrering, væskeretention, hypokalæmi, hyperglykæmi, hyperuricæmi, hypofosfatæmi, hypertriglyceridæmi, hypokalæmi, vægttab
	Ikke almindelig	tumorlysesyndrom
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	søvnløshed
Nervesystemet	Meget almindelig	hovedpine, svimmelhed
	Almindelig	cerebrovaskulær hændelse, cerebralt infarkt, perifer neuropati, letargi, migræne, hyperæstesi, hypoæstesi, paraæstesi, transitorisk iskæmisk attack
	Ikke almindelig	cerebral arteriestenose
Øjne	Almindelig	sløret syn, tørre øjne, periorbitalt ødem, øjenlågsødem
	Ikke almindelig	retinal venetrombose, retinal veneokklusion, retinal arterieokklusion, synsnedsettelse
Hjerte	Almindelig	hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt, kongestiv hjerteinsufficiens, koronararteriesygdom, angina pectoris, perikardiel effusion, atrieflimren, nedsat ejektionsfraktion
	Ikke almindelig	myokardieiskæmi, akut koronarsyndrom, ubehag i hjertet, iskæmisk kardiomyopati, koronararteriespasme, nedsat funktion af venstre ventrikel, atrieflagren
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	hypertension
	Almindelig	perifer arteriel okklusionssygdom, perifer iskæmi, perifer arteriestenose, claudicatio intermittens, dyb venetrombose, hedeture, rødmen
	Ikke almindelig	dårlig perifer blodgennemstrømning, miltinfarkt, veneemboli, venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	dyspnø, hoste
	Almindelig	lungeemboli, pleuraeffusion, epistaxis, dysfoni, pulmonal hypertension
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	abdominal smerter, diarré, opkastning, obstipation, kvalme, forhøjet lipase
	Almindelig	pancreatitis, forhøjet blodamylase, gastroesophageal reflukssygdom, stomatitis, dyspepsi, abdominal distension, abdominale gener, mundtørhed
	Ikke almindelig	maveblødning

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Lever og galdeveje	Meget almindelig	forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase,
	Almindelig	forhøjet blodbilirubin, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet gammaglutamyltransferase
	Ikke almindelig	levertoksicitet, gulsot
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	udslæt, tør hud
	Almindelig	kløende udslæt, eksfoliativt udslæt, erytem, alopeci, pruritus, hudafskalning, nattesved, hyperhidrose, petekkier, ekkymose, hudsmærter, eksfoliativ dermatitis
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	knoglesmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, rygsmærter, muskelkramper
	Almindelig	muskuloskeletale smerter, nakkesmerter, muskelskeletbrystsmerter
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	træthed, asteni, perifert ødem, pyreksi, smerter
	Almindelig	kulderystelser, influenzalignende sygdom, ikke-kardiale smerter i brystet, palpabel knude, ansigtsødem

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### *Vaskulær okklusion (se pkt. 4.2 og 4.4).*

Svær vaskulær okklusion er forekommet hos patienter behandlet med Iclusig, herunder kardiovaskulære, cerebrovaskulære og perifere vaskulære hændelser og venøse trombotiske hændelser. Patienter med og uden kardiovaskulære risikofaktorer, inklusive patienter på 50 år og derunder, oplevede disse hændelser. Bivirkninger i form af vaskulær okklusion var hyppigere med stigende alder og hos patienter med iskæmi, hypertension, diabetes eller hyperlipidæmi i anamnesen.

##### *Myelosuppression*

Myelosuppression blev hyppigt rapporteret hos alle patientpopulationer. Hyppigheden af grad 3 eller 4 trombocytopeni, neutropeni og anæmi var større hos patienter med AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL end hos patienter med CP-CML (se tabel 4). Myelosuppression blev rapporteret hos patienter med normale *baseline*-laboratorieværdier såvel som hos patienter med forud eksisterende laboratorieanomalier.

Seponering på grund af myelosuppression var sjælden (trombocytopeni 4,5 %, neutropeni og anæmi <1 % hver).

**Tabel 4 Forekomst af klinisk relevant grad 3/4\* laboratorieanomalier hos  $\geq 2$  % af patienter i alle sygdomsgrupper**

Laboratorieundersøgelser	Alle patienter (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
<b>Hæmatologi</b>				
Trombocytopeni (nedsat trombocytal)	40	35	49	46
Neutropeni (nedsat ANC)	34	23	52	52
Leukopeni (nedsat leukocytal)	25	12	37	53
Anæmi (nedsat Hgb)	20	8	31	46
Lymfopeni	17	10	25	28
<b>Biokemi</b>				
Forhøjet lipase	13	12	13	14
Nedsat fosfor	9	9	12	9
Forhøjet glucose	7	7	12	1
Forhøjet ALAT	6	4	8	7
Nedsat natrium	5	5	6	2
Forhøjet ASAT	4	3	6	3
Forhøjet kalium	2	2	1	3
Forhøjet alkalisk fosfatase	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Nedsat kalium	2	<1	5	2
Forhøjet amylase	3	3	2	3
Nedsat calcium	1	<1	2	1
ALAT = alaninaminotransferase, ANC = absolut neutrofil, ASAT = aspartataminotransferase, Hgb = hæmoglobin, WBC = leukocytal.				
*Rapporteret ved hjælp af National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.				

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Isolerede rapporter om utilsigtet overdosering med Iclusig blev rapporteret i kliniske forsøg. Enkelte doser på 165 mg og estimeret 540 mg hos to patienter medførte ikke nogle klinisk signifikante bivirkninger. Flere doser på 90 mg per dag i 12 dage hos en patient medførte pneumoni, systemisk inflammatorisk respons, atrieflimren og asymptomatisk, moderat perikardiel effusion. Behandlingen blev afbrudt, bivirkningerne forsvandt, og Iclusig blev startet igen med 45 mg én gang dagligt. I tilfælde af en overdosis af Iclusig skal patienten observeres, og relevant understøttende behandling gives.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastisk middel, protein-kinase-hæmmer, ATC-kode: L01XE24

Ponatinib er en potent pan-BCR-ABL-hæmmer med strukturelle elementer, herunder en tredobbelt kulstof-kulstof-binding, som muliggør høj affinitetsbinding til naturligt forekommende BCR-ABL og mutante former for ABL-kinase. Ponatinib hæmmer tyrosin-kinase-aktiviteten af ABL og T315I-mutant ABL med IC<sub>50</sub> værdier på hhv. 0,4 og 2,0 nM. I cellulære assays var ponatinib i stand til at overvinde imatinib-, dasatinib- og nilotinib-resistens medieret af BCR-ABL-kinase-domæne-mutationer. I prækliniske mutagenese-studier blev 40 nM fastlagt som koncentrationen af ponatinib, som var tilstrækkelig til at hæmme levedygtigheden af celler, der eksprimerer alle testede BCR-ABL-mutanter med >50 % (herunder T315I) og undertrykke udviklingen af mutante kloner. I en cellebaseret accelereret mutagenese-undersøgelse blev der ikke konstateret nogen mutation i BCR-ABL som kunne påvise resistens over for 40 nM ponatinib. Ponatinib fremkaldte skrumpning af tumor og længere overlevelse hos mus med tumorer, som havde naturligt forekommende eller T315I-mutant BCR-ABL. Ved doser på 30 mg eller derover oversteg større plasma *steady state* minimumskoncentrationer af ponatinib typisk 21 ng/ml (40 nM). Ved doser på 15 mg eller derover viste 32 ud af 34 patienter (94 %) en  $\geq 50$  % reduktion af CRKL-fosforylering, en biomarkør for BCR-ABL-hæmning, i perifere mononukleære celler i blod. Ponatinib hæmmer aktiviteten af andre klinisk relevante kinaser med IC<sub>50</sub> værdier under 20 nM og har vist cellulær aktivitet mod RET, FLT3 og KIT og medlemmer af FGFR, PDGFR og VEGFR familier af kinaser.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Iclusigs sikkerhed og effekt hos CML- og Ph+ ALL-patienter, som var resistente eller intolerante over for tidligere behandling med tyrosin-kinase-hæmmere (TKI), blev evalueret i et enkeltarmet, åbent, internationalt, multicenter forsøg. Alle patienter fik 45 mg Iclusig én gang dagligt med muligheden for dosis deeskaleringer og dosisafbrydelse efterfulgt af dosisgenoptagelse og -re-eskalering. Patienter blev fordelt i én af seks kohorter baseret på sygdomsfase (CP-CML, AP-CML eller BP-CML/Ph+ ALL), resistens og intolerans (R/I) over for dasatinib eller nilotinib og tilstedeværelsen af T315I-mutation. Forsøget er fortsat i gang.

Resistens hos CP-CML blev defineret som manglende komplet hæmatologisk respons (efter 3 måneder), ”minor” cytogenetisk respons (efter 6 måneder) eller ”major” cytogenetisk respons (efter 12 måneder) under behandling med dasatinib eller nilotinib. CP-CML-patienter, som oplevede manglende respons eller udvikling af en kinase-domæne-mutation ved fravær af komplet cytogenetisk respons eller progression til AP-CML eller BP-CML på et hvilket som helst tidspunkt under behandling med dasatinib eller nilotinib, blev også anset for at være resistente. Resistens hos AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL blev defineret som enten manglende ”major” hæmatologisk respons (AP-CML efter 3 måneder, BP-CML/Ph+ ALL efter 1 måned), tab af ”major” hæmatologisk respons (på et hvilket som helst tidspunkt) eller udvikling af kinase-domæne-mutation i fravær af hæmatologisk respons under behandling med dasatinib eller nilotinib.

Intolerans blev defineret som seponering af dasatinib eller nilotinib på grund af toksiciteter til trods for optimal behandling ved fravær af komplet cytogenetisk respons for CP CML-patienter eller ”major” hæmatologisk respons for AP CML-, BP CML- eller Ph+ ALL-patienter.

Det primære effektendepunkt hos CP-CML var ”major” cytogenetisk respons (MCyR), som inkluderede komplet og delvist cytogenetisk respons (CCyR og PCyR). Det sekundære effektendepunkt hos CP-CML var komplet hæmatologisk respons (CHR) og ”major” molekulært respons (MMR).

Det primære effektendepunkt hos AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL var ”major” hæmatologisk respons (MaHR), defineret som enten komplet hæmatologisk respons (CHR) eller ingen tegn på leukæmi (NEL). Det sekundære effektendepunkt hos AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL var MCyR og MMR.

For alle patienters vedkommende var der inkluderet yderligere sekundære effektendepunkter: bekræftet MCyR, tid til respons, varighed af respons, progressionsfri overlevelse og generel overlevelse.

I forsøget blev der indrulleret 449 patienter, hvoraf 444 var egnede til analyse: 267 CP-CML-patienter (R/I kohorte: n=203, T315I kohorte: n=64), 83 AP-CML-patienter (R/I kohorte: n=65, T315I kohorte:



n=18), 62 BP-CML (R/I kohorte: n=38, T315I kohorte: n=24) og 32 Ph+ ALL-patienter (R/I kohorte: n=10, T315I kohorte: n=22). Et tidligere MCyR eller bedre respons (MCyR, MMR eller CMR) på dasatinib eller nilotinib blev kun opnået hos 26 % af patienter med CP-CML og et tidligere MaHR eller bedre respons (MaHR, MCyR, MMR eller CMR) blev kun opnået hos 21 % og 24 % af hhv. AP-CML- og BP-CML/Ph+ALL-patienter. Demografiske karakteristika ved *baseline* er beskrevet i tabel 5 nedenfor.

**Tabel 5 Demografiske og sygdomsmæssige karakteristika**

Patientkarakteristika ved indtræden	Total sikkerhedspopulation N=449
<b>Alder</b>	
Median, år (interval)	59 (18 - 94)
<b>Køn, n (%)</b>	
Mand	238 (53 %)
<b>Race, n (%)</b>	
Asiatisk	59 (13 %)
Sort/afrikansk-amerikansk	25 (6 %)
Hvid	352 (78 %)
Andet	13 (3 %)
<b>ECOG Performance Status n (%)</b>	
ECOG=0 eller 1	414 (92 %)
<b>Anamnese</b>	
Median tid fra diagnose til første dosis, år (interval)	6,09 (0,33 - 28,47)
Resistent over for tidligere TKI behandling*, n (%)	374 (88 %)
Tidligere TKI behandling- antal regimer, n (%)	
1	32 (7 %)
2	155 (35 %)
≥3	262 (58 %)
BCR-ABL mutation konstateret ved indtræden, n (%)	
Ingen	198 (44 %)
1	192 (43 %)
≥2	54 (12 %)
* ud af 427 patienter der rapporterede tidligere TKI-behandling med dasatinib eller nilotinib	

Generelt havde 55 % af patienterne en eller flere BCR-ABL-kinase-domæne-mutationer ved indtræden, hvor den oftest forekommende var: T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) og E359V (4 %). Hos 67 % af CP-CML-patienterne i R/I-kohorten blev der ikke konstateret nogen mutationer ved indtræden i forsøget.

Effektresultater er opsummeret i tabel 6, tabel 7 og tabel 8.

**Tabel 6 Effekt af Iclusig hos resistente og intolerante CML-patienter i kronisk fase**

	Generelt (N=267)	Resistent eller intolerant	
		R/I Kohorte (N=203)	T315I Kohorte (N=64)
<b>Cytogenetisk respons</b>			
”Major”(MCyR) <sup>a</sup> % (95 % CI)	54 % (48-60)	49 % (42-56)	70 % (58-81)
Komplet (CCyR) % (95 % CI)	44 % (38-50)	37 % (31-44)	66 % (53-77)
”Major” molekulært respons <sup>b</sup> % (95 % CI)	30 % (24-36)	23 % (18-30)	50 % (37-63)
<sup>a</sup> Primære endepunkt for CP-CML-kohorter var MCyR, som kombinerer både komplet (ingen konstaterede Ph+ celler) og delvist (1 % til 35 % Ph+ celler) cytotogenetisk respons. <sup>b</sup> Målt i perifert blod. Defineret som et ≤0,1 % forhold af BCR-ABL til ABL-transkripter på den internationale skala (IS) (dvs. ≤0,1 % BCR-ABL <sup>IS</sup> ; patienter skal have b2a2/b3a2- (p210) transkriptet), i perifert blod målt ved kvantitativ revers-transkriptase-polymerase-kædereaktion (qRT PCR).			

CP-CML-patienter, som har fået færre tidligere TKI'er, opnåede højere cytotogenetisk, hæmatologisk og molekulært respons. Ud af de CP-CML-patienter, som tidligere blev behandlet med én, to eller tre tidligere TKI'er, opnåede hhv. 81 % (13/16), 61 % (65/105) og 46 % (66/143) et MCyR under behandling med Iclusig.

Ud af de CP-CML-patienter uden konstateret mutation ved indtræden i forsøget opnåede 46 % (63/136) et MCyR.

For hver BCR-ABL-mutation konstateret hos flere end én CP-CML-patient ved indtræden blev der opnået et MCyR efter behandling med Iclusig.

Hos CP-CML-patienter, som opnåede MCyR, var den mediane tid til MCyR 84 dage (interval: 49 til 334 dage), og hos patienter, som opnåede MMR, var den mediane tid til MMR 167 dage (interval: 55 til 421 dage). På tidspunktet for den opdaterede rapportering med minimumopfølgning på 27 måneder for alle igangværende patienter var de mediane varigheder af MCyR og MMR endnu ikke nået. Baseret på Kaplan-Meier-estimer, anslås det, at 87 % (95 % CI: [78-92 %]) af de CP-CML-patienter (median behandlingsvarighed: 866 dage), som opnåede MCyR, og 66 % (95 % CI: [55-75 %]) af de CP-CML-patienter, som opnåede MMR, forventes at ville opretholde dette respons ved måned 24.

**Tabel 7 Effekt af Iclusig hos resistente eller intolerante CML-patienter i accelereret fase**

	CML i accelereret fase			CML i blastfase		
	Generelt (N=83)	Resistent eller intolerant		Generelt (N=62)	Resistent eller intolerant	
		R/I Kohorte (N=65)	T315I Kohorte (N=18)		R/I Kohorte (N=38)	T315I Kohorte (N=24)
<b>Hæmatologisk responsrate</b>						
”Major” <sup>a</sup> (MaHR) % (95 % KI)	58 % (47-69)	60 % (47-72)	50 % (26 - 74)	31 % (20-44)	32 % (18-49)	29 % (13-51)
Komplet <sup>b</sup> (CHR) % (95 % KI)	47 % (36-58)	46 % (34-49)	50 % (26-74)	21 % (12-33)	24 % (11-40)	17 % (5-37)
”Major” cytogenetisk respons <sup>c</sup> % (95 % KI)	39 % (28-50)	34 % (23-47)	56 % (31-79)	23 % (13-35)	18 % (8-34)	29 % (13-51)

<sup>a</sup> Primært endepunkt for AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL-kohorter var MaHR, som kombinerer fuldstændigt respons og ingen tegn på leukæmi.  
<sup>b</sup> CHR: WBC ≤ institutionel ULN, ANC ≥ 1000/mm<sup>3</sup>, trombocytter ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, knoglemarvsblaster ≤ 5 %, < 5 % myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofilocytter < 5 % i perifert blod og ingen ekstramedulær involvering (herunder ingen hepatomegali eller splenomegali).  
<sup>c</sup> MCyR kombinerer både komplet (ingen Ph+ celler konstateret) og delvist (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetisk respons.

**Tabel 8 Effekt af Iclusig hos resistente eller intolerante Ph+ ALL patienter**

	Generelt (N=32)	Resistent eller intolerant	
		R/I kohorte (N=10)	T315I kohorte (N=22)
<b>Hæmatologisk responsrate</b>			
”Major” <sup>a</sup> (MaHR) % (95 % KI)	41 % (24-59)	50 % (19-81)	36 % (17-59)
Komplet <sup>b</sup> (CHR) % (95 % KI)	34 % (19-53)	40 % (12-73)	32 % (14-55)
”Major” cytogenetisk respons <sup>c</sup> % (95 % CI)	47 % (29-65)	60 % (26-88)	41 % (21-64)

<sup>a</sup> Primært endepunkt for AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL-kohorter var MaHR, som kombinerer komplet respons og ingen tegn på leukæmi.  
<sup>b</sup> CHR: WBC ≤ institutionel ULN, ANC ≥ 1000/mm<sup>3</sup>, trombocytter ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>, ingen blaster eller promyelocytter i perifert blod, knoglemarvsblaster ≤ 5 %, < 5 % myelocytter plus metamyelocytter i perifert blod, basofilocytter < 5 % i perifert blod. Ingen ekstramedulær involvering (herunder ingen hepatomegali eller splenomegali).  
<sup>c</sup> MCyR kombinerer både fuldstændigt (ingen Ph+ celler konstateret) og delvist (1 % til 35 % Ph+ celler) cytogenetisk respons.

Den mediane tid til MaHR hos patienter med AP-CML og BP-CML/Ph+ ALL var hhv. 21 dage (mellem 12 og 176 dage), 29 dage (mellem 12 og 113 dage) og 20 dage (mellem 11 og 168 dage). På tidspunktet for den opdaterede rapportering med minimumopfølgning på 27 måneder for alle

igangværende patienter estimeredes den mediane varighed af MaHR for patienter med AP-CML (median behandlingsvarighed: 590 dage), BP-CML (median behandlingsvarighed: 89 dage), og Ph+ ALL (median behandlingsvarighed: 81 dage) til hhv. 13,1 måneder (1,2-35,8+ måneder), 6,1 måneder (1,8-31,8+ måneder) og 3,3 måneder (1,8-13,0 måneder).

For alle patienter i fase 2-forsøget indicerede dosisstørrelses-sikkerhedsforholdet, at der er en signifikant stigning i grad  $\geq 3$  bivirkninger (hjerterinsufficiens, arterietrombose, hypertension, trombocytopeni, pancreatitis, neutropeni, udslæt, forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjet lipase, myelosuppression) over dosisområdet 15-45 mg én gang dagligt.

Analyse af dosisstørrelses-sikkerhedsforholdet i fase 2-forsøget konkluderede, at efter justering for kovariater er den generelle dosisstørrelse i signifikant grad forbundet med en øget risiko for vaskulær okklusion med en *odds ratio* på ca. 1,6 for hver 15 mg stigning. Endvidere tyder resultater fra logistiske regressionsanalyser af data fra patienter i fase 1-forsøget på, at der er en forbindelse mellem systemisk eksponering (AUC) og forekomst af arterietrombosehændelser. Det forventes derfor, at dosisreduktion vil nedsætte risikoen for vaskulære okklusive hændelser. Imidlertid antyder analysen, at der kan være en 'carry-over-effekt' af højere doser, så det kan tage flere måneder, før en dosisreduktion viser en risikoreduktion. Andre kovariater, som viser en statistisk signifikant forbindelse med forekomst af vaskulære okklusive hændelser i denne analyse, er iskæmi i anamnesen og alder.

#### Dosisreduktion hos CP-CML-patienter

I fase 2-forsøget blev dosisreduktioner anbefalet efter bivirkninger; endvidere blev der i oktober 2013 indført nye anbefalinger for prospektiv dosisreduktion hos alle CP-CML-patienter uden bivirkninger i dette forsøg med henblik på at reducere risikoen for vaskulære okklusive bivirkninger.

#### *Sikkerhed*

I fase 2-forsøget opnåede 87 CP-CML-patienter MCyR med en dosis på 45 mg, 45 CP-CML-patienter opnåede MCyR efter dosisreduktion til 30 mg, hovedsagelig på grund af bivirkninger. Hos 44 ud af disse 132 patienter opstod der vaskulære okklusive bivirkninger. De fleste af disse hændelser forekom med den dosis, hvor patienten opnåede MCyR; færre hændelser forekom efter dosisreduktion.

**Tabel 9 Første vaskulære okklusive bivirkning hos patienter med CP-CML, som opnåede MCyR med 45 mg eller 30 mg (dataekstraktion 7. april 2014)**

	Seneste dosis ved opståen af første vaskulære okklusive bivirkning		
	45 mg	30 mg	15 mg
Opnåede MCyR med 45 mg (N=87)	19	6	0
Opnåede MCyR med 30 mg (N=45)	1	13	5

#### *Effekt*

Der foreligger foreløbige data fra fase 2-forsøget om opretholdelse af respons (MCyR og MMR) hos alle CP-CML-patienter, hvor dosis af en eller anden grund blev reduceret. Tabel 10 viser disse data for patienter, som opnåede MCyR og MMR med 45 mg; lignende data foreligger for patienter, som opnåede MCyR og MMR med 30 mg.

De fleste patienter, hvor dosis blev reduceret, opretholdt respons (MCyR og MMR) igennem den nu foreliggende opfølgning. De fleste patienter, som ultimativt reducerede dosis til 15 mg, fik initialt reduceret deres dosis til 30 mg i en periode. Hos en del af patienterne blev dosis ikke reduceret, baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Yderligere data om opretholdelse af respons er nødvendige for at kunne give en formel anbefaling af dosismodifikation som en risikominimeringsstrategi i fravær af bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.4).

**Tabel 10 Opretholdelse af respons hos patienter med CP-CML, som opnåede MCyR eller MMR med en dosis på 45 mg (dataekstraktion 7. april 2014)**

	Opnåede MCyR på 45 mg (N=87)		Opnåede MMR På 45 mg (N=63)	
	Antal patienter	Opretholdt MCyR	Antal patienter	Opretholdt MMR
<b>Ingen dosisreduktion</b>	23	18 (78 %)	18	11 (61 %)
<b>Udelukkende dosisreduktion til 30 mg</b>	25	24 (96 %)	13	11 (85 %)
≥ 90 dages reduktion med 30 mg	21	20 (95 %)	8	9 (89 %)
≥ 180 dages reduktion med 30 mg	11	10 (89 %)	5	4 (80 %)
≥ 360 dages reduktion med 30 mg	5	4 (80 %)	2	1 (50 %)
<b>Enhver dosisreduktion til 15 mg</b>	39	39 (100 %)	32	30 (94 %)
≥ 90 dages reduktion med 15 mg	32	32 (100 %)	27	26 (96 %)
≥ 180 dages reduktion med 15 mg	10	10 (100 %)	6	6 (100 %)
≥ 360 dages reduktion med 15 mg	6	6 (100 %)	3	3 (100 %)

Iclusigs anti-leukæmiske aktivitet blev også evalueret i et fase 1 dosiseskaleringsstudie, hvor 65 patienter med CML og Ph+ ALL deltog; studiet er fortsat i gang. Ud af 43 patienter med CP-CML opnåede 31 patienter med CP-CML et MCyR med en median opfølgingsvarighed på 25,3 måneder (mellem 1,7 og 38,4 måneder). På rapporteringstidspunktet var 25 patienter med CP-CML i MCyR (median varighed af MCyR var ikke nået).

#### Kardiel elektrofysiologi

Iclusigs potentiale for forlængelse af QT-intervallet blev vurderet hos 39 patienter med leukæmi, som fik 30 mg, 45 mg eller 60 mg Iclusig én gang dagligt. Der blev taget tre gentagne ekg'er ved *baseline* og ved *steady state* for at evaluere ponatinibs effekt på QT-intervaller. Ingen klinisk signifikante ændringer i det gennemsnitlige QTc-interval (dvs. > 20 msek.) fra *baseline* blev konstateret i studiet. Endvidere viser de farmakokinetiske-farmakodynamiske modeller intet eksponeringseffektforhold med en estimeret gennemsnitlig ændring i QTcF på -6,4 msek. (øvre konfidensinterval -0,9 msek.) ved C<sub>max</sub> for 60 mg gruppen.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Iclusig til børn fra fødslen til under 1 år hos CML og Ph+ ALL. Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Iclusig til pædiatriske patienter fra 1 år til under 18 år hos CML og Ph+ ALL (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

#### Absorption

Ponatinibs maksimale koncentration observeres ca. 4 timer efter oral administration. Inden for området af klinisk relevante doser, evalueret hos patienter (15 mg til 60 mg), øges ponatinib proportionelt med dosis i både C<sub>max</sub> og AUC. De geometriske gennemsnitlige (CV %) C<sub>max</sub> and AUC<sub>(0-τ)</sub> eksponeringer, opnået for ponatinib 45 mg dagligt ved *steady state*, var hhv. 77 ng/ml (50 %) og 1296 ng•t/ml (48 %). Efter enten et fedtrigt eller fedtfattigt måltid var eksponeringer af ponatinib i plasma (C<sub>max</sub> og AUC) ikke anderledes end under fasteforhold. Iclusig kan tages sammen med eller uden mad. Samtidig administration af Iclusig og en potente hæmmer af gastrisk syresekretion medførte en mindre reduktion af ponatinib-C<sub>max</sub> uden reduktion af AUC<sub>0-∞</sub>.

### Fordeling

Ponatinib bindes stærkt (> 99 %) til plasmaproteiner *in vitro*. Ponatinibs blod/plasma-forhold er 0,96. Ponatinib fortrænges ikke ved samtidig administration af ibuprofen, nifedipin, propranolol, salicylsyre eller warfarin. Ved daglige doser på 45 mg er det tilsyneladende *steady state* fordelingsvolumen 1101 l (94 %) (geometrisk gennemsnit (CV %)), hvilket tyder på, at ponatinib fordeles i omfattende grad i det ekstravaskulære rum. *In vitro*-studier tyder på, at ponatinib enten ikke er et substrat eller er et svagt substrat for både P-gp og brystcancerresistens-proteinet BCRP. Ponatinib er ikke et substrat for de humane organiske anion-transportpolypeptider OATP1B1, OATP1B3 og den organiske kation-transportør OCT-1.

### Biotransformation

Ponatinib metaboliseres til en inaktiv carboxylsyre af esteraser og/eller amidaser og metaboliseres af CYP3A4 til en N-desmethylmetabolit, som er 4 gange mindre aktiv end ponatinib. Carboxylsyren og N-desmethylmetabolitten udgør hhv. 58 % og 2 % af de cirkulerende niveauer af ponatinib.

Ved terapeutiske serumkoncentrationer hæmmede ponatinib ikke OATP1B1 eller OATP1B3, OCT1 eller OCT2, organiske anion-transportører OAT1 eller OAT3 eller galdesalt-eksportpumpen (BSEP) *in vitro*. Derfor er det usandsynligt, at der vil være kliniske lægemiddelinteraktioner som følge af ponatinib-medieret hæmning af substrater for disse transportører. *In vitro*-studier tyder på, at det er usandsynligt, at der vil være kliniske lægemiddelinteraktioner som følge af ponatinib-medieret hæmning af metabolismen af substrater for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A eller CYP2D6.

Et *in vitro*-studie af humane hepatocytter tyder på, at det også er usandsynligt, at der vil være kliniske lægemiddelinteraktioner som følge af ponatinib-medieret induktion af metabolismen af substrater for CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A.

### Elimination

Efter enkelte og flere 45 mg doser af Iclusig var den terminale udskillelshalveringstid af ponatinib 22 timer, og *steady state* tilstande opnås typisk inden for 1 uge af kontinuerlig dosering. Med en dosis én gang dagligt øges plasmaeksposeringerne for ponatinib ca. 1,5 gang mellem første dosis og *steady state* tilstande. Selv om plasmaeksposeringen af ponatinib øgedes til *steady state* niveau ved kontinuerlig dosering, forudsiger en populationsfarmakokinetisk analyse en begrænset stigning i den tilsyneladende orale clearance inden for de første to uger med kontinuerlig dosering; dette anses ikke for at være klinisk relevant. Ponatinib udskilles primært via fæces. Efter oral enkelt dosis af [<sup>14</sup>C]-mærket ponatinib kunne ca. 87 % af den radioaktive dosis genfindes i fæces og ca. 5 % i urin. Uomdannet ponatinib stod for hhv. 24 % og <1 % af den administrerede dosis i fæces og urin, mens resten af dosis bestod af metabolitter.

### Nedsat nyrefunktion

Iclusig er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Selvom ponatinib ikke primært udskilles via nyrerne, er muligheden for, at moderat eller svært nedsat nyrefunktion vil påvirke udskillelsen via leveren ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

### Nedsat leverfunktion

En enkelt dosis på 30 mg ponatinib blev administreret til patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion og til raske frivillige forsøgspersoner med normal leverfunktion. Ponatinib- $C_{max}$  var sammenlignelig hos patienter med let nedsat leverfunktion og raske frivillige forsøgspersoner med normal leverfunktion. Hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion var ponatinib  $C_{max}$  og  $AUC_{0-\infty}$  lavere, og ponatinibs plasmaeliminationshalveringstid var længere hos patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion, men ikke klinisk signifikant forskellig fra den hos raske frivillige forsøgspersoner med normal leverfunktion.

Sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner med normal leverfunktion blev der ikke observeret nogen større forskelle i ponatinibs farmakokinetik hos patienter med forskellige grader af nedsat

leverfunktion. Det er ikke nødvendigt at reducere startdosis af Iclusig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Reelle faktorer, der påvirker ponatinibs farmakokinetik

Der er udført nogle specifikke studier for at vurdere virkningerne af køn, alder, race og legemsvægt på ponatinibs farmakokinetik. En integreret farmakokinetisk populationsanalyse udført med ponatinib tyder på, at alder kan være prædiktiv for variabilitet af ponatinibs åbenbare orale clearance (CL/F). Køn, race og legemsvægt var ikke prædiktiv med hensyn til at forklare ponatinibs farmakokinetiske variabilitet mellem forsøgspersoner.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Iclusig er vurderet i sikkerhedsfarmakologiske studier, studier med gentagen dosering, gentoksicitets-, reproduktionstoksicitets- og fototoksicitetsstudier.

Ponatinib havde ingen gentoksiske egenskaber, da det blev vurderet i standard *in vitro*- og *in vivo*-systemerne.

Bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men set hos dyr ved eksponeringsniveauer, som ligner kliniske eksponeringsniveauer og muligvis er relevante for den kliniske anvendelse, og disse er beskrevet nedenfor.

Svind af lymfoide organer blev observeret i toksicitetsstudier med gentagen dosering hos rotter og cynomolgus-aber. Virkninger viste sig at være reversible efter seponering af behandling.

Hyper-/hypoplastiske ændringer i kondrocytterne i vækstpladen blev bemærket i toksicitetsstudier med gentagen dosering hos rotter.

Hos rotter konstateredes der inflammatoriske ændringer ledsaget af forhøjelser i neutrofil-, monocyt-, eosinofil- og fibrinogenniveauer i glandulae preputiales og clitorales efter kronisk dosering.

Hudforandringer i form af skorper, hyperkeratose eller erytem blev observeret i toksicitetsstudier hos cynomolgus-aber. Tør, skællende hud blev observeret i studier hos rotter.

I et studie med rotter blev der observeret diffus corneaødem med neutrofilcelleinfiltration og hyperplastiske forandringer i linseepitelet, hvilket tyder på en mild fototoksisk reaktion hos dyr, behandlet med 5 og 10 mg/kg ponatinib

Hos cynomolgus aber blev der bemærket systolisk hjertemislyd uden makroskopiske eller mikroskopiske korrelater hos individuelle dyr, der blev behandlet med 5 og 45 mg/kg i toksicitetsstudiet med enkeltdosis og med 1, 2,5 og 5 mg/kg i 4-ugers toksicitetsstudiet med gentagen dosering. Den kliniske relevans af dette fund er ukendt.

Hos cynomolgus-aber blev der observeret follikulær atrofi i glandula thyroidea ledsaget af en reduktion i T3-niveauer og en tendens til forhøjede TSH-niveauer i 4-ugers toksicitetsstudiet med gentagen dosering hos cynomolgus-aber.

Ponatinib-relaterede mikroskopiske fund i ovarier (forhøjet follikulær atresi) og testes (minimal spermatozo-degeneration) hos dyr, der blev behandlet med 5 mg/kg ponatinib, blev konstateret i toksicitetsstudier med gentagen dosering hos cynomolgus-aber.

Ponatinib ved doser på 3, 10 og 30 mg/kg producerede stigninger i urin-output og elektrolytudskelelse og forårsagede et fald i gastrisk udtømmning i sikkerhedsfarmakologiske studier hos rotter.

Hos rotter blev der observeret embryo-fostertoksicitet i form af post-implantationstab, nedsat fosterkropsvægt og flere misdannelser af blødt væv og skelet ved maternelle toksiske doseringer. Der

blev også observeret flere ændringer i fostres bløde væv og skelet blev også observeret misdannelser af blødt væv og skelet ved maternelle ikke-toksiske doseringer.

Hos unge rotter blev der observeret mortalitet relateret til inflammatoriske virkninger hos dyr behandlet med 3 mg/kg/dag, og nedsat øgning af legemsvægt blev observeret ved doser på 0,75, 1,5 og 3 mg/kg/dag i behandlingsfaserne før fravæning og tidligt efter fravæning. Ponatinib påvirkede ikke vigtige udviklingsparametre i toksicitetsstudiet med unge dyr.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Natriumstivelsesglycolat  
Kolloid vandfri silica  
Magnesiumstearat

#### Tabletovertræk

Talkum  
Macrogol 4000  
Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

Flasken indeholder en forsejlet dåse med molekylær si-tørremiddel. Lad dåsen blive i flasken.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitets polyethylen (HDPE) flasker med skruelåg, der indeholder enten 30 eller 90 filmovertrukne tabletter, og en plastdåse med molekylær si-tørremiddel.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

#### Bortskaffelse:

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

#### Håndtering:

Patienterne bør informeres om, at de ikke må synke den dåse med tørremiddel, som der findes i flasken.



**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/839/003  
EU/1/13/839/004

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. juli 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Haupt Pharma - AMAREG GmbH  
Donaustauer Strasse 378  
D-93055 Regensburg  
Tyskland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD-list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske web-portal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TILL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen og enhver efterfølgende opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milespæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

En opdateret RMP skal fremsendes senest den 24. november 2014.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og den relevante nationale myndighed i hver enkelt medlemsstat skal blive enige om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder en kommunikationsplan og alle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammet har til formål at give information, som hjælper med at identificere patienter, der er egnede til behandling, og med at forstå, hvordan ponatinib anvendes sikkert, samt oplyse om risiciene for patienten og de vigtige bivirkninger, for hvilke der anbefales overvågning og dosisjustering.

Indehaveren af markedsføringstilladelse skal sikre, at alle læger, der forventes at ordinere ICLUSIG, i hver enkelt medlemsstat, hvor ICLUSIG markedsføres, får udleveret en informationspakke til læger.

Informationspakken til læger skal indeholde følgende vigtige punkter:

- Vigtigheden af at vurdere risiciene inden behandling med ponatinib påbegyndes.
  - Forhåndenværende data om forbindelsen mellem dosis og risiko for vaskulære okklusive bivirkninger. Hvilke faktorer der skal tages i betragtning, hvis dosisreduktion hos CP-CML-patienter, som har opnået MCyR uden en bivirkning, overvejes. Anbefaling om nøje overvågning af respons, hvis dosis reduceres.
  - Anbefaling om at overveje seponering af ponatinib, hvis komplet hæmatologisk respons ikke er opnået efter 3 måneder (90 dage).
  - Information om vigtige bivirkninger, for hvilke der anbefales overvågning og/eller dosisjustering som beskrevet i produktresuméet: pancreatitis, forhøjede amylase- og lipaseniveauer, myelosuppression, unormale leverfunktionsprøver, hæmoragi, hjerteinsufficiens/nedsat funktion af venstre ventrikel, vaskulære okklusive hændelser og hypertension.
  - Vejledning i håndtering af bivirkninger baseret på overvågning og dosismodifikation eller seponering.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal gennemføre og fremsende resultaterne af et dosisintervalstudie med henblik på at bestemme den optimale startdosis for Iclusig og for at beskrive sikkerheden og effekten af Iclusig efter dosisreduktion hos CP-CML-patienter, der har opnået MCyR.	Juni 2019

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON OG ETIKET TIL FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Iclusig 15 mg filmovertrukne tabletter  
Ponatinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg ponatinib (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tabletter  
180 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Peroral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**Ydre karton:**  
Du må ikke synke den dåse med tørremiddel, der er i flasken.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/839/001	60 filmovertrukne tabletter
EU/1/13/839/002	180 filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ydre karton:  
Iclusig 15 mg



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON OG ETIKET TIL FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Iclusig 45 mg filmovertrukne tabletter  
Ponatinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 45 mg ponatinib (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter  
90 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Peroral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**Ydre karton:**  
Du må ikke synke den dåse med tørremiddel, der er i flasken.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/839/003	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/13/839/004	90 filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Ydre karton:  
Iclusig 45 mg

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Iclusig 15 mg filmovertrukne tabletter Iclusig 45 mg filmovertrukne tabletter ponatinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Iclusig
3. Sådan skal du tage Iclusig
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Iclusig **anvendes til at behandle** voksne med følgende typer **leukæmi**, som ikke længere har gavn af behandling med andre lægemidler eller som har en vis genetisk forskel (kendt som en T315I-mutation):

- kronisk myeloid leukæmi (CML): en form for blodkræft med for mange unormale hvide blodlegemer i blodet og knoglemarven, hvor blodlegemer dannes.
- Philadelphia-kromosom positiv akut lymfoblastær leukæmi (Ph+ ALL): en type leukæmi med hurtigt voksende, umodne lymfatiske blodlegemer i blodet og knoglemarven, hvor blodlegemer dannes. I denne form for leukæmi, omdannes noget af DNA (arvemateriale) til et unormalt kromosom, Philadelphia-kromosomet.

Iclusig tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes tyrosin-kinase-hæmmere. Hos patienter med CML og Ph+ ALL udløser en ændring i DNA et signal, der fortæller kroppen, at den skal danne unormale hvide blodlegemer. Iclusig blokerer dette signal, hvormed dannelsen af disse blodlegemer standses.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Iclusig

##### Tag ikke Iclusig

- hvis du er **allergisk** over for ponatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Iclusig, hvis du:

- har en sygdom i leveren eller bygspejtkirtlen eller nedsat nyrefunktion. Din læge kan ønske at træffe yderligere foranstaltninger.

- har eller tidligere har haft et alkoholmisbrug
- har haft et hjerteanfald eller slagtilfælde
- har haft en blodprop
- har hjerteproblemer, herunder hjertesvigt, uregelmæssig hjerterytme eller QT-forlængelse
- har for højt blodtryk
- har eller tidligere har haft blødningsproblemer

Din læge vil foretage:

- en vurdering af din hjertefunktion og dine blodårers tilstand
- et fuldstændigt blodbillede  
Det vil blive gentaget hver 2. uge i de første 3 måneder af behandlingen. Derefter tages det hver måned eller som indiceret af lægen.
- kontrol af serumproteinet, som kaldes lipase  
Et serumprotein, den såkaldte serumlipase, vil blive kontrolleret hver 2. uge i de første 2 måneder og derefter jævnligt. Hvis lipasen er steget, kan det være nødvendigt at holde en pause i behandlingen eller reducere dosen.
- undersøgelse af leverfunktionen  
Blodprøver til vurdering af leverfunktionen vil blive taget jævnligt som indiceret af lægen.

### Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn under 18 år, da der ikke foreligger data om børn.

### Brug af anden medicin sammen med Iclusig

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Følgende lægemidler kan påvirke eller påvirkes af Iclusig:

- **ketoconazol, itraconazol, voriconazol:** lægemidler, der bruges til at behandle svampeinfektioner
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** lægemidler, der bruges til at behandle HIV-infektion
- **clarithromycin, telithromycin, troleandomycin:** lægemidler, der bruges til at behandle bakterieinfektioner
- **nefazodon:** et lægemiddel, der bruges til at behandle depression
- **perikon:** naturmedicin, der bruges til at behandle depression
- **carbamazepin:** et lægemiddel, der bruges til at behandle epilepsi, euforiske/depressive stadier og visse smertetilstande
- **phenobarbital, phenytoin:** lægemidler, der bruges til at behandle epilepsi
- **rifabutin, rifampicin:** lægemidler, der bruges til at behandle tuberkulose og visse andre infektioner
- **digoxin:** et lægemiddel, der bruges til at behandle et svagt hjerte
- **dabigatran:** et lægemiddel, der bruges til at forebygge dannelse af blodpropper
- **colchicin:** et lægemiddel, der bruges til at behandle podagra-anfald
- **pravastatin, rosuvastatin:** lægemidler, der sænker kolesterolniveauet
- **methotrexat:** et lægemiddel, der bruges til at behandle svær inflammation af led (gigt), kræft og hudsygdommen psoriasis
- **sulfasalazin:** et lægemiddel, der bruges til at behandle svær betændelse i tarme og reumatiske led

### Brug af Iclusig sammen med mad og drikke

Undgå grapefrugtprodukter som f.eks. grapefrugtjuice.

## Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- **Råd om kontraception til mænd og kvinder**  
**Kvinder** i den fertile alder, som behandles med Iclusig, bør undgå at blive gravide. **Mænd**, der behandles med Iclusig, frarådes at gøre kvinder gravide under behandlingen. Der skal anvendes sikker kontraception under behandlingen.  
Iclusig må **kun** anvendes under graviditet, **hvis din læge fortæller dig, at det er strengt nødvendigt**, da der er mulige risici for det ufødte barn.
- **Amning**  
Amning skal ophøre under behandlingen med Iclusig. Det vides ikke, om Iclusig udskilles i human mælk.

## Trafik- og arbejdssikkerhed

Du bør udvise særlig forsigtighed, når du kører bil og betjener maskiner, da patienter, der tager Iclusig, kan opleve synsforstyrrelser, svimmelhed, søvnighed og træthed.

## Iclusig indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter (lactose).

## 3. Sådan skal du tage Iclusig

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Iclusig-behandling skal ordineres af en læge med erfaring i behandling af patienter med leukæmi.

Iclusig kan fås som:

- en 45 mg filmovertrukket tablet til den anbefalede dosis.
- en 15 mg filmovertrukket tablet til brug ved dosisjusteringer.

**Den anbefalede startdosis er:** Én 45 mg filmovertrukket tablet én gang daglig

**Din læge kan reducere** din dosis eller fortælle dig, at du midlertidigt skal holde os med at tage Iclusig, hvis:

- antallet af hvide blodlegemer, de såkaldte neutrofiler, reduceres
- antallet af blodplader reduceres
- der opstår en alvorlig bivirkning, som påvirker blodet
  - betændelse i bugspytkirtlen
  - øgede niveauer af serumproteinerne lipase eller amylase
- du får problemer med dit hjerte eller blodårer.

Anvendelsen af Iclusig kan genoptages med den samme eller en nedsat dosis, når bivirkningen er ophørt eller under kontrol. Din læge vil bedømme, hvordan du reagerer på behandlingen med jævne mellemrum.

## Anvendelse

Tabletterne sluges hele med et glas vand. Tabletterne kan tages sammen med eller uden mad. Tabletterne må ikke knuses eller opløses.

Du må ikke synke den dåse med tørremiddel, der er i flasken.

## Behandlingsvarighed

Sørg for at du tager Iclusig hver dag, så længe den er ordineret. Det drejer sig om langvarig behandling.

## Hvis du har taget for meget Iclusig

Tal omgående med lægen, hvis det er sket.

## Hvis du har glemt at tage Iclusig

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

## Hvis du holder op med at tage Iclusig

Du må ikke holde op med at tage Iclusig uden lægens tilladelse.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Det er mere sandsynligt, at patienter over 65 vil blive påvirket af bivirkninger.

**Kontakt straks lægen**, hvis du får nogen af **følgende alvorlige** bivirkninger.

Hvis resultaterne af blodprøver bliver unormale, skal en læge straks kontaktes.

**Alvorlige bivirkninger (almindelige:** forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- betændelse i bugspytkirtlen. Hvis du får betændelse i bugspytkirtlen, skal du omgående kontakte din læge. Symptomer er svære smerter i maven og ryggen.
- feber, ofte sammen med andre tegn på betændelse på grund af nedsat antal hvide blodlegemer
- hjerteanfald
- ændringer i blodniveauer:
  - nedsat antal røde blodlegemer (blandt symptomer er: svækkelse, svimmelhed, træthed)
  - nedsat antal blodplader (blandt symptomerne er: øget tendens til blødning eller blå mærker)
  - nedsat antal hvide blodlegemer, de såkaldte neutrofiler (blandt symptomerne er: øget tendens til at betændelse)
  - forhøjet niveau af serumproteinet, som kaldes lipase
- en hjerterytmeforstyrrelse, unormal puls
- hjertesvigt (blandt symptomerne er: svækkelse, træthed, hævede ben)
- åndenød
- diarré
- blodprop i en dyb vene, pludselig blokering af en vene, blodprop i en blodåre i lungen (blandt symptomerne er: hedeure, rødmen, rødmen i ansigtet, åndenød)

- slagtilfælde (blandt symptomerne er: problemer med at tale eller bevæge sig, søvnighed, migræne, unormale fornemmelser)
- kredsløbsproblemer (blandt symptomerne er: smerter i arme og ben, kulde i lemmenes ekstremiteter)
- øget tendens til blødning eller blå mærker

**Andre** mulige bivirkninger, som kan forekomme med følgende hyppighed, er:

**Meget almindelige bivirkninger** (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- infektion i øvre luftveje
- nedsat appetit
- søvnløshed
- hovedpine, svimmelhed
- forhøjet blodtryk
- hoste
- diarré, opkastning, obstipation, kvalme
- forhøjede niveauer af flere leverenzymmer, der kaldes:
  - alaninaminotransferase
  - aspartataminotransferase
- udslæt, tør hud
- smerter i knogler, led, ryg, arme eller ben, muskelkramper
- træthed, ophobning af væske i arme og/eller ben, feber, smerter

**Almindelige bivirkninger** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- lungebetændelse, blodforgiftning, betændelse i hårsække
- væskeretention
- væskemangel (dehydrering)
- lave niveauer af calcium, fosfat eller kalium i blodet
- forhøjede niveauer af blodsukker eller urinsyre i blodet, høje niveauer af blodfedt, triglycerider
- vægttab
- mini-slagtilfælde, blodprop i hjernen
- nervelidelser i arme og/eller ben (som ofte forårsager følelseløshed og smerter i hænder og fødder)
- letargi, migræne
- øget eller nedsat følsomhed over for berøring, unormal fornemmelse på huden som f.eks. brændende, prikkende følelse og kløe.
- sløret syn, tørre øjne
- vævshævelse i øjenlåg eller omkring øjnene på grund af for meget væske
- ubehagelig trykken, følelse af opfyldning, klemmen eller smerte midt i brystet (angina pectoris)
- hjertebanken
- smerter i ét eller begge ben ved gang eller træning, som forsvinder efter nogle minutters hvile
- hedeture, rødmen
- væske i brystkassen (kan forårsage åndenød), næseblod, problemer med stemmelyde, forhøjet blodtryk i lungekredsløbet
- forhøjede niveauer af lever- og bugspytkirtelenzymer i blodet:
  - amylase
  - alkalisk fosfatase
  - gammaglutamyltransferase
- halsbrand, som skyldes reflux af mavesaft, betændelse i munden, oppustet mave eller mavegener, mundtørhed
- forhøjet niveau af bilirubin i blodet - det gulorange nedbrydningsprodukt af blodfarvestof
- smerter i muskler, knogler, hals og bryst.
- hududslæt, kløe, afskalning af huden, rødme, blå mærker, hudsmertter, hårtab
- hævelse i ansigtet på grund af for meget væske
- nattesved, øget svedafsondring
- brystsmertter, som ikke har noget med hjertet at gøre
- manglende evne til at få eller vedligeholde rejsning



- kulderystelser, influenzalignende symptomer

**Ikke almindelige bivirkninger** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- stofskiftelidelser forårsaget af nedbrydningsprodukter fra døende kræftceller
- forsnævring af pulsårer i hjernen
- obstruktion af blodårer i øjet
- synsforstyrrelser
- hjerteproblemer, problemer med blodkarrene i hjertemusklens, smerter i venstre side af brystet, funktionsfejl i venstre hjertekammer
- forsnævring af blodkarrene, dårligt kredsløb
- kredsløbsproblemer i milten
- maveblødning (blandt symptomerne er: mavesmerter, opkastning af blod)
- leverskade, gulsot (blandt symptomer er: gulfarvning af hud og øjne)

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, som står på flaskens etiket og kartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

Flasken indeholder en forseglet plastdåse med molekylær si-tørremiddel. Lad dåsen blive i flasken. Dåsen med tørremiddel må ikke synkes.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Iclusig indeholder

- Aktivt stof: ponatinib.  
Hver 15 mg filmovertrukket tablet indeholder 15 mg ponatinib (som ponatinibhydrochlorid).  
Hver 45 mg filmovertrukket tablet indeholder 45 mg ponatinib (som ponatinibhydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat, silica (kolloid vandfri), magnesiumstearat, talkum, macrogol 4000, polyvinylalkohol, titandioxid (E171).

### Udseende og pakningsstørrelser

Iclusig filmovertrukne tabletter er hvide, runde og afrundede på over- og undersiden.

Iclusig 15 mg filmovertrukne tabletter er cirka 6 mm i diameter med "A5" på den ene side.

Iclusig 45 mg filmovertrukne tabletter er cirka 9 mm i diameter med "AP4" på den ene side.

Iclusig leveres i plastflasker hver indeholdende en dåse med molekylær si-tørremiddel. Flaskerne er pakket i en papæske.

Flasker med Iclusig 15 mg indeholder enten 60 eller 180 filmovertrukne tabletter.

Flasker med Iclusig 45 mg indeholder enten 30 eller 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

ARIAD Pharma Ltd.  
Riverbridge House  
Guildford Road  
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Storbritannien

**Fremstiller**

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustauer Str. 378  
93055 Regensburg,  
Tyskland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>