

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Iclusig 15 mg filmuhúðaðar töflur.
Iclusig 30 mg filmuhúðaðar töflur.
Iclusig 45 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Iclusig 15 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg pónatíníb (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af laktósaeinhýdrati.

Iclusig 30 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg pónatíníb (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af laktósaeinhýdrati.

Iclusig 45 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 45 mg pónatíníb (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 120 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Iclusig 15 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít, tvíkúpt, kringlótt, filmuhúðuð tafla sem er u.þ.b. 6 mm í þvermál, þrykkt með „A5“ á annarri hliðinni.

Iclusig 30 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít, tvíkúpt, kringlótt, filmuhúðuð tafla sem er u.þ.b. 8 mm í þvermál, þrykkt með „C7“ á annarri hliðinni.

Iclusig 45 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít, tvíkúpt, kringlótt, filmuhúðuð tafla sem er u.þ.b. 9 mm í þvermál, þrykkt með „AP4“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iclusig er ætlað sem einlyfja meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með

- langvinnt kyrningahvítblæði, CML (Chronic Myeloid Leukemia), í stöðugum fasa, hröðunarfasa eða bráðafasa, sem eru með ónæmi fyrir dasatíníbi eða nílótíníbi; sem þola ekki dasatíníb eða nílótíníb og ekki er viðeigandi í klínísku tilliti að fá síðari meðferð með ímatíníbi; eða sem eru með T315I stökkbreytingu.

- Filadelfíulitningsjákvætt, brátt eítílfrumuhvítblæði, Ph+ ALL (Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia), sem eru með ónæmi fyrir dasatíníbi; sem þola ekki dasatíníð og ekki er viðeigandi í klínísku tilliti að fá síðari meðferð með ímatíníbi; eða eru með T315I stökkbreytingu.

Iclusig er ætlað í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum með minnkuðum styrkleika (reduced-intensity chemotherapy) hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreint Ph+ ALL (sjá kafla 5.1).

Iclusig er ætlað sem einlyfja meðferð hjá börnum 6 ára eða eldri með

- langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa (CP-CML) sem eru með ónæmi fyrir dasatíníbi eða nilótíníbi; sem þola ekki dasatíníð eða nilótíníð og ekki er viðeigandi í klínísku tilliti að fá síðari meðferð með ímatíníbi; eða sem eru með T315I stökkbreytingu.

Sjá kafla 4.2 varðandi mat á ástandi hjarta- og æðakerfis áður en meðferð hefst og kafla 4.4 varðandi aðstæður þegar íhuga mætti annan meðferðarvalkost.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem hefur reynslu af sjúkdómsgreiningu og meðferð sjúklinga með hvítblæði á að sjá um að hefja meðferðina. Veita má stuðning við blóðhag, á borð við blóðflagnagjöf og blóðmyndandi vaxtarþætti, meðan á meðferð stendur, ef klínískt tilefni er til.

Áður en meðferð með pónatíníbi hefst ber að meta ástand hjarta- og æðakerfisins hjá sjúklingnum, þ.m.t. með því að athuga sögu sjúklingsins og framkvæma læknisskoðun, og meðhöndla á virkan hátt áhættuþætti sem tengjast hjarta- og æðakerfinu. Halda skal áfram að fylgjast með ástandi hjarta- og æðakerfisins og veita sem allra besta lækninga- og stuðningsmeðferð gegn sjúkdómum sem hafa áhrif á áhættu fyrir hjarta- og æðakerfið svo lengi sem meðferð með pónatíníbi varir.

Skammtar

Fullorðnir sjúklingar með CML og Filadelfíulitningsjákvætt, brátt eítílfrumuhvítblæði (Ph+ ALL) sem hafa áður fengið meðferð með öðrum týrósínínasahemlum (TKI) eða eru með T315I stökkbreytingu: Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af pónatíníbi einu sinni á sólarhring. Halda ber meðferðinni áfram meðan sjúklingur sýnir ekki merki um versnun sjúkdómsins eða óásættanlegar eiturverkanir.

Fylgjast ber með svörun hjá sjúklingum í samræmi við hefðbundnar klínískar leiðbeiningar.

Íhuga skal að hætta að nota pónatíníð ef fullkomin blóðsvörun hefur ekki náðst eftir 3 mánuði (90 daga).

Hætta á stíflum í slagæðum er líklega skammtaháð. Íhuga ætti að lækka skammt Iclusig í 15 mg hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem hafa náð sameindasvörun (þ.e. $MR2 \leq 1\%$ BCR-ABL^{1S}), að teknu tilliti til eftirfarandi þátta hjá hverjum sjúklingi fyrir sig: áhættu fyrir hjarta- og æðakerfið, aukaverkanir af meðferð með pónatíníbi, tíma fram að svörun og mæligildum BCR-ABL-umrita (sjá kafla 4.4 og 5.1). Ef skammtur er lækkaður er mælt með að fylgjast náið með svörun. Hjá sjúklingum með tap á svörun er hægt að stighækka skammtinn aftur að þeim skammti sem sjúklingur þoldi áður, 30 mg eða 45 mg til inntöku einu sinni á sólarhring. Notkun Iclusig skal haldið áfram þar til svörun við stighækkandi skammti tapast eða þar til óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Fullorðnir sjúklingar með nýlega greint Ph+ ALL í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum: Ráðlagður upphafsskammtur er 30 mg af pónatíníbi einu sinni á sólarhring í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum, skammturinn skal minnkaður í 15 mg einu sinni á sólarhring þegar fullri MRD-neikvæðri svörun lágmarks sjúkdómsleifar, (MRD) hefur verið náð ($\leq 0,01\%$ BCR-ABL1) í lok innleiðslu.

Sjúklingar sem missa MRD-neikvæða svörun geta aukið skammt pónatíníbs aftur að þeim skammti sem áður þoldist, allt að 30 mg einu sinni á sólarhring. Eftir að meðferð með pónatíníbi í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum er lokið skal halda einlyfja meðferð með pónatíníbi áfram þar til svörun við stighækkandi skammti tapast eða þar til óásættanlegar eiturverkanir koma fram (sjá kafla 5.1).

Við fyrirbyggjandi meðferð eða meðferð fyrir miðtaugakerfi (CNS prophylaxis or treatment), innleiðslu stera, and-CD20 meðferð hjá CD20+ sjúklingum eða krabbameinslyfjameðferð, eins og við á, skal fylgja viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs ásamt hefðbundnum klínískum leiðbeiningum.

Íhuga skal að hætta notkun pónatíníbs ef fullkominni sameindasvörun er ekki náð eftir innleiðslufasann.

Börn með CML í stöðugum fasa:

Pónatíníbi er gefið til inntöku einu sinni á sólarhring annaðhvort sem Iclusig filmuhúðaðar töflur eða sem Iclusig hörð hylki. Ráðlagður upphafsskammtur er einstaklingsbundinn fyrir hvert barn á grundvelli líkamsþyngdar (sjá töflu 1):

Tafla 1 Ráðlagður upphafsskammtur og lækkaður skammtur eftir að sameindasvörun hefur náðst hjá börnum með CML í stöðugum fasa

Líkamsþyngd	Ráðlagður upphafsskammtur í mg (einu sinni á sólarhring)	Ráðlagður lækkaður skammtur í mg (einu sinni á sólarhring)
> 45 kg	45 mg	15 mg
> 30 kg til 45 kg	30 mg	10 mg
15 kg til 30 kg	15 mg	5 mg

Meðferð skal haldið áfram svo lengi sem sjúklingur sýnir ekki merki um versnun sjúkdómsins eða óásættanlegar eiturverkanir.

Fylgjast ber með svörun hjá sjúklingum í samræmi við hefðbundnar klínískar leiðbeiningar.

Eins og hjá fullorðnum er hætta á stíflum í slagæðastíflum líklega skammtaháð. Íhuga skal að lækka skammt Iclusig eins og lýst er í töflu 1 hjá börnum með CML í stöðugum fasa sem hafa náð sameindasvörun, að teknu tilliti til eftirfarandi þátta við mat á hverjum sjúklingi fyrir sig: hættu á hjarta- og æðasjúkdómum, aukaverkanir af meðferð með pónatíníbi, tími fram að svörun og mæligildi BCR-ABL umrita (sjá kafla 4.4 og 5.1). Ef skammtur er lækkaður er mælt með að fylgjast náið með svörun. Hjá sjúklingum með tap á svörun er hægt að stighækka skammt Iclusig aftur að þeim dagskammti sem áður þoldist. Notkun Iclusig skal haldið áfram þar til svörun við stighækkandi skammti tapast eða þar til óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Samhliða notkun öflugra CYP3A-hemla

Með samhliða notkun öflugra CYP3A-hemla skal íhuga að minnka upphafsskammt Iclusig í 30 mg fyrir fullorðna og samkvæmt töflu 2 hér að neðan fyrir börn (sjá kafla 4.4).

Tafla 2 Ráðlagður upphafsskammtur hjá börnum við samhliða notkun öflugra CYP3A-hemla

Líkamsþyngd	Ráðlagður upphafsskammtur í mg (einu sinni á sólarhring)
> 45 kg	30 mg
> 30 kg til 45 kg	20 mg
15 kg til 30 kg	10 mg

Meðferð eiturverkana

Íhuga ber að aðlaga skammt Iclusig eða gera hlé á skammtagjöf til að ráða bót á eiturverkunum, hvort sem þær tengjast blóðfrumum eða ekki. Ef fram koma alvarlegar aukaverkanir skal hætta meðferð. Þegar Iclusig er gefið í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum skulu skammtar krabbameinslyfjanna minnkaðir með hefðbundnum hætti, sjá viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs og hefðbundnar klínískar leiðbeiningar.

Hjá sjúklingum, þar sem tekst að ráða bót á aukaverkunum eða draga úr alvarleika þeirra, má íhuga að hefja meðferð með Iclusig á ný og auka skammtinn smátt og smátt upp í þann dagskammt sem var notaður áður en aukaverkunin kom fram, ef það samræmist klínísku mati.

Mergbæling

Yfirlit yfir skammtabreytingar til að bregðast við daufkyrningafæð og blóðflagnafæð sem tengjast ekki hvítblæðinu sjálfu er tekið saman í töflu 3 fyrir fullorðna sjúklinga og í töflu 4 fyrir börn.

Tafla 3 Skammtabreytingar vegna mergbælingar hjá fullorðnum sjúklingum

Tala 5 Skammtabreytingar vegna mælgæmngar hjá ranföndum sjúklingum		
Upphafsskammtur pónatíníbs 45 mg einu sinni á sólarhring	ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /l eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	Fyrsta tilvik: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með sama skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur hafa náð ≥ 75 x 10⁹/l.
		Endurkoma með 45 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 30 mg skammti þegar ANC- fjöldinn hefur aftur náð ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur hafa náð ≥ 75 x 10⁹/l.
		Endurkoma með 30 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 15 mg skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur hafa náð ≥ 75 x 10⁹/l.
*ANC = Absolute Neutrophil Count, þ.e.a.s. heildarfjöldi daufrýrnunga.		

Tafla 4 Skammtabreytingar vegna mergbælingar hjá börnum

Upphafsskammtur pónatíníbs 45 mg einu sinni á sólarhring	ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$	Fyrsta tilvik: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með sama skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$.
		Endurkoma með 45 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 30 mg skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$.
		Endurkoma með 30 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 15 mg skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$.
Upphafsskammtur pónatíníbs 30 mg einu sinni á sólarhring	ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$	Fyrsta tilvik: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með sama skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$.

		Endurkoma með 30 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 20 mg skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$
		Endurkoma með 20 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 10 mg skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$
Upphafsskammtur pónatíníbs 15 mg einu sinni á sólarhring	ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ eða blóðflögur $< 50 \times 10^9/l$	Fyrsta tilvik: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með sama skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$.
		Endurkoma með 15 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 10 mg skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$
		Endurkoma með 10 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 5 mg skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$
*ANC = Absolute Neutrophil Count, þ.e.a.s. heildarfjöldi dauðkyrninga.		

Stífla í slagæðum og bláæðasegarek

Rjúfa skal meðferð með Iclusig tafarlaust hjá sjúklingi ef grunur leikur á stíflu í slagæð eða bláæðasegareki. Mat á ávinningi-áhættu skal haft að leiðarljósi þegar ákveðið er hvort hefja eigi meðferð með Iclusig á ný (sjá kafla 4.4 og 4.8) eftir að stíflan hefur hjaðnað.

Háþrýstingur getur stuðlað að hættu á stífluegamyndun í slagæðum. Rjúfa ber meðferð með Iclusig tímabundið ef ekki hefur tekist að hafa hemil á háþrýstingi með lyfjum.

Brisbólga

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana á bris eru teknar saman í töflu 5 fyrir fullorðna sjúklinga og í töflu 6 fyrir börn.

Tafla 5 Skammtabreytingar vegna brisbólgu og hækkunar á lípasa hjá fullorðnum

Upphafsskammtur pónatíníbs 45 mg einu sinni á sólarhring	2. stigs brisbólga og/eða 2. stigs hækkun á lípasa ($>1,5 - 2,0 \times \text{IULN}$ eða $>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$, einkennalaus)	Halda skal áfram með sama skammt.
	Einkennalaus 3. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times \text{IULN}^*$)	Þegar hækkunar verður vart við notkun með 45 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 30 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun með 30 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 15 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun á 15 mg: - Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.
	3. stigs brisbólga eða 3. stigs hækkun á lípasa ($>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$) með einkennum	Þegar bólgan kemur fram við notkun með 45 mg: - Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasaþækkun hefur gengið til baka á $<2.$ stig og hefja hana á ný með 30 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 30 mg: - Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasaþækkun hefur gengið til baka á $<2.$ stig og hefja hana á ný með 15 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 15 mg: - Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.
	4. stigs brisbólga eða 4. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times \text{IULN}$ með einkennum)	Hætta skal notkun
*IULN = Institution Upper Limit of Normal, þ.e. eðlileg efri mörk hjá stofnuninni.		

Tafla 6 Skammtabreytingar vegna brisbólgu og hækkunar á lípasa hjá börnum

Upphafsskammtur pónatíníbs 45 mg einu sinni á sólarhring	2. stigs brisbólga og/eða 2. stigs hækkun á lípasa ($>1,5 - 2,0 \times \text{IULN}$ eða $>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$, einkennalaus)	Halda skal áfram með sama skammt.
	Einkennalaus 3. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times \text{IULN}^*$)	Þegar hækkunar verður vart við notkun með 45 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 30 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun með 30 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 15 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun á 15 mg: - Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.
	3. stigs brisbólga eða 3. stigs hækkun á lípasa ($>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$) með einkennum	Þegar bólgan kemur fram við notkun með 45 mg: - Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasaþækkun hefur gengið til baka á <2. stig og hefja hana á ný með 30 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 30 mg: - Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasaþækkun hefur gengið til baka á <2. stig og hefja hana á ný með 15 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 15 mg: - Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.
	4. stigs brisbólga eða 4. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times \text{IULN}$ með einkennum)	Hætta skal notkun
Upphafsskammtur pónatíníbs 30 mg einu sinni á sólarhring	2. stigs brisbólga og/eða 2. stigs hækkun á lípasa ($>1,5 - 2,0 \times \text{IULN}$ eða $>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$, einkennalaus)	Halda skal áfram með sama skammt.

	Einkennalaus 3. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times \text{IULN}^*$)	Þegar hækkunar verður vart við notkun með 30 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 20 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun með 20 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 10 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun á 10 mg: Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.
	3. stigs brisbólga eða 3. stigs hækkun á lípasa ($>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$) með einkennum	Þegar bólgan kemur fram við notkun með 30 mg: - Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasahækkun hefur gengið til baka á < 2. stig og hefja hana á ný með 20 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 20 mg: - Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasahækkun hefur gengið til baka á < 2. stig og hefja hana á ný með 10 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 10 mg: Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.
	4. stigs brisbólga eða 4. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times \text{IULN}$ með einkennum)	Hætta skal notkun
Upphafsskammtur pónatíníbs 15 mg einu sinni á sólarhring	2. stigs brisbólga og/eða 2. stigs hækkun á lípasa ($>1,5 - 2,0 \times \text{IULN}$ eða $>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$, einkennalaus)	Halda skal áfram með sama skammt.
	Einkennalaus 3. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times \text{IULN}^*$)	Þegar hækkunar verður vart við notkun með 15 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 10 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun með 10 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 5 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun á 5 mg: Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.

	3. stigs brisbólga eða 3. stigs hækkun á lípasa ($>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$) með einkennum	Þegar bólgan kemur fram við notkun með 15 mg: - Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasahækkun hefur gengið til baka á $<2.$ stig og hefja hana á ný með 10 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 10 mg: - Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasahækkun hefur gengið til baka á $<2.$ stig og hefja hana á ný með 5 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 5 mg: Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.
	4. stigs brisbólga eða 4. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times \text{IULN}$ með einkennum)	Hætta skal notkun Iclusig
*IULN = Institution Upper Limit of Normal, þ.e. eðlileg efri mörk hjá stofnuninni.		

Eiturverkanir á lifur

Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á eða stöðva skammta eins og lýst er í töflu 7 fyrir fullorðna sjúklinga og í töflu 8 fyrir börn.

Tafla 7 Ráðlagðar skammtabreytingar vegna eiturverkana á lifur hjá fullorðnum

Upphafsskammtur pónatíníbs 45 mg einu sinni á sólarhring	Hækkun lifrartransamínasa $> 3 \times \text{ULN}^*$	Tilvik með 45 mg: - Gera skal hlé á meðferð með Iclusig og fylgjast með lifrarstarfsemi - Hefja skal meðferð á ný með 30 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á $\leq 1^\circ$stig ($< 3 \times \text{ULN}$), eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð
	Langvarandi 2. stigs (lengri en 7 dagar)	Tilvik með 30 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja meðferð á ný með 15 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á $\leq 1^\circ$stig, eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð
	3. stigs eða hærri	Tilvik við 15 mg: Hættið notkun
	Hækkun á AST eða ALT $\geq 3 \text{ ULN}$ samhliða hækkun gallrauða $> 2 \times \text{ULN}$ og alkalískis fosfatasa $< 2 \times \text{ULN}$	Hættið notkun

*ULN = Efri viðmiðunarmörk rannsóknarstofunnar

Tafla 8 Ráðlagðar skammtabreytingar vegna eitruverkana á lifur hjá börnum

Upphafsskammtur pónatíníbs 45 mg einu sinni á sólarhring	Hækkun lifrartransamínasa $> 3 \times \text{ULN}^*$ Langvarandi 2. stigs (lengri en 7 dagar) 3. stigs eða hærri	Tilvik með 45 mg: - Gera skal hlé á meðferð með Iclusig og fylgjast með lifrarstarfsemi - Hefja skal meðferð á ný með 30 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á $\leq 1^\circ$stig ($< 3 \times \text{ULN}$), eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð Tilvik með 30 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja meðferð á ný með 15 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á $\leq 1^\circ$stig, eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð Tilvik við 15 mg: - Hættið notkun
	Hækkun á AST eða ALT $\geq 3 \text{ ULN}$ samhliða hækkun gallrauða $> 2 \times \text{ULN}$ og alkalísks fosfatasa $< 2 \times \text{ULN}$	Hættið notkun
Upphafsskammtur pónatíníbs 30 mg einu sinni á sólarhring	Hækkun lifrartransamínasa $> 3 \times \text{ULN}^*$ Langvarandi 2. stigs (lengri en 7 dagar) 3. stigs eða hærri	Tilvik með 30 mg: - Gera skal hlé á meðferð með Iclusig og fylgjast með lifrarstarfsemi - Hefja skal meðferð á ný með 20 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á $\leq 1^\circ$stig ($< 3 \times \text{ULN}$), eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð Tilvik með 20 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja meðferð á ný með 10 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á $\leq 1^\circ$stig, eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð Tilvik við 10 mg: Hættið notkun
	Hækkun á AST eða ALT $\geq 3 \text{ ULN}$ samhliða hækkun gallrauða $> 2 \times \text{ULN}$ og alkalísks fosfatasa $< 2 \times \text{ULN}$	Hættið notkun
Upphafsskammtur pónatíníbs 15 mg einu sinni á sólarhring	Hækkun lifrartransamínasa $> 3 \times \text{ULN}^*$ Langvarandi 2. stigs (lengri en 7 dagar) 3. stigs eða hærri	Tilvik með 15 mg: - Gera skal hlé á meðferð með Iclusig og fylgjast með lifrarstarfsemi - Hefja skal meðferð á ný með 10 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á $\leq 1^\circ$stig ($< 3 \times \text{ULN}$), eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð Tilvik með 10 mg:

		Hefja skal meðferð á ný með 5 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á $\leq 1^\circ$ stig ($< 3 \times \text{ULN}$), eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð Tilvik við 5 mg: Hættið notkun
	Hækkun á AST eða ALT $\geq 3 \text{ ULN}$ samhliða hækkun gallrauða $> 2 \times \text{ULN}$ og alkalísks fosfatasa $< 2 \times \text{ULN}$	Hættið notkun

*ULN = Efri viðmiðunarmörk rannsóknarstofunnar

Aldraðir sjúklingar

Af þeim 732 sjúklingum sem tóku þátt í klínísku rannsóknunum PACE og OPTIC á Iclusig var 191 (26%) ≥ 65 ára. Samanborið við sjúklinga < 65 ára eru eldri sjúklingar líklegri til að fá aukaverkanir. Ekki er þörf á skammtaöðlögum hjá sjúklingum 65 ára eða eldri.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi mega fá ráðlagðan upphafsskammt. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar Iclusig er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Útskilnaður um nýru er ekki ein af helstu útskilnaðarleiðunum fyrir pónatíníð. Iclusig hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Óhætt ætti að vera að gefa sjúklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun $\geq 50 \text{ ml/mín.}$ Iclusig án þess að aðlaga skammtinn. Mælt er með að gæta varúðar þegar Iclusig er gefið sjúklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun $< 50 \text{ ml/mín.}$ eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun einlyfja meðferðar með Iclusig hjá börnum yngri en 6 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Iclusig í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum hjá börnum (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Iclusig er ætlað til inntöku. Nota má Iclusig með eða án matar.

Iclusig kemur sem filmuhúðaðar töflur og hörð hylki

Kyngja skal töflunum heilum. Töflurnar ættu ekki að vera muldar né leystar upp

Fyrir skammta sem ekki er hægt að ná með filmuhúðuðu töflunum, eða þegar um er að ræða börn sem geta ekki gleypst töflurnar er hægt að fá 5 mg hörð hylki. Kyngja má hörðu hylkjunum heilum en f. Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst þau má opna þau og dreifa innihaldinu í mjúkan mat (eplamauk eða jógúrt) og taka það strax.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efniinu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mikilvægar aukaverkanir

Mergbæling

Iclusig hefur í för með sér alvarlega blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi (3. eða 4. stigs skv. aukaverkanaflokkun Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna [National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events]). Hjá flestum sjúklingum með blóðflagnafæð, blóðleysi eða daufkyrningafæð af 3. eða 4. stigi komu þau einkenni fram á fyrstu þremur mánuðum meðferðarinnar. Tíðni þessara aukaverkana er meiri hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa (APCML), CML í bráðafasa (BPCML) eða Ph+ ALL en með CML í stöðugum fasa (CPCML). Mæla ber blóðhag á 2 vikna fresti fyrstu 3 mánuðina og síðan á mánaðarfresti eða eftir því sem klínískt tilefni er til. Mergbæling gat venjulega gengið til baka og yfirleitt tókst að ráða bót á henni með því að fresta meðferð með Iclusig tímabundið eða lækka skammtinn (sjá kafla 4.2).

Stífla í slagæðum

Segamyndun og stíflur í slag- og bláæðum, þ.m.t. banvænt hjartadrep, heilablóðfall, sjónuslagæðarstíflun, sem í sumum tilvikum tengist varanlegri sjónskerðingu eða sjóntapi, þrengsli í stórum slagæðum heilans, alvarlegur æðasjúkdómur í útlimum, nýraslagæðarþröng (tengd versnandi háþrýstingi, óstöðugum háþrýstingi eða háþrýstingi sem meðferð hefur lítil áhrif á) og þörf á bráðum enduræðunaraðgerðum hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Iclusig. Vart varð við framangreind meintilvik hjá sjúklingum með og án áhættuþátta sem tengjast hjarta- og æðakerfinu, þ.m.t. sjúklingum 50 ára eða yngri. Stífla í slagæðum var algengari eftir því sem aldur sjúklings var hærri og hjá sjúklingum með sögu um blóðþurrð, háþrýsting, sykursýki eða fitudreyra.

Hætta á tilvikum slagæðarstíflu í æðum eru líklega skammtaháð (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Slagæðastífla í æðum, þar með talin alvarleg meintilvik, kom fram við klíniska þróun (sjá kafla 4.8). Hjá sumum sjúklingum varð vart við fleiri en eina tegund meintilvika.

Ekki skal nota Iclusig handa sjúklingum sem eru með sögu um hjartadrep, hafa farið í enduræðunaraðgerð áður eða fengið heilablóðfall, nema hugsanlegur ávinningur meðferðar vegi þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 4.8). Hjá slíkum sjúklingum skal einnig íhuga aðra meðferðarvalkostir áður en meðferð með pónatíníbi er hafin.

Áður en meðferð með pónatíníbi hefst ber að meta ástand hjarta- og æðakerfisins hjá sjúklingnum, þ.m.t. með því að athuga sögu sjúklingsins og framkvæma lækni skoðun, og meðhöndla á virkan hátt áhættuþætti sem tengjast hjarta- og æðakerfinu. Halda skal áfram að fylgjast með ástandi hjarta- og æðakerfisins og veita sem allra besta lækninga- og stuðningsmeðferð gegn sjúkdómum sem hafa áhrif á áhættu fyrir hjarta- og æðakerfið svo lengi sem meðferð með pónatíníbi varir. Öryggi meðferðar með pónatíníbi hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með gáttatíf.

Fylgjast skal með vísbendingum um slagæðastíflu og ef vart verður við sjónskerðingu eða þokusýn skal framkvæma augnskoðun (þ.m.t. augnspeglun). Rjúfa skal meðferð með Iclusig tafarlaust ef slagæð stíflast. Mat á ávinningi-áhættu skal haft að leiðarljósi þegar ákveðið er hvort hefja eigi meðferð með Iclusig á ný (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Bláæðasegarek

Bláæðasegarek, þar með talin alvarleg meintilvik, kom fram við klíniska þróun (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með vísbendingum um segarek. Rjúfa skal meðferð með Iclusig tafarlaust ef segarek kemur fram. Mat á ávinningi-áhættu skal haft að leiðarljósi þegar ákveðið er hvort hefja eigi meðferð með Iclusig á ný (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Sjónubláæðarstíflur hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Iclusig, og í sumum tilfellum hafa þær leitt til varanlegrar sjónskerðingar eða sjónmissis. Ef vart verður við sjónskerðingu eða þokusýn skal framkvæma augnskoðun (þ.m.t. augnspeglun).

Háþrýstingur

Háþrýstingur getur stuðlað að hættu á segamyndun í slagæðum, þ. á m. nýraslagæðarþröng. Meðan á meðferð með Iclusig stendur skal fylgjast með og meðhöndla blóðþrýsting í hverri lækneisheimsókn og meðhöndla ber háþrýsting niður í eðlilegt gildi. Rjúfa ber meðferð með Iclusig tímabundið ef ekki hefur tekist að hafa hemil á háþrýstingi með lyfjum (sjá kafla 4.2).

Ef um er að ræða marktækt versnandi eða óstöðugan háþrýsting eða háþrýsting sem meðferð hefur lítil áhrif á skal stöðva meðferð og íhuga að leggja mat á hvort nýraslagæðarþröng sé til staðar.

Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu ný tilvik um háþrýsting (þ.m.t. háþrýstingskreppa) fram á meðferðartíma. Gripa getur þurft til bráðra klínískra inngripa til að meðhöndla sjúklinga gegn háþrýstingi sem hefur í för með sér ringlun, höfuðverk, brjóstverk eða mæði.

Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en notkun Iclusig er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlp.

Hjartabilun með vöðvasöfnun

Banvæn og alvarleg hjartabilun eða starfstruflun í vinstri slegli kom fram hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig, þ.m.t. meintilvik sem tengdust fyrri stíflum í æðum. Fylgjast skal með einkennum sem samsvara hjartabilun hjá sjúklingum og meðhöndla þá eftir því sem klínískt tilefni er til, þ.m.t. með því að gera hlé á meðferð með Iclusig. Íhuga skal að hætta að nota pónatíníb handa sjúklingum sem fá alvarlega hjartabilun (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Brisbólga og lípasi í sermi

Iclusig hefur í för með sér brisbólgu. Tíðni brisbólgu er meiri fyrstu 2 mánuði notkunar. Mæla þarf lípasa í sermi á 2 vikna fresti fyrstu 2 mánuðina og síðan með reglulegu millibili upp frá því. Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á skammtagið eða lækka skammtinn. Ef kviðeinkenna verður vart samfara lípasahækkunum ber að fresta meðferð með Iclusig og meta hvort vísbendingar séu um brisbólgu hjá sjúklingum (sjá kafla 4.2). Mælt er með að gæta varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu eða misnotkun áfengis. Veita ber sjúklingum með alvarlega eða mjög alvarlega þríglyseríðahækkun í blóði viðeigandi meðferð til að draga úr hættu á brisbólgu.

Eiturverkun á lifur

Iclusig getur leitt til hækkunar á alanínámínótransferasa (ALT), aspartatamínótransferasa (AST), gallrauða og alkalískum fosfatasa. Oftast kom eiturverkun á lifur fyrst fram á fyrsta ári meðferðar. Lifrabilun (þ.m.t. dauðsföll af hennar völdum) hefur komið fram. Framkvæma ber lifrarpróf áður en meðferð hefst og síðan með reglulegu millibili, eftir því sem klínískt tilefni er til. Hafa skal náð eftirlit með lifrarstarfsemi þegar pónatíníb er notað í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum sem vitað er að tengist vanstarfsemi lifrar (sjá kafla 4.8).

Blæðingar

Alvarlegar blæðingar, þ.m.t. dauðsföll, hafa komið fram hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig. Nýgengi alvarlegra blæðingaáfalla var hærra hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa, CML í bráðafasa og Ph⁺ ALL. Af alvarlegum blæðingaáföllum af 3./4. stigi voru tilkynningar algengastar um blæðingar í meltingarvegi og innanbastsblæðingar. Flest blæðingaáföll, en þó ekki öll, komu fram hjá sjúklingum með blóðflagnafæð á 3./4. stigi. Komi fram alvarleg eða veruleg blæðing skal gera hlé á meðferð með Iclusig og meta stöðuna hjá sjúklingnum.

Endurvirkjun á lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar (HBV) hefur komið fram hjá sjúklingum bera í sér veiruna þegar þeim hafa verið gefnir BCR-ABL týrosínínasahemlar. Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða.

Prófa á fyrir lifrabólgu B veirusýkingu áður en meðferð með Iclusig er hafin. Leita skal álits sérfræðings í lifrarsjúkdómum og meðferð lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem greinast sermisjákvæðir við lifrabólgu B (að meðtöldum þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá þeim sem greinast með lifrabólgu B veirusýkingu meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa á meðferð með Iclusig að halda skal fylgjast náið með einkennum virkrar lifrabólgu B sýkingar, yfir allt meðferðartímabilið og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8).

Heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla

Greint hefur verið frá tilvikum um heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) hjá sjúklingum sem fá meðferð með Iclusig eftir markaðssetningu lyfsins.

PRES er taugakvilli sem getur lýst sér með einkennum á borð við krampa, höfuðverk, skerta árvekni, breytingu á andlegu ástandi, sjóntap og aðrar truflanir á sjón og taugakerfi.

Ef þessi greining er staðfest skal stöðva meðferð með Iclusig og ekki hefja hana aftur nema einkenni hafi gengið til baka og ef ávinningur þess að halda meðferð áfram vegur þyngra en hætta á PRES.

Börn:

Vaxtarskerðing hefur komið fram hjá börnum sem fá meðferð með týrósínkínasahemli (TKI) sem beinist að BCR-ABL. Í ljósi líklegs verkunarháttar og mögulegra tengsla týrósínkínasahemla við vaxtarskerðingu er mælt með nánu eftirliti með vexti hjá börnum sem fá meðferð með pónatíníbi.

Lyfjamilliverkanir

Gæta ber varúðar við samtímis notkun Iclusig og miðlungsöflugra og öflugra CYP3A hemla og miðlungsöflugra og öflugra CYP3A virkja (sjá kafla 4.5).

Mælt er með nánu klínísku eftirliti þegar pónatíníbi er gefið með hvarfefnum P-gp eða BCRP (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar varðandi samtímis gjöf pónatíníbs og segavarnarlyfja hjá sjúklingum sem gætu verið í áhættuhópum fyrir blæðingaáföll (sjá „Mergbæling“ og „Blæðingar“). Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á samtímis notkun pónatíníbs og segavarnarlyfja.

Þegar pónatíníbi er gefið sjúklingum með Ph+ ALL í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum (sjá kafla 5.1) geta aukaverkanir, þ.e. eiturvekanir á lifur, mergbæling eða aðrar aukaverkanir, aukist (sjá kafla 4.8). Gæta þarf sérstakrar varúðar við notkun pónatíníbs í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum.

Lenging á QT-bili

Möguleikar á að Iclusig valdi lengingu á QT-bili voru metnir hjá 39 sjúklingum með hvítblæði og ekki varð vart við neina klínískt marktæka lengingu á QT-bili (sjá kafla 5.1). Hins vegar hefur engin ítarleg QT-rannsókn farið fram. Því er ekki unnt að útiloka klínískt marktæk áhrif á QT-bilið.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi mega fá ráðlagðan upphafsskammt. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar Iclusig er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Mælt er með að gæta varúðar þegar Iclusig er gefið sjúklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2).

Laktósi

Lyfið inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, algeran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu eða hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf sem geta aukið þéttni pónatíníbs í sermi

CYP3A-hemlar

Umbrot pónatíníbs fara fram fyrir tilstilli CYP3A4.

Þegar stakur 15 mg skammtur af Iclusig til inntöku var gefinn samtímis ketókónazólí (400 mg á sólarhring), sem er öflugur CYP3A-hemill, varð vart við nokkra aukningu á útsetningu fyrir pónatíníbi í líkamanum. $AUC_{0-\infty}$ fyrir pónatíníb hækkaði um 78% og C_{max} um 47% samanborið við þegar pónatíníb var gefið eitt sér.

Gæta ber varúðar og íhuga að minnka upphafsskammt Iclusig hjá fullorðnum í 30 mg við samtímis notkun öflugra CYP3A-hemla, á borð við klaritrómýcín, indínávír, ítrakónazól, ketókónazól, nefazódón, nelfínávír, rítónávír, saquínávír, telitrómýcín, tróleandómýcín, vorikónazól og greipaldinsafa.

Hjá börnum skal íhuga að minnka upphafsskammtinn eins og lýst er í kafla 4.2.

Lyf sem geta lækkað þéttni pónatíníbs í sermi

CYP3A-virkjar

Samtímis notkun staks 45 mg skammts af Iclusig og rifampicíns (600 mg á dag), öflugs CYP3A-virkja, hjá 19 heilbrigðum sjálfboðaliðum lækkaði $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} fyrir pónatíníb um 62% annars vegar og 42% hins vegar samanborið við þegar pónatíníb var gefið eingöngu.

Forðast skal samtímis notkun öflugs CYP3A4-virkja, á borð við karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín, rífabútín, rífampicín og jóhannesarjurt, og pónatíníbs og leita annarrar meðferðar en CYP3A4-virkja, nema ávinningurinn sé meiri en hugsanleg áhætta af vanskömmtnum pónatíníbs.

Lyf sem geta breytt sermiþéttni sinni af völdum pónatíníbs

Hvarfefni flutningspróteína

Pónatíníb er P-gp og BCRP hemill *in vitro*. Þess vegna gæti pónatíníb hækkað plasmabéttni P-gp hvarfefna sem gefin eru samtímis (á borð við digoxín, dabíгатran, kolcicín, pravastátín) eða BCRP hvarfefna (á borð við metótrexat, rósúvastatín, súlfasalazín) og gæti aukið meðferðaráhrif þeirra og aukaverkanir af þeim. Mælt er með nánu klínísku eftirliti þegar pónatíníb er gefið samtímis þessum lyfjum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Ráðleggja ber konum á barneignaraldri sem fá meðferð með Iclusig að verða ekki þungaðar og ráðleggja ber körlum sem fá meðferð með Iclusig að feðra ekki barn meðan á meðferð stendur. Nota á

örugga getnaðarvörn allan meðferðartímann. Ekki er vitað hvort pónatíníð hefur áhrif á virkni hormónagetnaðarvarna. Nota skal aðra eða viðbótar getnaðarvörn.

Meðganga

Byggt á takmörkuðum upplýsingum (innan við 50 þunganir) hefur verið tilkynnt um tilvik af Hirschsprungssjúkdómi hjá börnum kvenna sem fengu ponatinib á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Iclusig á meðgöngu nema sjúkdómsástand konunnar krefjist meðferðar með ponatiníbi. Ef lyfið er notað á meðgöngu er nauðsynlegt að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Iclusig skilst út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði geta ekki útilokað hugsanlegan útskilnað í brjóstamjólk. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með Iclusig stendur.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif pónatíníbs á frjósemi hjá mönnum. Í rottum hefur meðferð með pónatíníbi sýnt fram á áhrif á frjósemi kvendýra en ekki á frjósemi karldýra (sjá kafla 5.3). Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir frjósemi hjá mönnum er óþekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Iclusig hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Aukaverkanir á borð við svefndrunga, sundl og óskýra sjón hafa tengst Iclusig. Því ber að mæla með að gæta varúðar við akstur og stjórnun véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Sjúklingar með CML eða Ph+ ALL sem hefur verið eða sem eru með T315I stökkbreytingu (PACE rannsókn)

Í PACE fasa 2 rannsókninni (sjá kafla 5.1) voru algengustu alvarlegu aukaverkanirnar (tíðni sem varð vart á meðferðartíma) lungnabólga (7,3%), brisbólga (5,8%), kviðverkir (4,7%), gáttatif (4,5%), sótthiti (4,5%), hjartadrep (4,0%), slagæðastíflur í útlimaæðum (3,8%), blóðleysi (3,8%), hjartaöng (3,3%), fækkun blóðflagna (3,1%), dauðfyrningafæð með sótthita (2,9%), háprýstingur (2,9%), kransæðasjúkdómur (2,7%), hjartabilun (2,4%), heilaáfall (2,4%), sýklasótt (2,4%), húðbeðsbólga (2,2%), bráður nýrnaskaði (2,0%), þvaggfærasýking (2,0%) og lípasahækkun (2,0%).

Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu alvarlegar slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 10% sjúklinga, í heilaæðum hjá 7% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 9% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Alvarlegar bláæðastíflur komu fram hjá 5% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma).

Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 13% sjúklinga, í heilaæðum hjá 9% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 11% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Í heildina hafa slagæðastíflur komið fram hjá 25% sjúklinga á meðferð með Iclusig í PACE fasa 2 rannsókninni, með eftirfylgni í að minnsta kosti 64 mánuði og þar af hafa þessar aukaverkanir verið alvarlegar hjá 20% sjúklinga. Hjá sumum sjúklingum varð vart við fleiri en eina tegund meintilvika.

Bláæðasegarek kom fram hjá 6% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Tíðni segareks er hærri hjá sjúklingum með Ph+ ALL eða CML í bráðafasa heldur en hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa eða CML í stöðugum fasa. Engin dauðsföll hlutust af stíflum í bláæð.

Eftir eftirfylgni að lágmarki í 64 mánuði, var tíðni þess að hætta þyrfti meðferð vegna aukaverkana 20% í CML í stöðugum fasa, 11% í CML í hröðunarfasa, 15% í CML í bráðafasa og 9% hjá sjúklingum með Ph+ ALL.

CP-CML sem hefur verið meðhöndlað áður (OPTIC rannsókn)

Í OPTIC fasa 2 rannsókninni (sjá kafla 5.1) hafa í heildina komið fram slagæðastíflur hjá 13,8% sjúklinga sem fengu Iclusig (45 mg hópur), þar af 2 banvæn tilvik, og alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 8,5% sjúklinga (45 mg hópur). Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig (45 mg hópur) komu slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 45,3% sjúklinga, í heilaæðum hjá 4,3% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 4,3% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Af 94 sjúklingum í 45 mg hópnum fékk 1 sjúklingur bláæðasegarek (stífla í sjónubláæð).

Sjúklingar með nýgreint Ph+ ALL (PhALLCON rannsókn)

Í PhALLCON var greint frá tilvikum mergbælingar hjá 83% sjúklinga sem fengu meðferð með pónatíníbi. Aukaverkanirnar sem oftast var greint frá voru blóðflagnafæð (47%), daufkýrningafæð (44%) og blóðleysi (44%). Eiturverkanir á lifur komu fram hjá 64% sjúklinga. Á heildina litið kom fram hærri tíðni mergbælingar í tengslum við krabbameinslyfjameðferð (daufkýrningafæð með sótthita, sótthiti, lungnabólga og blóðsýking) sem og útlægur skyntaugakvilli og munnbólga samanborið við notkun pónatíníbs eingöngu.

Töflur yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana við einlyfja meðferð með Iclusig er lýst í töflu 9 og er byggð á 449 sjúklingum með langvinnt kýrningahvítblæði (CML) og Fíladelfíulitningsjakkvætt, brátt eítilfrumuhvítblæði (Ph+ ALL) sem voru útsettir fyrir pónatíníbi í PACE fasa 2 rannsókninni og 94 sjúklingum með CML sem útsettir voru fyrir pónatíníbi (45 mg upphafsskammtur) í OPTIC fasa 2 rannsókninni, meðaleftirfyllnitími var 77,93 mánuðir.

Tíðni aukaverkana af Iclusig í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum er lýst í töflu 10 og er byggð á 163 sjúklingum með nýgreint Ph+ ALL sem voru útsettir fyrir pónatíníbi í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum með minnkuðum styrk og síðan áframhaldandi meðferð með Iclusig sem einlyfja meðferð í PhALLCON fasa 3 rannsókninni.

Upplýsingar um helstu einkenni þátttakenda í rannsóknunum eru í kafla 5.1. Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar eru mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 9 Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með CML og Ph+ ALL eða sjúklingum með T315I stökkbreytingu – tíðni byggist á nýgengi aukaverkana sem varð vart á meðferðartíma

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýking í efri öndunarvegum
	Algengar	Lungnabólga, sýklasótt, hárslíðursbólga, húðbeðsbólga, ristill
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi, fækkun blóðflagna, fækkun daufkyrninga
	Algengar	Blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð með sóthhita, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun eítílfrumna, rauðkyrningafjöld, hækkuð daufkyrningatalning, mergsbæling
Innkirtlar	Algengar	Skjaldvakabrestur ^a
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst, þríglýseríðahækkun í blóði, kólesterólhækkun í blóði
	Algengar	Vessaþurrð, vökvasöfnun, blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðþvagsýruhækkun, blóðfosfatslækkun, blóðkalíumlækkun, þyngdartap, blóðnatríumlækkun, blóðfitutruflun, skert sykurlaust, hækkað LDL, þyngdaraukning, æxlislýsuheilkenni
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnleysi
	Algengar	Kvíði
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl
	Algengar	Heilaáfall, heiladrep, úttaugakvilli, svefnþrungi, mígreni, aukið skynnæmi, snertiskynsminnkun, náladofi, skammvinnt blóðþurrðarkast, andlitstaugaröskun, hálsslagæðarþröng
	Sjaldgæfar	Þrengsli í heilaæð, heilablæðing, innankúpublæðing, heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla *

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Augu	Algengar	Óskýr sjón, augnþurrkur, bjúgur umhverfis augu, bjúgur í augnlokum, tárubólga, sjónskerðing, hvarmabólga, augnverkur, augnblóðsókn, sjónubláæðarlokun
	Sjaldgæfar	Segamyndun í sjónubláæð, stífla í sjónuslagæð
Hjarta	Algengar	Hjartabilun, hjartadrep, blóðfylluhjartabilun, kransæðasjúkdómur, hjartaöng, vökvi í gollurshúsi, minnkað útfallsbrot, bráður kransæðasjúkdómur, gáttaflökt, hægsláttur, hjartsláttarónot, hraðsláttur, starfstruflun í vinstri slegli, ofstækkun vinstri slegils, gúlshægsláttur, n-enda natríumræsihormón í heila jókst, hvikul hjartaöng, hjartavöðvablóðþurrð, ofanslegilsaukaslög, sleglaaukaslög, QT-lenging á hjartarafriti, langvinn hjartabilun, aukið natrínræsiptíð í heila
	Sjaldgæfar	Hjartaóþægindi, blóðþurrðarkvilli í hjartavöðva, slagæðakrampi kransæða
Æðar	Mjög algengar	Háþrýstingur
	Algengar	Stíflusjúkdómur í slagæðum útlima, blóðþurrð í útlimum, slagæðaþrengsli í útlimum, heltiköst, segamyndun í djúpum bláæðum, hitakóf, andlitsroði, háþrýstingskreppa
	Sjaldgæfar	Léleg blóðrás í útlimum, miltisdrep, segarek í bláæðum, segamyndun í bláæðum, nýraslagæðarþröng

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
	Ekki þekkt:	Slagæðargúlpur, flysjun slagæðar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Mæði, hósti
	Algengar	Segarek í lungum, fleiðruvökvi, blóðnasir, raddtruflun, lungnaháprýstingur, munnkoksverkur, uppgangshósti
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir, niðurgangur, uppköst, hægðatregða, ógleði, lípasahækkun
	Algengar	brísbólga, hækkaður amýlasi í blóði, vélindabakflæði, munnbólga, meltingartruflun, þaninn kviður, óþægindi í kvið, munnsþurrkur, magablæðing, magabólga, munnkoksverkur magasár, tannholdsblæðing
Lifur og gall	Mjög algengar	Alanínamínótransferasahækkun, aspartatamínótransferasahækkun, transamínahækkun, lifrareitrun
	Algengar	Hækkaður gallrauði í blóði, hækkuð gildi alkalísks fosfátasa í blóði, hækkaður gammaglútamýltransferasi, hækkuð gildi transamínasa í blóði
	Sjaldgæfar	Lifrabílin, gula
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot, húðþurrkur, kláði

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
	Algengar	Klæjandi útbrot, útbrot með húðflögnun, hörundsroði, hármisur, húðflögnun, nætursviti, óhófleg svitamyndun, depilblæðingar, blóðhlaup, verkir í húð, skinnflagningsbólga, siggmein, oflitun húðar, arta, örtuleg húðbólga, exem, hornlagskvilli í háarsekkjum, dröfnútbrot, dröfnörðuútbrot, mar, körtuskæningur, húðroðaútbrot, graftarmyndandi útbrot, spikfellsbólga (þ.m.t. þrimlaroði), húðbólga, örðuútbrot, regnbogaroði, ofnæmishúðbólga, totuvörtur, soralík húðbólga
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Beinverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlim, bakverkir, vöðvakrampar
	Algengar	Stoðkerfisverkir, hálsverkur, stoðkerfisverkur fyrir brjósti brjóstverkur, slappleiki í vöðvum, stirðleiki í vöðvum og beinum, hryggverkur, sinarbólga
Nýru og þvaggfæri	Algengar	Prótínmiga
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Stinningartruflanir, tíðaleysi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta, þröttleysi, þjúgur í útlimum, sótthiti, verkir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
	Algengar	Kuldahrollur, flensulík veikindi, brjóstverkir ótengdir hjartanu, áþreifanlegur hnúður, andlitsbjúgur
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun á C-svörunarprótíni, blóðalbúmínlækkun

* Aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu

^a Skjaldvakabrestur felur í sér sjaldvakabrest og frumkominn skjaldvakabrest

Tafla 10 Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með nýgreint Ph+ ALL í PhALLCON rannsókninni – tíðni byggist á nýgengi aukaverkana sem komu fram við meðferð

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Pónatínib í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum með minnkuðum styrkleika Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Lungnabólga, tárubólga, blóðsýking, sýklasóttarlost, sýking af völdum daufkyrningafæðar
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með sótthita, hvítfrumnafjölgun
	Algengar	Mergbæling, eítílfrumnafæð, frumufæð, kyrningaþurrð
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	blóðkalíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun, blóðþvagsýruhækkun
	Algengar	Minnkuð matarlyst, þríglýseríðahækkun í blóði, blóðnatríumlækkun, blóðalbúmínlækkun, kólesterólhækkun í blóði, blóðfitutruflun, vökvasöfnun
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, úttaugakvilli, náladofi, útlægur skyntaugakvilli, sundl
	Algengar	Snertiskynsminnkun
Augu	Algengar	Tárublæðing

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Pónatínib í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum með minnkuðum styrkleika Aukaverkanir
	Sjaldgæfar	Sjónubláæðarlokun
Hjarta	Algengar	Hraðsláttur, hjartsláttarónot, gollurshússvökvi, gáttatif, skútahægsláttur, hjartaöng
	Sjaldgæfar	Hjartabilun, brátt hjartadrep, blóðfylluhjartabilun
Æðar	Mjög algengar	Háprýstingur
	Algengar	Segamyndun í djúpum bláæðum, segamyndun í grunnlægum bláæðum, blóðrek
	Sjaldgæfar	Teppusjúkdómur í útslagæðum, útlimakuldi, segamyndun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti
	Algengar	Mæði, munnkoksverkur, fleiðruvökvi, raddtruflun, lungnasegarek
Meltingarfæri	Mjög algengar	Hægðatregða, ógleði, uppköst, munnbólga, niðurgangur, kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar
	Algengar	Meltingartruflun, þaninn kviður, óþægindi í kvið, brisbólga, magabólga, bráð brisbólga
	Sjaldgæfar	Munnblæðing
Lifur og gall	Algengar	Eiturverkun á lifur, hækkaður gallrauði í blóði, hækkuð gildi transamínasa í blóði, eitrunarlifrabólga
	Sjaldgæfar	Lifrarskaði af völdum lyfja, lifrar- og gallsjúkdómur, lifrarskaði
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot, húðþurrkur
	Algengar	Kláði, hármisur, dröfnuörðuútbrot

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Pónatínib í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum með minnkuðum styrkleika Aukaverkanir
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Bakverkur, verkir í útlím, liðverkur, vöðvaverkur
	Algengar	Beinverkur, hálsverkur, vöðvakrampar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Sótthiti, þreyta, þróttleysi, bjúgur í útlímum
	Algengar	Brjóstverkur, verkur
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Alanínamínótransferasahækkun, lípasahækkun, aspartatamínótransferasahækkun, hækkun gildi gamma-glútamýltransferasa, hækkun gildi laktatdehýdrógenasa í blóði, amýlasahækkun
	Algengar	Hækkun gildi alkalísks fosfataasa í blóði, hækkun kreatínínigildi í blóði, lækun fíbrínógengildi í blóði, hækkun gildi c-virks próteins, hækkun daufkyrningatalning, heildarprótínlækkun, hækkun blóðflögutalning, aukið natrínræsiptíð í heila, hækkun gildi trópóníns I
	Sjaldgæfar	Minnkað útfallsbrot
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Sjaldgæfar	Innanbastsmargúll

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Æðastífla (sjá kafla 4.2 og 4.4)

Komið hefur fram alvarleg æðastífla hjá sjúklingum sem fá meðferð með Iclusig, þ.m.t. tilvik í hjarta- og æðakerfi, heilaæðum og útlimaæðum og segamyndun í bláæðum. Vart varð við framangreind meintilvik hjá sjúklingum með og án áhættuþátta sem tengjast hjarta- og æðakerfi, þ.m.t. sjúklingum 50 ára eða yngri. Tilvik slagæðastíflu urðu algengari eftir því sem aldur sjúklings var hærri og hjá sjúklingum með sögu um blóðþurrð, háþrýsting, sykursýki eða fitudreyra.

Í PACE fasa 2 rannsókninni (sjá kafla 5.1) með eftirfylgni í að minnsta kosti 64 mánuði komu slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 13% sjúklinga, í heilaæðum hjá 9% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 11% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma) sem fengu meðferð með Iclusig. Í heildina hafa slagæðastíflur komið fram hjá 25% sjúklinga á meðferð með Iclusig í PACE fasa 2 rannsókninni og þar af hafa þessar aukaverkanir verið alvarlegar hjá 20% sjúklinga. Hjá sumum sjúklingum varð vart við fleiri en eina tegund meintilvika. Miðgildi tíma fram að fyrstu slagæðastíflu í hjartaæðum var 351 dagar, fram að fyrstu slagæðastíflu í heilaæðum 611 dagar og fram að fyrstu slagæðastíflu í útlimaæðum 605 dagar í PACE rannsókninni. Bláæðasegarek (tíðni sem varð vart á meðferðartíma) kom fram hjá 6% sjúklinga.

Í OPTIC fasa 2 rannsókninni (sjá kafla 5.1) með eftirfylgni með miðgildið 77,9 mánuði komu slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 5,3% sjúklinga, í heilaæðum hjá 4,3% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 4,3% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma) sem fengu meðferð með Iclusig (45 mg hópur). Í heildina hafa slagæðastíflur komið fram hjá 13,8% sjúklinga (í 45 mg hópi) á meðferð með Iclusig og þar af hafa þessar aukaverkanir verið alvarlegar hjá 8,5% sjúklinga (í 45 mg hópi). Miðgildi tíma fram að fyrstu slagæðastíflu í hjartaæðum var 473 dagar, fram að fyrstu slagæðastíflu í heilaæðum 356 dagar og fram að fyrstu slagæðastíflu í útlimaæðum 108 dagar í OPTIC rannsókninni. Af þeim 94 sjúklingum sem tóku þátt í OPTIC rannsókninni (45 mg hópur), kom bláæðasegarek fram hjá 1 sjúklingi.

Í PhALLCON fasa 3 rannsókninni (sjá kafla 5.1) með 20,43 mánaða eftirfylgni að miðgildi, komu fram þrengingar í slagæðum hjarta, heila og útæðakerfis (tíðni sem kom fram við meðferð) hjá 1,2%, 0,6% og 0,6% sjúklinga sem fengu pónatínib í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum, í sömu röð. Bláæðasegarek kom fram hjá 12% sjúklinga sem fengu pónatínib í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum í PhALLCON.

Mergbæling

Í PACE rannsókninni voru tilkynningar um mergbælingu algengar hjá öllum sjúklingahópum. Tíðni 3. eða 4. stigs blóðflagnafæðar, daufkýrningafæðar og blóðleysis var hærri hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa /Ph+ ALL en hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa (sjá töflu 11). Tilkynnt var um mergbælingu jafnt hjá sjúklingum sem voru með eðlileg mæligildi frá rannsóknarstofu í upphafi meðferðar og sjúklingum sem voru þegar með óeðlileg mæligildi áður en meðferð hófst.

Sjaldgæft var að meðferð væri stöðvuð vegna mergbælingar (blóðflagnafæð 4%, daufkýrningafæð og blóðleysi < 1% hvort).

Greint var frá tilvikum mergbælingar hjá 83% sjúklinga sem fengu meðferð með pónatíníbi í PhALLCON, hjá 63% sjúklinga sem fengu meðferð með pónatíníbi í OPTIC (45 mg hópur) og hjá 60% sjúklinga sem fengu meðferð með pónatíníbi í PACE.

Eiturverkanir á lifur

Greint var frá tilvikum eiturverkana á lifur hjá 64% sjúklinga sem hafa fengið pónatínib í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum í PhALLCON, hjá 28% sjúklinga sem fengu meðferð með pónatíníbi í OPTIC (45 mg hópur) og hjá 30% sjúklinga sem fengu meðferð með pónatíníbi í PACE (sjá kafla 4.4).

Endurvirkjun á lifrabólgu B

Í tengslum við BCR-ABL týrosínkínasahemla hefur verið greint frá endurvirkjun lifrabólgu B. Sum tilvik enduðu í bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða (sjá kafla 4.4).

Alvarlegar aukaverkanir í húð

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum (svo sem Stevens-Johnson heilkenni) við notkun sumra BCR-ABL týrosínkínasahemla. Aðvara skal sjúklinga um að tilkynna tafarlaust grun um húðviðbrögð, sérstaklega ef þau eru í tengslum við blöðrumyndun, flögnun, koma fram í slímhúð eða sem altæk einkenni.

Tafla 11 Nýgengi 3./4. stigs* frávika í rannsóknarstofuprófum sem skipta máli í klínísku tilliti og komu fyrir hjá $\geq 2\%$ sjúklinga í hvaða sjúklingahópi sem er úr fasa 2 rannsókninni (N = 449): lágmarkseftirfylgni í 64 mánuði fyrir alla sjúklinga

Próf á rannsóknarstofu	Allir sjúklingar (N = 449) (%)	CML í stöðugum fasa (N = 270) (%)	CML í hröðunarfasa (N = 85) (%)	CML í bráðafasa/Ph+ ALL (N = 94) (%)
Blóðmeinafræði				
Blóðflagnafæð	40	35	49	46
Daufkyrningafæð	34	23	52	52
Hvítkornafæð	25	12	37	53
Blóðleysi (lækkaður blóðrauði)	20	8	31	46
Eitilfrumnafæð	17	10	25	28
Lífefnafræði				
Lipasahækkun	14	14	13	14
Fosfórlækkun	10	10	13	9
Glúkósahækkun	7	8	13	1
ALT-hækkun	6	4	8	7
Natríumlækkun	5	6	6	2
AST-hækkun	4	3	5	3
Amýlasahækkun	4	4	4	3
Kalíumlækkun	2	< 1	6	2
Kalíumhækkun	2	2	1	3
Hækkun á alkalískum fosfatasa	2	2	4	2
Gallrauði	1	< 1	2	1
Kalsíumlækkun	1	< 1	2	1
ALT = alanínámínótransferasi, AST = aspartatamínótransferasi. * Tilkynningar byggðar á útgáfu 4.0 af aukaverkanaflokkun Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna (NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).				

Börn

Öryggi einlyfja meðferðar með pónatíníbi hjá börnum hefur verið metið í opinni fasa 1/2 rannsókn með stökum armi með 61 barni (≥ 1 til < 18 ára) með endurtekið eða þrálátt hvítblæði, eitilæxli eða föst æxli (sjá kafla 5.1). Öryggi einlyfja meðferðar með pónatíníbi hjá börnum hefur almennt verið í samræmi við það sem sést hefur hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Tilkynnt var um einstök tilvik um óviljandi ofskömmtnun Iclusig í klínískum rannsóknum. Stakir 165 mg skammtar og áætlaðir 540 mg skammtar hjá tveimur sjúklingum leiddu ekki til neinna aukaverkana sem máli skipta í klínísku tilliti. Margir skammtar af 90 mg á sólarhring í 12 daga hjá sjúklingi leiddu til lungnabólgu, almenns bólgusvars í líkamanum, gáttatífs og einkennalausrar, miðlungsalvarlegrar vökvæðfnunar í gollurshúsi. Gert var hlé á meðferð, aukaverkanirnar hjöðnuðu og síðan var byrjað að nota Iclusig aftur í 45 mg skammti einu sinni á sólarhring. Komi til ofskömmtnunar Iclusig ber að fylgjast með sjúklingnum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC flokkur: L01EA05

Verkunarháttur

Pónatíníb er öflugur hemill gegn öllum afbrigðum af BCR-ABL með uppbyggingarþáttum, þ.m.t. kolefnis-kolefnis þrítengi, sem skapa háa bindisækni í óstökkbreytt BCR-ABL og stökkbreyttar gerðir af ABL-kínasanum.

Lyfhrif

Pónatíníb hamlar týrósin-kínasavirkni ABL með IC_{50} gildinu 0,4 nM og T315I-stökkbreytt ABL með IC_{50} gildinu 2,0 nM. Í frumuprófum gat pónatíníb yfirstigið ónæmi fyrir ímatíníbi, dasatíníbi og nílótíníbi af völdum stökkbreytinga á kínasahneppi BCR-ABL. Í forklínískum rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum var skorið úr um að 40 nM séu sú pónatíníþéttni sem nægir til að hamla lífvæni frumna sem tjá öll prófuð BCR-ABL stökkbrigði um > 50% (þ.m.t. T315I) og hefta tilkomu stökkbreyttra klóna. Í frumuprófi með hröðuðum stökkbreytandi áhrifum (cell-based accelerated mutagenesis assay) fannst engin stökkbreyting á BCR-ABL sem gat leitt til ónæmis fyrir 40 nM pónatíníþéttni.

Pónatíníb olli æxlisminnkun og lengdri lifun hjá músunum sem báru æxli sem tjá óstökkbreytt eða T315I-stökkbreytt BCR-ABL.

Við 30 mg eða hærri skammta er lágstyrkur pónatíníbs þegar stöðugu ástandi hefur verið náð í plasma venjulega hærri en 21 ng/ml (40 nM). Við 15 mg eða hærri skammta sást $\geq 50\%$ lækun á fosfórun sem líkist CRK (CRKL), sem gefur til kynna BCR-ABL hömlun, í einkjarna frumum í almennu blóðrásinni hjá 32 af 34 sjúklingum (94%).

Pónatíníb hamlar virkni annarra kínasa sem máli skipta í klínísku tilliti með IC_{50} gildum undir 20 nM og hefur sýnt frumuvirkni gegn RET, FLT3, og KIT og meðlimum FGFR, PDGFR og VEGFR fjölskyldnanna af kínösum.

Raflífeðlisfræði hjartans

Möguleg lengingaráhrif Iclusig á QT-bilið voru metin hjá 39 sjúklingum með hvítblæði sem fengu 30 mg, 45 mg eða 60 mg af Iclusig einu sinni á sólarhring. Röð af hjartarafritum var tekin í þríriti við upphaf rannsóknarinnar og þegar jafnvægi var náð til að meta áhrif pónatíníbs á QT-bilin. Engra klínískt marktækra breytinga varð vart á meðal QTc-bilinu (þ.e. > 20 ms) í rannsókninni frá upphafi hennar. Þar að auki sýna lyfjahvarfa- og lyfhrifalíkön engin tengsl milli útsetningar og verkunar og áætluð meðalbreyting QTcF var -6,4 ms (efra öryggisbil -0,9 ms) við C_{max} hjá hópnum sem fékk 60 mg.

Verkun og öryggi

Sjúklingar með CML og Ph+ ALL sem hafa áður fengið meðferð með öðrum týrósin-kínasahemlum (TKI) eða eru með T315I stökkbreytingu

PACE rannsókn

Öryggi og verkun Iclusig hjá sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði (CML) og Filadelfíulitningsjákvætt, brátt eitilfrumuhvítblæði (Ph+ ALL) sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki undangengna meðferð með týrósin-kínasahemlum (TKI) var metið í einsarma, opinni, alþjóðlegri, fjölsetra rannsókn. Öllum sjúklingum voru gefin 45 mg af Iclusig einu sinni á sólarhring með möguleika á að stíglækka skammtinn og gera hlé á meðferð en hefja síðan skammtagið á ný og stíghækka skammtinn. Sjúklingum var skipað í einn af sex rannsóknarhópum miðað við sjúkdómsfasa (CML í stöðugum fasa; CML í hröðunarfasa; eða CML í bráðafasa/Ph+ ALL), ónæmi eða óþol fyrir dasatíníbi eða nílótíníbi og hvort T315I-stökkbreyting var fyrir hendi.

Ónæmi hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa var skilgreint sem skortur á að ná annaðhvort fullkominni blóðsvörun (eftir að hámarki 3 mánuði), minni háttar frumuerfðafræðilegri svörun (eftir að hámarki 6 mánuði) eða meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun (eftir að hámarki 12 mánuði) meðan þeir notuðu dasatíníð eða nilótíníð. Sjúklingar með CML í stöðugum fasa, þar sem vart varð við tap á svörun eða fram kom stökkbreyting á kinasahneppi án fullkominnar frumuerfðafræðilegrar svörunar eða CML versnaði í hröðunarfasa eða bráðafasa einhvern tíma meðan þeir notuðu dasatíníð eða nilótíníð, voru einnig taldir hafa myndað ónæmi. Ónæmi hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa/Ph+ ALL var skilgreint sem skortur á að ná annaðhvort meiriháttar blóðsvörun (CML í hröðunarfasa eftir að hámarki 3 mánuði, CML í bráðafasa/Ph+ ALL eftir að hámarki 1 mánuð), tap á meiriháttar blóðsvörun (einhvern tíma) eða tilkoma stökkbreytingar á kinasahneppi án meiriháttar blóðsvörunar meðan þeir notuðu dasatíníð eða nilótíníð.

Óþol var skilgreint sem stöðvun meðferðar með dasatíníði eða nilótíníði vegna eiturvekana, þrátt fyrir kjörmeðferð, þegar ekki var fyrir hendi fullkomin frumuerfðafræðileg svörun hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa eða meiriháttar blóðsvörun hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa, CML í bráðafasa eða Ph+ ALL.

Aðalendapunktur til að meta verkun hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa var meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun, sem fól í sér bæði fullkomna svörun og hlutasvörun af því tagi eftir að hámarki 12 mánuði. Aukaendapunktur til að meta verkun hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa voru fullkomin blóðsvörun og meiriháttar sameindasvörun.

Aðalendapunktur til að meta verkun hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa/Ph+ ALL var meiriháttar blóðsvörun, skilgreind annaðhvort sem fullkomin blóðsvörun eða engar vísbendingar um hvítblæði. Aukaendapunktur til að meta verkun í CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa/Ph+ ALL voru meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun og meiriháttar sameindasvörun.

Auk þess voru notaðir eftirfarandi aukaendapunktur til að meta verkun hjá öllum sjúklingum: staðfest meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun, tími fram að svörun, tímalengd svörunar, lifun án versunar og heildarlifun. Einnig voru gerðar post-hoc greiningar til að meta tengsl skammvinnrar meiriháttar frumuerfðafræðilegrar svörunar (MCyR) og meiriháttar sameindasvörunar (MMR) við lifun án versunar sjúkdóms og heildarlifun, viðhald svörunar (meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun og meiriháttar sameindasvörun) eftir skammtaminnkun og lifun án versunar sjúkdóms og heildarlifun með tilliti til slagæðastíflu.

Í rannsóknina voru skráðir 449 sjúklingar og þar af voru 444 gjaldgengir til greiningar: 267 sjúklingar með CML í stöðugum fasa (hópur með ónæmi/óþol: n = 203, hópur með T315I: n = 64); 83 sjúklingar með CML í hröðunarfasa (hópur með ónæmi/óþol: n = 65; hópur með T315I: n = 18); 62 sjúklingar með CML í bráðafasa (hópur með ónæmi/óþol: n = 38; hópur með T315I: n = 24) og 32 sjúklingar með Ph+ ALL (hópur með ónæmi/óþol: n = 10, hópur með T315I: n = 22). Meiriháttar eða betri frumuerfðafræðileg svörun (meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun, meiriháttar sameindasvörun eða fullkomin sameindasvörun) við fyrri notkun dasatíníðs eða nilótíníðs náðist aðeins hjá 26% sjúklinga með CML í stöðugum fasa og meiriháttar eða betri blóðsvörun (meiriháttar blóðsvörun, meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun, meiriháttar sameindasvörun eða fullkomin sameindasvörun) við fyrri meðferð náðist aðeins hjá 21% sjúklinga með CML í hröðunarfasa og 24% sjúklinga með CML í bráðafasa /Ph+ ALL. Lýðfræðilegum sérkennum þátttakenda við upphaf rannsóknarinnar er lýst í töflu 12 hér fyrir neðan.

Tafla 12 Lýðfræðilegar upplýsingar og sérkenni sjúkdómsins fyrir PACE rannsókn

Sérkenni sjúklinga við innskráningu	Öryggisþýði samtals N = 449
Aldur	
Miðgildi, ár (dreifisvið)	59 (18-94)
Kyn, n (%)	
Karlkyn	238 (53%)
Kynþáttur, n (%)	
Af asískum uppruna	59 (13%)
Svartur kynstofn	25 (6%)
Hvítur kynstofn	352 (78%)
Aðrir	13 (3%)
Færnismat skv. ECOG-skala, n (%)	
ECOG = 0 eða 1	414 (92%)
Sjúkdómssaga	
Miðgildi tíma frá greiningu fram að fyrsta skammti, ár (dreifisvið)	6,09 (0,33-28,47)
Fjöldi með ónæmi fyrir fyrri TKI-meðferð ^a , n (%)	374 (88%)
Fjöldi fyrri TKI-meðferða, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
BCR-ABL stökkbreyting greind við innskráningu, n (%)^b	
Engin	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
Fjölkvillar	
Háþrýstingur	159 (35%)
Sykursýki	57 (13%)
Kólesterólhækkun	100 (22%)
Saga um blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta	67 (15%)
^a af 472 sjúklingum sem tilkynntu um fyrri meðferð með týrósínkínasahemlunum (TKI) dasatíníbi eða nilótíníbi.	
^b Af sjúklingunum með eina eða fleiri BCR-ABL kinasahneppisstökkbreytingu greinda við innskráningu, 37 einstakar stökkbreytingar greindust.	

Alls voru 55% sjúklinga með eina eða fleiri BCR-ABL kinasahneppisstökkbreytingu við innskráningu og þær algengustu voru: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) og F359V (4%). Hjá 67% sjúklinga með CML í stöðugum fasa í hópnum með ónæmi/óþol greindust engar stökkbreytingar við innskráningu í rannsókna.

Yfirlit yfir verkunarniðurstöður er að finna í töflu 13, töflu 14 og töflu 15.

Tafla 13 Verkun Iclusig hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa og ónæmi eða óþol

	Heildin (N = 267)	Með ónæmi eða óþol	
		Hópur með ónæmi/óþol (N = 203)	Hópur með T315I (N = 64)
Frumuerfðafræðileg svörun			
Meiriháttar svörun ^a í% (95% öryggisbil, CI)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Fullkomin svörun í% (95% öryggisbil, CI)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Meiriháttar sameindasvörun^b í% (95% öryggisbil, CI)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
^a Aðalendapunktur hjá rannsóknarhópum með CML í stöðugum fasa var meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun, sem felur í sér bæði fullkomna svörun (engar greinanlegar Ph+ frumur) og hlutasvörun (1% til 35% Ph+ frumur) af því tagi. ^b Mæld í almennu blóðrásinni. Skilgreind sem $\leq 0,1\%$ hlutfall af BCR-ABL á móti ABL-umritum á alþjóðlega skalanum (International Scale, IS) (þ.e. $\leq 0,1\%$ BCR-ABL ^{IS} ; sjúklingar verða að vera með b2a2/b3a2 (p210) umrit) í almennu blóðrásinni mælt með rauntíma polýmerasakeðjuverkun (qRT PCR). Lokadagur gagna fyrir gagnagrunn, 6. febrúar 2017			

Sjúklingar með CML í stöðugum fasa sem fengu færri meðferðir með týrósínkinasahemlum (TKI) náðu hærri frumuerfðafræðilegum svörunum, blóðsvörunum og sameindasvörunum. Af sjúklingum með CML í stöðugum fasa náðu 75% (12/16) sem höfðu fengið eina TKI-meðferð, 68% (66/97) sem höfðu fengið tvær, 44% (63/142) sem höfðu fengið þrjár og 58% (7/12) sem höfðu fengið fjórar meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun meðan þeir tóku Iclusig. Miðgildisstyrkur skammta var 28 mg/sólarhring eða 63% af ætluðum 45 mg skammti.

Af þeim sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem greindust ekki með neina stökkbreytingu við innskráningu náðu 49% (66/136) meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun.

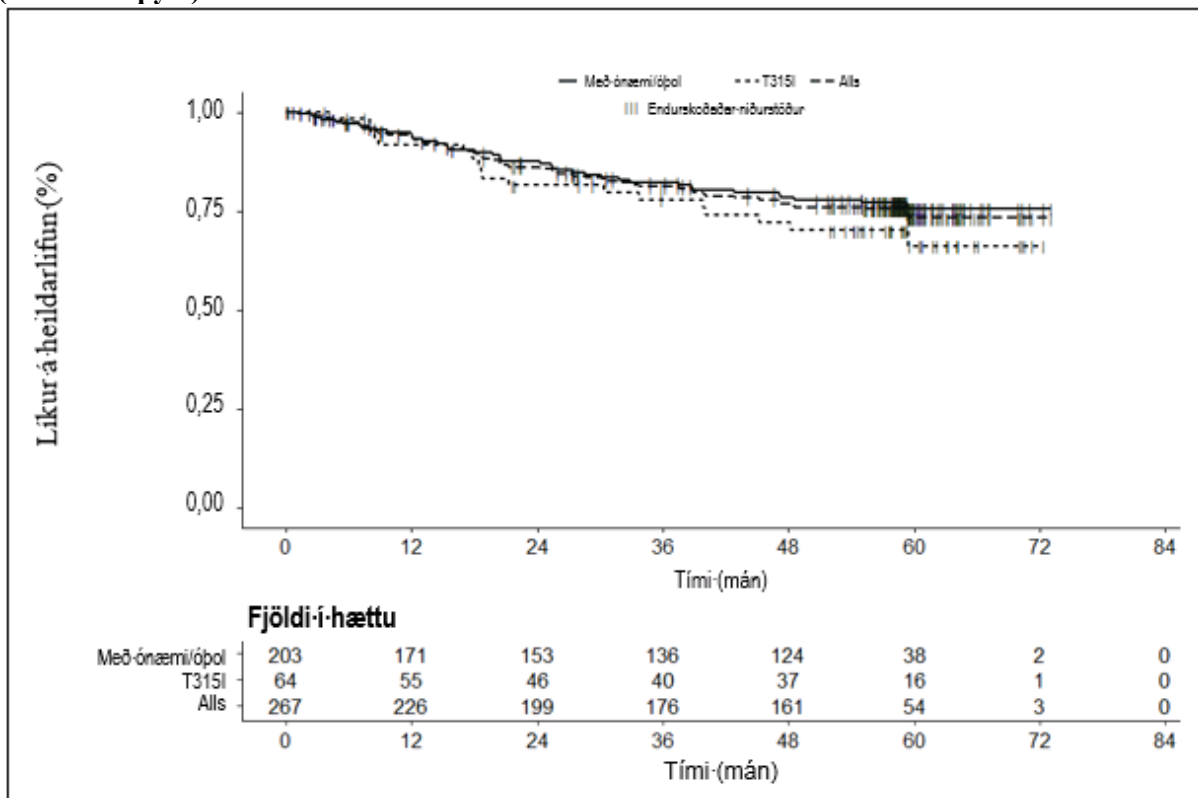
Meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun náðist eftir meðferð með Iclusig gegn öllum BCR-ABL stökkbreytingum sem greindust við innskráningu hjá fleiri en einum sjúklingi með CML í stöðugum fasa.

Hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun var miðgildi tímans fram að henni 2,8 mánuðir (dreifisvið: 1,6 til 11,3 mánuðir) og hjá sjúklingum sem náðu meiriháttar sameindasvörun var miðgildi tímans fram að henni 5,5 mánuðir (dreifisvið: 1,8 til 55,5 mánuðir). Á þeim tíma sem uppfærðri skýrslu var skilað, þegar allir áframhaldandi sjúklingar höfðu fengið eftirfylgni að lágmarki í 64 mánuði, hafði miðgildi tímalengdar meiriháttar frumuerfðafræðilegrar svörunar og meiriháttar sameindasvörunar enn ekki náðst. Miðað við Kaplan-Meier mat er áætlað að 82% (95% öryggisbil, CI: [74%-88%]) sjúklinga með CML í stöðugum fasa (miðgildi meðferðarlengdar: 32,2 mánuðir) sem náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun haldi þeirri svörun eftir 48 mánuði og 61% (95% öryggisbil, CI: [51%-70%]) sjúklinga með CML í stöðugum fasa sem náðu meiriháttar sameindasvörun haldi enn þeirri svörun eftir 36 mánuði. Líkurnar á að allir sjúklingar með CML í stöðugum fasa viðhéldu frumuerfðafræðilegri svörun og meiriháttar sameindasvörun breyttust ekki frekar þegar greiningin var lengd í 5 ár.

Við lágmarkseftirfylgni, sem var 64 mánuðir, breyttist sjúkdómur 3,4% sjúklinga (9/267) með CML í stöðugum fasa yfir í CML í hröðunarfasa eða CML í bráðafasa.

Miðgildi heildarlifunar hefur ekki enn verið náð hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa (N = 267), hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa í hópi A með ónæmi/óþol (N = 203) og hjá T315I sjúklingum í hópi B (N = 64). Líkurnar á lifun eftir 2, 3, 4 og 5 ár eru áætlaðar 86,0%, 81,2%, 76,9% og 73,3%, í sömu röð, hjá sjúklingahópnum með CML í stöðugum fasa eins og sýnt er á mynd 1.

Mynd 1 - Kaplan-Meier mat á heildarlifun hjá þýðinu með CML í stöðugum fasa (meðferðarþýði)



Hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun eða meiriháttar sameindasvörun á fyrsta ári meðferðar var marktæk aukning á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun í samanburði við þá sjúklinga sem náðu ekki ofangreindum árangri. Meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun eftir þriggja mánaða meðferð var með sterka og tölfræðilega marktæka fylgni við lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun ($p < 0,0001$ annars vegar og $p = 0,0006$ hins vegar). Tölfræðilega marktæk fylgni var milli lifunar án versnunar sjúkdóms og heildarlifunar þegar meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun var til staðar eftir 12 mánaða meðferð ($p = 0,0001$ annars vegar og $p = 0,0012$ hins vegar).

Tafla 14 Verkun Iclusig hjá sjúklingum með langt genginn CML sjúkdóm og ónæmi eða óþol

	CML í hröðunarfasa			CML í bráðafasa		
	Heildin (N = 83)	Með ónæmi eða óþol		Heildin (N = 62)	Með ónæmi eða óþol	
		Hópur með ónæmi/óþol (N = 65)	Hópur með T315I (N = 18)		Hópur með ónæmi/óþol (N = 38)	Hópur með T315I (N = 24)
Blóðsvörunartíðni						
Meiriháttar blóðsvörun ^a í% (95% öryggisbil, CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Fullkomin blóðsvörun ^b í% (95% öryggisbil, CI)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun^c í% (95% öryggisbil, CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a Aðalendapunktur fyrir rannsóknarhópa með CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa/Ph+ ALL var meiriháttar blóðsvörun, sem felur bæði í sér fullkomna blóðsvörun og engar vísbendingar um hvítblæði. ^b Fullkomin blóðsvörun: Hvít blóðkorn $\leq$ eðlilegum efri mörkum stofnunar, heildarfjöldi daukfyrninga $\geq 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$, engar kímfrumur eða formerglingar í almennu blóðrásinni, beinmergskímfrumur $\leq 5\%$, merglingar plús millimerglingar í almennu blóðrásinni $< 5\%$, basófilar $< 5\%$ í almennu blóðrásinni. Engin einkenni annars staðar en í beinmerg (þ.m.t. engin lifrarstækkun eða miltisstækkun). ^c Meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun felur bæði í sér fullkomna svörun (engar greinanlegar Ph+ frumur) og hlutasvörun (1% til 35% Ph+ frumur) af því tagi. Lokadagur gagna fyrir gagnagrunn, 6. febrúar 2017						

Miðgildisstyrkur skammta var 32 mg/sólarhring hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa.

Tafla 15 Verkun Iclusig hjá sjúklingum með Ph+ ALL og ónæmi eða óþol

	Heildin (N = 32)	Með ónæmi eða óþol	
		Hópur með ónæmi/óþol (N = 10)	Hópur með T315I (N = 22)
Blóðsvörunartíðni			
Meiriháttar blóðsvörun ^a í% (95% öryggisbil, CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Fullkomin blóðsvörun ^b í% (95% öryggisbil, CI)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun^c í% (95% öryggisbil, CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a Aðalendapunktur fyrir rannsóknarhópa með CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa/Ph+ ALL var meiriháttar blóðsvörun, sem felur bæði í sér fullkomna blóðsvörun og engar vísbendingar um hvítblæði. ^b Fullkomin blóðsvörun: Hvít blóðkorn $\leq$ eðlilegum efri mörkum stofnunar, heildarfjöldi daufkýrninga $\geq 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$, engar kímfrumur eða formerglingar í almennu blóðrásinni, beinmergskímfrumur $\leq 5\%$, merglingar plús millimerglingar í almennu blóðrásinni $< 5\%$, basófilar $< 5\%$ í almennu blóðrásinni. Engin einkenni annars staðar en í beinmerg (þ.m.t. engin lifrarstækkun eða miltisstækkun). ^c Meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun felur bæði í sér fullkomna svörun (engar greinanlegar Ph+ frumur) og hlutasvörun (1% til 35% Ph+ frumur) af því tagi. Lokadagur gagna fyrir gagnagrunn, 6. febrúar 2017			

Miðgildisstyrkur skammta var 44 mg/sólarhring hjá sjúklingum með CML í bráðafasa/Ph+ ALL.

Miðgildi tímans fram að meiriháttar blóðsvörun hjá sjúklingum var 0,7 mánuðir (dreifisvið: 0,4 til 5,8 mánuðir) í CML í hröðunarfasa, 1,0 mánuður (dreifisvið 0,4 til 3,7 mánuðir) í CML í bráðafasa og 0,7 mánuðir (dreifisvið: 0,4 til 5,5 mánuðir) í Ph+ ALL. Á þeim tíma sem uppfærðri skýrslu var skilað, þegar allir áframhaldandi sjúklingar höfðu fengið eftirfylgni að lágmarki í 64 mánuði, var áætlað miðgildi tímalengdar meiriháttar blóðsvörunar hjá sjúklingum 12,9 mánuðir (dreifisvið: 1,2 til 68,4 mánuðir) í CML í hröðunarfasa (miðgildi meðferðarlengdar: 19,4 mánuðir), 6,0 mánuðir (dreifisvið 1,8 til 59,6 mánuðir) í CML í bráðafasa (miðgildi meðferðarlengdar: 2,9 mánuðir) og 3,2 mánuðir (dreifisvið: 1,8 til 12,8 mánuðir) í Ph+ ALL (miðgildi meðferðarlengdar: 2,7 mánuðir).

Hjá öllum sjúklingum í PACE fasa 2 rannsókninni benti sambandið milli skammta og öryggis til þess að aukning sé marktæk á ≥ 3 . stigs aukaverkunum (hjärtabilun, segamyndun í slagæðum, háþrýstingi, blóðflagnafæð, brisbólgu, daufkýrningafæð, útbrotum, ALT-hækkun, AST-hækkun, lípasahækkun, mergbælingu, liðverkir) á skammtabilinu 15 til 45 mg einu sinni á dag.

Greining á sambandinu milli skammta og öryggis í PACE fasa 2 rannsókninni, eftir leiðréttingu fyrir skýribreytum, sýndi að heildarskammtur tengist á marktækan hátt aukinni hættu á slagæðastíflum, með líkindahlutfalli sem nemur u.þ.b. 1,6 fyrir hverja 15 mg aukningu. Þar að auki gefa niðurstöður úr lógístískum aðhvarfsgreiningum (tvíundargreiningum) á upplýsingum frá sjúklingum í fasa 1 rannsókninni til kynna samband milli almennrar útsetningar (AUC) og segamyndunartilvika í slagæðum. Því er búist við að lækkun á skammti dragi úr hættu á stíflum í æðum. Hins vegar benti greiningin til þess að áhrif hærri skammta kunni að viðhaldast eftir að notkun þeirra er hætt, þannig að allt að nokkrir mánuðir geti liðið áður en skammtalækkun skilar sér í minnkaðri áhættu. Aðrar skýribreytur sem sýna tölfræðilega marktækt samband við stíflumyndun í æðum í þessari greiningu eru heilsufarssaga um blóðþurrð og aldur.

Skammtalækkun hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa

Í PACE fasa 2 rannsókninni var ráðlagt að lækka skammta í kjölfar aukaverkana. Frekari ráðleggingar voru innleiddar í þessa rannsókn um að lækka skammtinn framvirkt hjá öllum sjúklingum með CML í stöðugum fasa, þótt engar aukaverkanir væru fyrir hendi, í þeim tilgangi að draga úr hættu á stíflum í æðum.

Í eftirfylgni sem var að lágmarki 48 mánuðir, og um það bil tveimur árum eftir að mælt var með skammtaminnkun, voru 110 sjúklingar með CML í stöðugum fasa enn til staðar. Meirihluti þessara sjúklinga (75% sjúklinga, 82/110) voru sagðir hafa fengið 15 mg í síðasta skammti sem gefinn var, 22% sjúklinga (24/110) höfðu fengið 30 mg og 4% sjúklinga (4/110) höfðu fengið 45 mg. Við lok rannsóknarinnar (eftirfylgni sem var að lágmarki 64 mánuðir og meira en þremur árum eftir að mælt var með skammtaminnkun) voru 99 sjúklingar með CML í stöðugum fasa enn til staðar og 77 (78%) þessara sjúklinga fengu 15 mg í síðasta skammti sem gefinn var í rannsókninni.

Öryggi

Í PACE fasa 2 rannsókninni náðu 86 sjúklingar með CML í stöðugum fasa meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun við notkun á 45 mg skammti og 45 sjúklingar með CML í stöðugum fasa náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun eftir skammtalækkun niður í 30 mg, aðallega vegna aukaverkana.

Stíflur í æðum komu fram hjá 44 af þessum 131 sjúklingi. Flest þessara tilvika komu fram við notkun á skammti sem skilaði meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun hjá sjúklingnum; færri tilvik komu fram eftir skammtalækkun.

Tafla 16 Fyrstu stíflur í æðum hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun við notkun á 45 mg eða 30 mg (upplýsingar sem náð var í hinn 7. apríl 2014)

	Nýlegasti skammtur áður en fyrsta stífla í æð kom fram		
	45 mg	30 mg	15 mg
Náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun á 45 mg (N = 86)	19	6	0
Náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun á 30 mg (N = 45)	1	13	5

Miðgildi tíma fram að fyrstu slagæðastíflu í hjartaæðum var 351 dagur, fram að fyrstu slagæðastíflu í heilaæðum 611 dagar og fram að fyrstu slagæðastíflu í útlimaæðum 605 dagar. Eftir að búið var að aðlaga fyrir útsetningu var tíðni fyrstu slagæðastíflu hæst á fyrstu tveimur árum eftirfylgni og minnkaði með minnkandi dagsskammti (eftir að búið var að mæla með skammtaminnkun). Einnig geta aðrir þættir en skammtastærðir haft áhrif á hættu á slagæðastíflu.

Verkun

Úr PACE fasa 2 rannsókninni liggja fyrir niðurstöður varðandi varðveislu svörunar (meiriháttar frumuerfðafræðilegrar svörunar og meiriháttar sameindasvörunar) hjá öllum sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem gengust undir skammtalækkun af einhverjum orsökum. Tafla 17 sýnir þessar upplýsingar um sjúklinga sem náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun og meiriháttar sameindasvörun við notkun á 45 mg. Svipaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga sem náðu framangreindum árangri við notkun á 30 mg.

Meirihluti sjúklinga sem gengust undir skammtalækkun varðveittu svörunina (meiriháttar frumuerfðafræðilega svörun og meiriháttar sameindasvörun) allan eftirfylgnitímann sem upplýsingar liggja fyrir um á þessari stundu. Á grundvelli einstaklingsbundins mats á ávinningi/áhættu var skammturinn ekkert lækkaður hjá hluta sjúklinga.

Tafla 17 Svörun viðhaldið hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa, sem náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun eða meiriháttar sameindasvörun á 45 mg skammti (upplýsingar sem náð var í þann 6. febrúar 2017)

	Meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun náð á 45 mg (N = 86)		Meiriháttar sameindasvörun náð á 45 mg (N = 63)	
	Fjöldi sjúklinga	Meiriháttar frumuerfðafræðilega svörun viðhaldið	Fjöldi sjúklinga	Meiriháttar sameindasvörun viðhaldið
Engin skammtaminnkun	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Skammtaminnkun aðeins niður í 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 mánaða skammtaminnkun í 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 mánaða skammtaminnkun í 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 mánaða skammtaminnkun í 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18 mánaða skammtaminnkun í 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 mánaða skammtaminnkun í 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 mánaða skammtaminnkun í 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Hvers kyns skammtaminnkun í 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 mánaða skammtaminnkun í 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 mánaða skammtaminnkun í 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12 mánaða skammtaminnkun í 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18 mánaða skammtaminnkun í 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ 24 mánaða skammtaminnkun í 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 mánaða skammtaminnkun í 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

Virgni Iclusig gegn hvítblæði var einnig metin í I. stigs rannsókn með hækkandi skömmtum þar sem þátttakendur voru 65 sjúklingar með CML og Ph+ ALL; rannsókninni er lokið. Af 43 sjúklingum með CML í stöðugum fasa náði 31 sjúklingur meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun þegar miðgildi eftirfylgnitíma var 55,5 mánuðir (dreifisvið: 1,7 til 91,4 mánuðir). Þegar skýrslu var skilað var meiriháttar frumuefnafræðileg svörun fyrir hendi hjá 25 sjúklingum með CML í stöðugum fasa (miðgildi tímalengdar svörunarinnar hafði ekki verið náð).

OPTIC opin slembiröðuð fasa 2 rannsókn

Öryggi og verkun Iclusig var metið í OPTIC fasa 2 rannsókninni, skammtarannsókn (dose-optimization trial). Gjaldgengir sjúklingar voru með CML í stöðugum fasa með sjúkdóm sem talinn var vera ónæmur fyrir fyrri meðferð með að minnsta kosti 2 kínasahemlum eða sem eru með T315I stökkbreytinguna. Ónæmi hjá CML í stöðugum fasa meðan fyrri kínasahemill var notaður var skilgreint sem skortur á að ná fram annaðhvort fullkominni blóðsvörun (eftir að hámarki 3 mánuði), minniháttar frumuerfðafræðilegri svörun (eftir að hámarki 6 mánuði) eða meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun (eftir að hámarki 12 mánuði) eða ef fram kom stökkbreyting á nýju BCR-ABL1 kínasahneppi eða nýmyndun klóna. Sjúklingar þurftu að hafa > 1% BCR-ABL1^{IS} (með

rauntíma polýmerasakeðjuverkun) við innskráningu í rannsókn. Sjúklingar fengu einn af þremur upphafsskammtum: 45 mg til inntöku einu sinni á sólarhring, 30 mg til inntöku einu sinni á sólarhring eða 15 mg til inntöku einu sinni á sólarhring. Sjúklingar sem fengu 45 mg eða 30 mg upphafsskammt fengu skylduskammtaminnkun í 15 mg einu sinni á sólarhring þegar þeir náðu $\leq 1\%$ BCR-ABL^{1S}. Aðalendapunktur verkunar var sameindasvörun sem byggðist á því að ná $\leq 1\%$ BCR-ABL^{1S} við 12 mánuði. Allir sjúklingar náðu 12 mánaða tímapunkti (aðalendapunkti) fyrir lokadagsetningu fyrir aðalgreiningargögn. Miðgildi tímalengdar eftirfylgni fyrir 45 mg hópinn (N = 94) var 77,9 mánuðir (95% CI: 72,4; 84,0). Eingöngu niðurstöðum verkunar fyrir ráðlagðan upphafsskammt 45 mg er lýst hér að neðan. Alls fengu 282 sjúklingar Iclusig: 94 fengu 45 mg upphafsskammt, 94 fengu 30 mg upphafsskammt og 94 fengu 15 mg upphafsskammt. Lýðfræðilegum sérkennum þátttakenda við upphaf rannsóknar er lýst í töflu 18 fyrir sjúklinga sem fengu 45 mg upphafsskammt.

Tafla 18 Lýðfræðilegar upplýsingar og sérkenni sjúkdómsins fyrir OPTIC rannsókn

<u>Sérkenni sjúklinga við innskráningu</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Aldur	
Miðgildi, ár (dreifisvið)	46 (19 til 81)
Kyn, n (%)	
Karlkyn	50 (53%)
Kynþáttur, n (%)	
Hvítur kynstofn	73 (78%)
Af asískum uppruna	16 (17%)
Aðrir/óþekkt	4 (4%)
Svartur kynstofn	1 (1%)
Færnismat skv. ECOG skala, n (%)	
ECOG 0 eða 1	93 (99%)
Sjúkdómssaga	
Miðgildi tíma frá greiningu fram að fyrsta skammti, ár (dreifisvið)	5,5 (1 til 21)
Fjöldi með ónæmi fyrir fyrri kinasahemli, n (%)	92 (98%)
Ein eða fleiri BCR-ABL stökkbreyting á kinasahneppi var fyrir hendi, n (%)	41 (44%)
Fjöldi fyrri kinasahemla, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
T315I stökkbreyting við upphaf rannsóknar	25 (27%)
Fjölkvillar	
Háþrýstingur	29 (31%)
Sykursýki	5 (5%)
Kólesterólhækkun	3 (3%)
Saga um blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta	3 (3%)

Niðurstöður um verkun eru teknar saman í töflu 19.

Aðalendapunkti var náð hjá sjúklingum sem fengu 45 mg upphafsskammt.

Í heildina voru 44% sjúklinga með eina eða fleiri BCR-ABL stökkbreytingu á kinasahneppi við upphaf rannsóknarinnar, en sú algengasta var T315I (27%). Undirhópagreining byggð á T315I stökkbreytingarstöðu við upphaf rannsóknarinnar sýndi svipað $\leq 1\%$ BCR-ABL^{1S} hlutfall eftir 2 mánuði hjá sjúklingum með og án T315I (sjá töflu 19 hér að neðan). Engar stökkbreytingar greindust við innskráningu í rannsóknina hjá 54% sjúklinganna sem fengu 45 mg upphafsskammt.

Við 6,5 ára miðgildi eftirfylgni meðal sjúklinga með CML í stöðugum fasa var hlutfall sjúklinga sem upplifðu umbreytingu á sjúkdómi sínum 11,7% fyrir CML í hröðunarfasa og 3,2% fyrir CML í bráðafasa.

Tafla 19 Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem fengu Iclusig með upphafsskammt 45 mg í OPTIC fasa 2 rannsókninni

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93) ^(a)
Sameindasvörun eftir 12 mánuði^(b)	
Heildar $\leq 1\%$ BCR-ABL1 ^{IS} hlutfall % (n/N) (98,3% CI) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Sjúklingar með T315I stökkbreytingu % (n/N) (95% CI)	44% (25/11) (24%, 65%)
Sjúklingar án T315I stökkbreytingar % (n/N) (95% CI)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Frumuerfðafræðileg svörun við 12 mánuði	
Meiriháttar svörun (MCyR) ^(e) % (n/N) (95% CI)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
Sjúklingar með T315I stökkbreytingu % (n/N) (95% CI)	52% (13/25) (31%, 72%)
Sjúklingar án T315I stökkbreytingar % (n/N) (95% CI)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) ITT-þýði (N = 93) skilgreint sem sjúklingar sem voru með b2a2/b3a2 BCR ABL1 umrita.

^(b) Aðalendapunktur var $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS} hlutfall við 12 mánuði. Skilgreint sem $\leq 1\%$ hlutfall af BCR ABL á mótí ABL umritum á alþjóðlega skalanum (International Scale, IS) (þ.e. $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}; sjúklingar verða að vera með b2a2/b3a2 (p210) umrit) í almennu blóðrásinni mælt með rauntíma polýmerasakeðjuverkun (qRT PCR).

^(c) 98,3% CI er reiknað með því að nota tvíliða nákvæmni (binomial exact) (Clopper-Pearson) aðferðina.

^(d) Af 93 sjúklingum voru tveir sjúklingar ekki með mat á stökkbreytingu við upphaf rannsóknar og voru útilokaðir frá svörun með stökkbreytingargreiningu.

^(e) Aukaendapunktur var meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun við 12 mánuði, sem felur í sér bæði fullkomna svörun (engar greinanlegar Ph⁺ frumur) og hlutasvörun (1% til 35% Ph⁺ frumur í að minnsta kosti 20 metafösom) af því tagi.

^(f) Greining er byggð á ITT frumuerfðafræðilegu þýði (N = 91) sem er skilgreint sem sjúklingar sem voru með frumuerfðafræðilegt mat við upphaf rannsóknar með að minnsta kosti 20 metafasa metna. Einn sjúklingur sem hafði fullkomna frumuerfðafræðilega svörun við upphaf rannsóknar var útilokaður frá greiningunni.

^(g) Af 91 sjúklingi var einn sjúklingur ekki með mat á stökkbreytingu við upphaf rannsóknar og var útilokaður frá svörun með stökkbreytingargreiningu.

Aukaendapunktur verkunar voru meðal annars fullkomin frumuerfðafræðileg svörun (CCyR) við 12 mánuði, meiriháttar sameindasvörun (MMR) við 12 og 24 mánuði, fullkomin blóðsvörun við 3 mánuði, tími fram að svörun, tímalengd svörunar, viðhald svörunar, lifun án versnunar (PFS) og heildarlifun (OS). Viðbótarmat innihélt hlutfall sameindasvörunar við hverja heimsókn sjúklings með 3ja mánaða millibili í 36 mánuði miðað við að náðst hafi $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}.

- Við 12 mánuði náðu 34% (32/93) fullkominni frumuerfðafræðilegri svörun og 17% (16/93) sjúklinga náðu meiriháttar sameindasvörun. Við 24 mánuði náðu 34% (18/75) sjúklinga meiriháttar sameindasvörun. Miðgildi tímalengdar meiriháttar sameindasvörunar hafði enn ekki náðst.
- Miðgildi tímalengdar pónatínib meðferðar var 31 mánuður.
- Af 45 sjúklingum sem fengu skammtaminnkun úr 45 mg í 15 mg eftir að hafa náð $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}, höfðu 25 sjúklingar (55,6%) viðhaldið svörun sinni við minnkaðan skammt í að

minnsta kosti eitt ár. Af þessum 25 sjúklingum viðhéldu 16 sjúklingar (64%) svöruninni við 15 mg lengur en í 60 mánuði. Miðgildi tímalengdar svörunar (MR2) náðist ekki. Líkur á að viðhalda MR2 við 60 mánuði var 68,8% (95% CI 53,9; 79,8).

- Sameindasvörunarhlutfall ($\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}) eftir 60 mánuði var 64,0% (95% CI 42,5; 82,0) hjá sjúklingum með T315I-stökkbreytingu og 59,1% (95% CI 46,3; 71,0) hjá sjúklingum sem ekki voru með T315I-stökkbreytingu.
- Sameindasvörunarhlutfall ($\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}) við 12 mánuði var lægra meðal sjúklinga sem höfðu fengið ≤ 2 fyrri TKI-meðferðir (40%) samanborið við sjúklinga sem höfðu fengið ≥ 3 fyrri TKI-meðferðir (48%).

Sjúklingar með nýgreint Ph+ ALL

PhALLCON rannsókn

Verkun Iclusig í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum með minnkuðum styrkleika sem fylgt var eftir með áframhaldandi einlyfja meðferð með Iclusig var metin í PhALLCON, sem var slembiröðuð, fjölsetra, opin rannsókn með virkum samanburði.

Gjaldgengir sjúklingar voru með nýgreint Ph+ ALL. Slembiröðun var lagskipt eftir aldri við innleiðslumeðferð (18 til <45 ára; ≥ 45 til <60 ára; og ≥ 60 ára). Sjúklingum var slembiraðað (2:1) til að fá annaðhvort Iclusig 30 mg til inntöku einu sinni á sólarhring eða ímatíníb 600 mg til inntöku einu sinni á sólarhring ásamt 20 lotum af krabbameinslyfjameðferð, fylgt eftir með einlyfja Iclusig- eða ímatíníbmeðferð. Skammtur Iclusig var lækkaður í 15 mg einu sinni á sólarhring eftir að innleiðslufasa lauk og fullri MRD-neikvæðri svörun var náð. Ef sjúklingur missti MRD-neikvæða svörun á einhverjum tímapunkti eftir að skammtur sem byggðist á svörun var minnkaður í 15 mg var leyfilegt að auka skammt aftur í 30 mg einu sinni á sólarhring. Aðeins sjúklingar sem náðu fullu sjúkdómshléi eða ófullkomnu fullu sjúkdómshléi (CRi, incomplete complete remission) með MRD-neikvæðri svörun við lok innleiðslu gátu haldið áfram rannsóknarmeðferð samkvæmt ákvörðun rannsakanda.

Fasar og skammtaáætlanir rannsókna

- Innleiðslufasi: Sjúklingar fengu þrjár 28 daga lotur af upphafsskammti Iclusig sem var 30 mg til inntöku einu sinni á sólarhring eða upphafsskammti ímatíníbs sem var 600 mg til inntöku einu sinni á sólarhring; gefið frá degi 1 til dags 28 í lotum 1 til 3 í meðferðaráætluninni í samsettri meðferð með:
 - Vincristíni: 1,4 mg/m² í bláæð á dögum 1 og 14; að hámarki 2 mg, og
 - Dexametasóni: Sjúklingar <60 ára fengu 40 mg til inntöku á dögum 1 til 4 og á dögum 11 til 14. Sjúklingar ≥ 60 ára: 20 mg til inntöku á dögum 1 til 4 og á dögum 11 til 14.
- Styrkingarfasi (skipt á milli metótrexats og cýtarabíns): Sjúklingar fengu sex 28 daga lotur af Iclusig, þar sem byrjað var með þeim skammti sem notaður var í lok innleiðslufasans; aðlöguðum skammti sem byggður var á niðurstöðum fullrar MRD-neikvæðrar svörunar, eða ímatíníbi þar sem byrjað var með þeim skammti sem notaður var í lok innleiðslufasans; gefið frá degi 1 til dags 28 í lotum 4 til 9 í meðferðaráætluninni í samsettri meðferð með:
 - Metótrexati: Sjúklingar <60 ára fengu 1.000 mg/m² á degi 1, gefið með 24 klst. innrennsli í bláæð. Sjúklingar ≥ 60 ára fengu 250 mg/m² á degi 1, gefið með 24 klst. innrennsli í bláæð. Björgunarmeðferð: fólínsýra. Rannsóknarlotur 4, 6 og 8.
 - Cýtarabín: Sjúklingar <60 ára fengu 1.000 mg/m² með 12 klukkustunda millibili á dögum 1, 3 og 5, gefið með 2 klst. innrennsli í bláæð. Sjúklingar ≥ 60 ára fengu 250 mg/m² með 12 klukkustunda millibili á dögum 1, 3 og 5, gefið með 2 klst. innrennsli í bláæð. Rannsóknarlotur 5, 7 og 9.
- Viðhaldsfasi: Sjúklingar fengu ellefu 28 daga lotur af Iclusig, þar sem byrjað var með þeim skammti sem notaður var í lok styrkingarfasans; aðlöguðum skammti sem byggður var á niðurstöðum fullrar MRD-neikvæðrar svörunar, eða ímatíníbi þar sem byrjað var með þeim skammti sem notaður var í lok styrkingarfasans; gefið frá degi 1 til dags 28 í lotum 10 til 20 í meðferðaráætluninni í samsettri meðferð með:
 - Vincristíni: 1,4 mg/m² með inndælingu í bláæð í 1 mínútu á degi 1 í hverri lotu viðhaldsfasa, 1 inndæling/mánuði; að hámarki 2 mg, og

- o Prednisóni: Sjúklingar <60 ára: 200 mg/sólarhring, til inntöku, á dögum 1 til 5. Sjúklingar ≥60 til 69 ára: 100 mg/sólarhring, til inntöku, á dögum 1 til 5. Sjúklingar ≥70 ára: 50 mg/sólarhring, til inntöku, á dögum 1 til 5.

Eftir 20 meðferðarlotur með Iclusig eða ímatíníbi í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum héldu sjúklingar áfram að fá Iclusig (21%) eða ímatíníb (9%) sem einlyfja meðferð þar til bakslag varð eftir fullt sjúkdómshlé (CR), sjúkdómur versnaði (PD), eða þar til sjúklingur gekkst undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, breytt var yfir í aðra meðferð eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Lýðfræðileg einkenni þátttakenda við upphaf rannsóknarinnar koma fram í töflu 20.

Tafla 20 Lýðfræðileg einkenni og sjúkdómseinkenni í PhALLCON

Einkenni sjúklings við skráningu	Iclusig 30 mg → 15 mg með krabbameins- lyfjameðferð (N = 164)	Imatinib 600 mg með krabbameins- lyfjameðferð (N = 81)
Aldur (ár)		
Miðgildi, ár (bil)	54 (19 til 82)	52 (19 til 75)
Aldurshópur^(a), n (%)		
18 til <45 ára	58 (35%)	29 (36%)
45 til <60 ára	45 (27%)	22 (27%)
≥60 ára	61 (37%)	30 (37%)
Kyn, n (%)		
Kvenkyns	90 (55%)	43 (53%)
Kynþáttur, n (%)		
Hvítur	104 (63%)	62 (77%)
Ekki tilgreint	28 (17%)	2 (3%)
Asískur	20 (12%)	11 (14%)
Svartur eða Bandaríkjamaður af afrískum uppruna	9 (5%)	4 (5%)
ECOG-færniastaða, n (%)		
0	72 (44%)	33 (41%)
1	85 (52%)	43 (53%)
2	7 (4%)	5 (6%)
Sjúkdómssaga		
BCR-ABL1 ríkjandi afbrigði p190 eða p210 til staðar, n (%)	154 (94%)	78 (96%)
Enginn sjúkdómur utan beinmergs, n (%)	154 (94%)	78 (96%)
Miðgildi, fjöldi hvítra blóðkorna ^(b) (bil)	4,37 (0,4 til 197)	3,21 (0,2 til 81)
Miðgildi, hvítblæðiskímfrumur í beinmerg (%)	80%	75%
Samhliða sjúkdómar, n (%)		
Hábrýstingur	58 (35%)	30 (37%)
Sykursýki	39 (24%)	24 (30%)
Blóðfíturöskun	29 (18%)	23 (28%)

^(a) Slembiröðun var lagskipt eftir aldri (18 til <45 ára; ≥45 til <60 ára; og ≥60 ára)

^(b) Fjöldi hvítra blóðkorna byggt á 10⁹/l

Helsti mælikvarðinn á verkun var full MRD-neikvæð svörun í lok innleiðslunnar. MRD-neikvæð svörun var skilgreind sem ≤0,01% BCR-ABL1 samkvæmt mati prófana sem gerðar voru á miðlægri rannsóknarstofu. Full svörun (CR status) var skilgreind sem <5% kímfrumur í beinmerg og enginn sjúkdómur utan beinmergs með blóðfræðilegri framför í að minnsta kosti 4 vikur samkvæmt mati rannsakanda.

Sjúklingahópur til greiningar á fullri MRD-neikvæðri svörun og sameindasvörun samanstóð af 232 slembiröðuðum sjúklingum með BCR-ABL1 ríkjandi p190- eða p210-afbrigði í upphafi, metið með prófun á miðlægri rannsóknarstofu (154 sjúklingar í Iclusig-hópnum og 78 í ímatíníb-hópnum).

Helstu aukamælikvarðar verkunar varðandi lifun án aukaverkana (EFS, event-free survival) voru skilgreindir sem tími frá slembiröðun fram að fyrsta tilviki einhvers af eftirfarandi: fullri svörun var

ekki náð við lok innleiðslu, bakslag kom fram eftir að fullri svörun hafði verið náð, eða dauðsfall af hvaða orsök sem var. Sjúklingahópur til greiningar á lifun án aukaverkana (EFS) samanstóð af 245 slembiröðuðum sjúklingum í meðferðarþýðinu, þar af voru 164 slembiraðaðir sjúklingar í Iclusig-hópnum (þar á meðal 1 sjúklingur sem lést vegna COVID áður en hann fékk fyrsta skammtinn) og 81 slembiraðaður sjúklingur í ímatíníð-hópnum, nema annað sé tekið fram.

Heildartíðni blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu var 34% (56/164) í Iclusig-hópnum samanborið við 48% (39/81) í ímatíníð-hópnum.

Miðgildi tímalengdar eftirfylgni hvað varðar heildarlifun var 20,43 mánuðir (95% CI: 18,39; 23,93) hjá Iclusig-hópnum og 18,14 mánuðir (95% CI: 13,86; 24,25) hjá ímatíníð-hópnum.

Rannsóknin sýndi tölfræðilega marktækt hærra hlutfall fullrar MRD-neikvæðrar svörunar við lok innleiðslumeðferðar hjá sjúklingum sem var slembiraðað í Iclusig-hópinn samanborið við ímatíníð-hópinn.

Við lok gagnasöfnunar voru niðurstöður fyrir aukamælikvarðann lifun án aukaverkana ekki fullmótaðar, þar sem 33,5% nauðsynlegra tilvika voru til lokagreiningar (34/164 tilvik í Iclusig-hópnum og 24/81 tilvik í ímatíníð-hópnum).

Niðurstöður varðandi verkun eru teknar saman í töflu 21.

Tafla 21 Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með Ph+ ALL í PhALLCON^(a)

	Iclusig 30 mg → 15 mg með krabbameins- lyfjameðferð (N = 154)	Imatinib 600 mg með krabbameinslyfjameðferð (N = 78)
Full MRD-neikvæð svörun^(b) við lok innleiðslu		
Náð við lok innleiðslu % (n/N)	34,4% (53/154)	16,7% (13/78)
Áhættumunur (95% CI) ^(c)	0,18 (0,06; 0,29)	
p-gildi ^(d)	0,0021	
Hlutfallsleg áhætta (95% CI) ^(e)	2,06 (1,19; 3,56)	

MRD: lágmarks sjúkdómsleifar; CR: full svörun; MR: sameindasvörun; BCR-ABL1: „breakpoint cluster region-Abelson“.

^(a) Byggt á 232 slembiröðuðum sjúklingum með BCR-ABL1 ríkjandi p190- eða p210-afbrigði, metið með prófun á miðlægri rannsóknarstofu í upphafi.

^(b) Hlutfall fullrar MRD-neikvæðrar svörunar er skilgreint sem hlutfall sjúklinga sem náðu MRD-neikvæðri svörun ($\leq 0,01\%$ BCR-ABL1/ABL1 eða ógreinanleg BCR-ABL1-umritun í cDNA með ≥ 10.000 ABL1-umritunum og uppfylltu viðmið um fulla svörun).

^(c) Mismunur og 95% CI: leiðrétt áhætta fyrir ICLUSIG – leiðrétt áhætta fyrir ímatíníð og 95% CI þessara gilda.

^(d) p-gildi er byggt á Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) kí-kvaðrat prófi, með lagskiptingu samkvæmt slembiröðunarlögum (aldur): 18 til <45 ára, ≥ 45 til <60 ára, og ≥ 60 ára

^(e) Leiðrétt hlutfallsleg áhætta og 95% CI byggt á CMH aðferð eins og skilgreint er í neðanmálsgrein [d].

Börn

CML í stöðugum fasa

Þol, öryggi, lyfjahvörf, lyfhrif og verkun pónatíníbs til inntöku hafa verið metin í opinni fasa 1/2 rannsókn með stökum armi með 61 barni (≥ 1 til < 18 ára) með endurtekið eða þrálátt hvítblæði, eitilæxli eða föst æxli, með útvíkuðu þýði fyrir CML í stöðugum fasa.

Alls fengu 10 sjúklingar á aldrinum 6 til < 18 ára með CML í stöðugum fasa sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki a.m.k. eina fyrri meðferð með týrósínkínasahemli sem beindist að BCR-ABL eða höfðu T315I-stökkbreytingu á kínasahneppi meðferð með pónatíníbi.

Hjá þátttakendum með CML í stöðugum fasa var miðgildi útsetningar fyrir pónatíníbi 533 dagar (bil: 72; 1.100) og miðgildi meðaldagsskammts var 40,59 mg.

Aðalendapunktur verkunar hjá þátttakendum með CML í stöðugum fasa var meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun eftir 12 mánuði, metið samkvæmt hefðbundnum frumuerfðafræðilegum aðferðum eða FISH. Aukaendapunktur voru fullkomin blóðfræðileg svörun (CHR) eftir 6 mánuði, fullkomin frumuerfðafræðileg svörun (CCyR) eftir 12 mánuði, meiriháttar sameindasvörun (MMR) eftir 12 mánuði, tími fram að svörun (TTR), timalengd svörunar (DoR), lifun án versnunar (PFS) og heildarlifun (OS).

Allir þátttakendur (100%) með CML í stöðugum fasa höfðu áður fengið meðferð með týrósínínasahemli sem beindist að BCR-ABL.

Hjá þessum þátttakendum var hlutfall meiriháttar frumuerfðafræðilegrar svörunar eftir 12 mánuði 90,0%. Fullkomin blóðfræðileg svörun (CHR) eftir 6 mánuði var 90%. Miðgildi tíma fram að frumuerfðafræðilegri svörun var 1 mánuður og fram að sameindasvörun 2,83 mánuðir. Klínísk verkun og öryggi pónatíníbs hjá börnum með CML í stöðugum fasa var í samræmi við það sem sést hefur hjá fullorðnum með CML í stöðugum fasa.

Ph+ ALL

Í opinni fasa 1/2 fjölsetra rannsókn með stökum armi (rannsókn 1501) hjá 11 börnum á aldrinum 9–17 með Ph+ ALL, Ph+ MPAL eða ára var lagt mat á öryggi, þol, lyfjahvörf og verkun pónatíníbs þegar það var gefið samhliða fjöllyfja krabbameinslyfjameðferð til meðferðar á Ph+ ALL hjá börnum með Ph+ ALL, Ph+ MPAL eða Ph-líkan ALL-sjúkdóm sem hafði tekið sig upp að nýju eða þar sem sjúklingur var ónæmur fyrir eða þoldi ekki a.m.k. eina fyrri meðferð með týrósínínasahemli sem beindist að BCR-ABL eða með Ph+ ALL sjúkdóm með T315I-stökkbreytingu.

Rannsóknin hjá börnum með R/R Ph+ ALL sem fengu pónatíníb í samsettri meðferð með öflugri 4-lyfja innleiðingaráætlun með krabbameinslyfjum (PEG-asparagínasa, dánórúbisíni, dexametasóni og vinkristíni) sýndi að pónatíníb einu sinni á sólarhring ásamt öflugri 4-lyfja meðferðaráætlun með krabbameinslyfjum þolist ekki hjá þessum sjúklingum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hámarksþéttni pónatíníbs kemur fram u.þ.b. 4 klst. eftir að lyfið er gefið til inntöku. Innan þess skammtabils sem skiptir máli í klínísku tilliti og metið var hjá sjúklingum (15 mg til 60 mg) reyndist pónatíníb valda skammtaháðri hækkun bæði á C_{max} og AUC. Þegar jafnvægi er náð við notkun 45 mg af pónatíníbi á sólarhring voru rúmfræðileg útsetningarmedaltöl (frávikshlutföll, CV%) C_{max} 77 ng/ml (50%) og AUC_(0-∞) 1296 ng•klst./ml (48%). Eftir hvort sem er fituríka eða fitusnauða máltíð reyndist útsetning fyrir pónatíníbi (C_{max} og AUC) ekkert öðru vísi en á fastandi maga. Gefa má Iclusig með eða án matar. Samtímis notkun Iclusig og öflugs hemils magasýruseytingar olli smávægilegri lækkun á C_{max} pónatíníbs án þess að minnka AUC_{0-∞}.

Dreifing

Pónatíníb binst í miklum mæli (> 99%) við plasmaprótein *in vitro*. Blóð-/plasmahlutfall pónatíníbs er 0,96. Ekki er um fráhrindingu pónatíníbs að ræða við samtímis notkun íbúprófens, nifedipíns, própranolóls, salísýlsýru eða warfaríns. Þegar notaðir eru 45 mg dagskammtar er rúmfræðilegt meðaltal (CV%) sýnilegs dreifingarrúmmáls í jafnvægi 1101 lítri (94%) sem bendir til þess að pónatíníb dreifist í miklum mæli utan æða í líkamanum. Rannsóknir *in vitro* bentu til þess að pónatíníb sé annaðhvort ekki hvarfefni eða veikt hvarfefni bæði fyrir P-glýkóprótein og BCRP (brjóstakrabbameinsónæmisprótein). Pónatíníb er ekki hvarfefni fyrir lífrænu anjónaflutningsfjölpeptíðin OATP1B1 og OATP1B3 og lífræna katjónaflutningspróteinið OCT-1 úr mönnum.

Umbrot

Pónatíníb umbrotnar í óvirka karboxýlsýru fyrir tilstilli esterasa og/eða amídasa og umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4 í N-desmetýl umbrotsefni sem er fjórfalt óvirkara en pónatíníb. Af mæligildum pónatíníbs í blóðrásinni má rekja 58% til karboxýlsýru og 2% til N-desmetýl umbrotsefnisins.

Við meðferðarþéttni í sermi blokkaði pónatíníð ekki OATP1B1 eða OATP1B3, OCT1 eða OCT2, lífrænu anjónaflutningspróteinin OAT1 eða OAT3 eða útflutningspumpu gallsalts (BSEP) *in vitro*. Því er ólíklegt að klínískra lyfjamilliverkana verði vart vegna pónatíníðmiðlaðrar blokkunar gegn hvarfefnum þessara flutningspróteina. Rannsóknir *in vitro* benda til þess að klínískar lyfjamilliverkanir af völdum pónatíníðmiðlaðrar blokkunar gegn umbrotum hvarfefna fyrir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A eða CYP2D6 séu ólíklegar.

Rannsókn *in vitro* í lifrarfrumum úr mönnum benti til þess að klínískar lyfjamilliverkanir af völdum pónatíníðmiðlaðrar örvunar á umbrotum hvarfefna fyrir CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A séu jafnframt ólíklegar.

Brotthvarf

Eftir stakan og margendurtekna 45 mg skammta af Iclusig var lokahelmingunartími brotthvarfs pónatíníðs 22 klst. og jafnvægi næst venjulega innan 1 viku af samfelldri skammtagjöf. Þegar skammtur er gefinn einu sinni á sólarhring hækkar plasmaútsetning fyrir pónatíníðinu u.þ.b. 1,5-falt milli fyrsta skammtsins og stöðugs ástands. Þó að útsetning fyrir pónatíníðinu í plasma hafi aukist upp í jafnvægisástand með samfelldri skammtagjöf segir þýðisgreining á lyfjahvörfum fyrir um takmarkaða aukningu á sýnilegri úthreinsun innan fyrstu tveggja viknanna af samfelldri inntöku lyfsins, en það er þó ekki talið skipta máli í klínísku tilliti. Brotthvarf pónatíníðs fer aðallega fram með saur. Eftir að tekinn er inn stakur skammtur af [¹⁴C]-merktu pónatíníðinu endurheimtast u.þ.b. 87% af geislavirka skammtinum í saur og u.þ.b. 5% í þvagi. Af skammtinum sem gefinn var skiluðu 24% sér sem óbreytt pónatíníð í saur og < 1% í þvagi en afgangurinn af skammtinum skilaði sér í formi umbrotsefna.

Skert nýrnastarfsemi

Iclusig hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þó að útskilnaður í nýrum sé ekki ein af helstu útskilnaðarleiðunum fyrir pónatíníð hefur ekki verið skorið úr um hvort miðlungsalvarlega eða alvarlega skert nýrnastarfsemi geti haft áhrif á brotthvarf í lifur (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarástarfsemi

Sjúklingum með vægt, miðlungs eða alvarlega skerta lifrarástarfsemi og heilbrigðum sjálfboðaliðum með eðlilega lifrarástarfsemi var gefinn stakur skammtur með 30 mg af pónatíníðinu. C_{max} pónatíníðs var sambærilegt hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarástarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrarástarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungs og alvarlega skerta lifrarástarfsemi voru C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ pónatíníðs lægri og helmingunartími útskilnaðar pónatíníðs úr plasma lengri hjá sjúklingum með vægt, miðlungs eða alvarlega skerta lifrarástarfsemi en hjá sjálfboðaliðum með eðlilega lifrarástarfsemi, þó munurinn hafi ekki verið klínískt marktækur.

Niðurstöður *in vitro* rannsókna sýndu ekki fram á neinn mun á bindingu við plasmaprótein í plasmásýnum heilbrigðra einstaklinga miðað við einstaklinga með skerta lifrarástarfsemi (vægt, miðlungs eða alvarlega skerta). Í samanburði við heilbrigða sjálfboðaliða með eðlilega lifrarástarfsemi kom enginn stórvægilegur munur á PK pónatíníðs hjá sjúklingum með mismikla skerðingu á lifrarástarfsemi. Ekki er þörf á að minnka upphafsskammt Iclusig hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar Iclusig er gefið sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi.

Iclusig hefur ekki verið rannsakað í yfir 30 mg skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi (Childs-Pugh flokkur A, B og C).

Innrænir þættir sem hafa áhrif á lyfjahvörf pónatíníðs

Engar rannsóknir hafa verið gerðar gagnert til að meta áhrif kyns, aldurs, kynþáttar og líkamsþyngdar á lyfjahvörf pónatíníðs. Samþætt þýðisgreining á lyfjahvörfum sem gerð var fyrir pónatíníð bendir til þess að aldur geti haft forspárgildi varðandi breytileika á sýnilegri úthreinsun pónatíníðs eftir inntöku (CL/F). Kyn, kynþáttur og líkamsþyngd reyndust ekki hafa forspárgildi varðandi útskýringar á breytileika milli einstaklinga á lyfjahvörfum pónatíníðs.

Börn

Eftir gjöf pónatíníbs hjá 61 barni þar sem skammtar voru gefnir með hliðsjón af líkamsþyngd einu sinni á sólarhring var útsetning fyrir pónatíníbi við jafnvægi sambærileg og hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 45 mg einu sinni á sólarhring. Lyfjahvarfafræðileg útsetning pónatíníbs eftir endurtekna skammta virtist vera sambærileg hjá börnum 6 ára til < 12 ára og hjá ≥ 12 ára til < 18 ára.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Iclusig hefur verið metið í rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni, eiturverkunum á æxlun, ljóseiturverkunum og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Pónatíníb reyndist ekki valda eiturverkunum á erfðafni þegar það var metið í hefðbundnum kerfum *in vitro* og *in vivo*.

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við skömmtun sem er svipuð meðferðarskömmtun og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun voru sem hér segir.

Örmögnunar líffæra ónæmiskerfisins varð vart í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og cynomolgus öpum. Áhrifin reyndust geta gengið til baka eftir að meðferðinni var hætt.

Fram komu ofvaxtar-/vanvaxtarbreytingar á brjósksfrumum í vaxtarlínunum í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum.

Hjá rottum fundust bólgubreytingar sem höfðu í för með sér hækkuð mæligildi daufkýrninga, einkýrninga, eósínófila og fibrínógens í forhúðar- og snípkirtlum eftir langvarandi skömmtun.

Húðbreytinga í formi hrúðra, siggmeina eða hörundsroða varð vart í rannsóknum á eiturverkunum hjá cynomolgus öpum. Þurr, flagnandi húð sást í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum.

Í rannsókn á rottum varð vart við dreifðan glærubjúg með daufkýrningaíferð og ofvaxtarbreytingar í þekjuvef augasteins, sem benda til vægra ljóseitrunarviðbragða hjá dýrum sem fengu 5 og 10 mg/kg af pónatíníbi.

Hjá cynomolgus öpum varð vart við hjartaóhljóð í slagbili án nokkurra fylgibreytinga, hvorki sem sjást með berum augum né í smásjá, hjá einstökum dýrum sem fengu 5 og 45 mg/kg í rannsókninni á eiturverkunum eftir stakan skammt og við notkun á 1, 2,5 og 5 mg/kg í 4 vikna rannsókninni á eiturverkunum eftir endurtekna skammta. Ekki er vitað hvort þessi niðurstaða skiptir máli í klínísku tilliti.

Hjá cynomolgus öpum sást skjaldbrúsýrnun í skjaldkirtli, sem hafði í flestum tilvikum í för með sér lækun á T3-gildum og tilhneigingu til hækkunar á TSH-gildum í 4 vikna rannsókninni á eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Pónatíníbtengdar smásjárbreytingar á eggjastokkum (aukin eggbúslokun) og eistum (óveruleg kímfrumuhrörnun) hjá dýrum sem fengu 5 mg/kg af pónatíníbi sáust í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus öpum.

Pónatíníbi í 3, 10 og 30 mg/kg skömmtum framkallaði hækkanir á þvagnagni og saltaútskilnaði og olli minnkaðri magatæmingu í rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi hjá rottum.

Hjá rottum komu fram eiturverkanir á fósturvísi-fóstur í formi fósturmissis eftir hreiðrun, lækkaðar líkamsþyngdar fósturs og margs konar breytinga á mjúkvefjum og beinagrind þegar notaðir voru skammtar sem ollu eiturverkunum hjá móður. Jafnframt komu fram margs konar breytingar á

mjúkvefjum og beinagrind hjá fósturum þegar notaðir voru skammtar sem ekki ollu eiturvefnum hjá móður.

Í rannsókn á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum kom fram lækkun á frjósemisbreytum í kvenkyns rottum, í skömmtum sem jafngiltu klínískri útsetningu hjá mönnum. Fram komu vísbendingar um dauða fósturvísa fyrir og eftir hreiðrun og því kann pónatíníð að skerða frjósemi kvendýra. Engin áhrif komu fram á frjósemisbreytur í karlkyns rottum. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir frjósemi hjá mönnum er óþekkt.

Hjá rottuungum varð vart við dauðsföll sem tengdust áhrifum á ónæmiskerfið við meðferð með 3 mg/kg/dag og vart varð við skerta þyngdaraukningu við skammta sem námu 0,75, 1,5 og 3 mg/kg/dag á meðferðartímabilunum áður en ungarnir voru vandir af spena og fyrst eftir að þeir voru vandir af spena. Pónatíníð hafði ekki neikvæð áhrif á mikilvægar þroskabreytur í rannsókninni á eiturvefnum á rottunga.

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi eiginleikum í karlkyns og kvenkyns rottum sýndi gjöf pónatíníðs um munn á 0,05; 0,1 og 0,2 mg/kg/dag hjá karldýrum og 0,2 og 0,4 mg/kg/dag hjá kvendýrum ekki fram á neina æxlismyndun. Við skammt upp á 0,8 mg/kg/dag hjá kvendýrum reyndist útsetning í plasma almennt lægri eða jafngild útsetningu í mönnum í skömmtum á bilinu 15 mg til 45 mg á dag. Tölfræðilega marktæk fjölgun tilvika af flöguþekjukrabbameini í snípkirtli kom fram við þá skammtastærð. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir frjósemi hjá mönnum er óþekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat.

Örkristallaður sellulósi.

Natríumsterkjuglýkólat.

Vatnsfrí kísilkvoða.

Magnesíumsterat.

Töfluhúð

Talk.

Makrógól.

Pólý(vínýlalkóhól).

Títantvíoxíð (E171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.

Lyfjaglasíð inniheldur eitt innsiglað hylki með þurrkefni sem byggir á sameindasíun. Geymið hylkið í lyfjaglasinu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Iclusig 15 mg filmuhúðaðar töflur

Lyfjaglös úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með skrúfloki, sem innihalda annaðhvort 30, 60 eða 180 filmuhúðaðar töflur, ásamt einu plasthylki með þurrkefni sem byggir á sameindasíun.

Iclusig 30 mg filmuhúðaðar töflur

Lyfjaglös úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með skrúfloki, sem innihalda 30 filmuhúðaðar töflur, ásamt einu plasthylki með þurrkefni sem byggir á sameindasíun.

Iclusig 45 mg filmuhúðaðar töflur

Lyfjaglös úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með skrúfloki, sem innihalda annaðhvort 30 eða 90 filmuhúðaðar töflur, ásamt einu plasthylki með þurrkefni sem byggir á sameindasíun.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Iclusig 15 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1 júlí 2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. febrúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Iclusig 5 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg pónatíníð (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki með inniheldur 35 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki)

Ómerkt ógegnsætt hvítt hart hylki sem er u.þ.b. 6 mm í þvermál og u.þ.b. 17,6 mm að lengd.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iclusig er ætlað sem einlyfja meðferð hjá börnum 6 ára eða eldri með

- langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa (CP-CML) sem eru með ónæmi fyrir dasatíníði eða nílótíníði; sem þola ekki dasatíníð eða nílótíníð og ekki er viðeigandi í klínísku tilliti að fá síðari meðferð með ímatíníði; eða sem eru með T315I stökkbreytingu.

Sjá kafla 4.2 varðandi mat á ástandi hjarta- og æðakerfis áður en meðferð hefst og kafla 4.4 varðandi aðstæður þegar íhuga mætti annan meðferðarvalkost.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem hefur reynslu af sjúkdómsgreiningu og meðferð sjúklinga með hvítblæði á að sjá um að hefja meðferðina. Veita má stuðning við blóðhag, á borð við blóðflagnagjöf og blóðmyndandi vaxtarþætti, meðan á meðferð stendur, ef klínískt tilefni er til.

Áður en meðferð með pónatíníði hefst ber að meta ástand hjarta- og æðakerfisins hjá sjúklingnum, þ.m.t. með því að athuga sögu sjúklingsins og framkvæma læknisskoðun, og meðhöndla á virkan hátt áhættuþætti sem tengjast hjarta- og æðakerfinu. Halda skal áfram að fylgjast með ástandi hjarta- og æðakerfisins og veita sem allra besta lækninga- og stuðningsmeðferð gegn sjúkdómum sem hafa áhrif á áhættu fyrir hjarta- og æðakerfið svo lengi sem meðferð með pónatíníði varir.

Skammtar

Pónatíníð er gefið til inntöku einu sinni á sólarhring annaðhvort sem Iclusig filmuhúðaðar töflur eða sem Iclusig hörð hylki. Ráðlagður upphafsskammtur er einstaklingsbundinn fyrir hvert barn á grundvelli líkamsþyngdar (sjá töflu 1):

Tafla 1 Ráðlagður upphafsskammtur og lækkaður skammtur eftir að sameindasvörun hefur náðst hjá börnum með CML í stöðugum fasa

Líkamsþyngd	Ráðlagður upphafsskammtur í mg (einu sinni á sólarhring)	Ráðlagður lækkaður skammtur í mg (einu sinni á sólarhring)
> 45 kg	45 mg	15 mg
> 30 kg til 45 kg	30 mg	10 mg
15 kg til 30 kg	15 mg	5 mg

Meðferð skal haldið áfram svo lengi sem sjúklingur sýnir ekki merki um versnun sjúkdómsins eða óásættanlegar eiturverkanir.

Fylgjast ber með svörun hjá sjúklingum í samræmi við hefðbundnar klínískar leiðbeiningar.

Eins og hjá fullorðnum er hættu á stíflum í slagæðastíflum líklega skammtaháð. Íhuga skal að lækka skammt Iclusig eins og lýst er í töflu 1 hjá börnum með CML í stöðugum fasa sem hafa náð sameindasvörun, að teknu tilliti til eftirfarandi þátta við mat á hverjum sjúklingi fyrir sig: hættu á hjarta- og æðasjúkdómum, aukaverkanir af meðferð með pónatíníbi, tími fram að svörun og mæligildi BCR-ABL umrita (sjá kafla 4.4 og 5.1). Ef skammtur er lækkaður er mælt með að fylgjast náið með svörun. Hjá sjúklingum með tap á svörun er hægt að stighækka skammt Iclusig aftur að þeim dagskammti sem áður þoldist. Notkun Iclusig skal haldið áfram þar til svörun við stighækkandi skammti tapast eða þar til óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Samhliða notkun öflugra CYP3A-hemla

Með samhliða notkun öflugra CYP3A-hemla skal íhuga að minnka upphafsskammt Iclusig í samkvæmt töflu 2 hér að neðan fyrir börn (sjá kafla 4.4).

Tafla 2 Ráðlagður upphafsskammtur hjá börnum við samhliða notkun öflugra CYP3A-hemla

Líkamsþyngd	Ráðlagður upphafsskammtur í mg (einu sinni á sólarhring)
> 45 kg	30 mg
> 30 kg til 45 kg	20 mg
15 kg til 30 kg	10 mg

Meðferð eiturverkana

Íhuga ber að aðlaga skammt Iclusig eða gera hlé á skammtagjöf til að ráða bót á eiturverkunum, hvort sem þær tengjast blóðfrumum eða ekki. Ef fram koma alvarlegar aukaverkanir skal hætta meðferð.

Hjá sjúklingum, þar sem tekst að ráða bót á aukaverkunum eða draga úr alvarleika þeirra, má íhuga að hefja meðferð með Iclusig á ný og auka skammtinn smátt og smátt upp í þann dagskammt sem var notaður áður en aukaverkunin kom fram, ef það samræmist klínísku mati.

Mergbæling

Yfirlit yfir skammtabreytingar til að bregðast við dauðkyrningafæð og blóðflagnafæð sem tengjast ekki hvítblæðinu sjálfu er tekið saman í töflu 3 fyrir börn.

Tafla 3 Skammtabreytingar vegna mergbælingar hjá börnum

Upphafsskammtur pónatíníbs 45 einu sinni á sólarhring	ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$	Fyrsta tilvik: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með sama skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$.
		Endurkoma með 45 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 30 mg skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$.
		Endurkoma með 30 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 15 mg skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$.
Upphafsskammtur pónatíníbs 30 mg einu sinni á sólarhring	ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$	Fyrsta tilvik: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með sama skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$.
		Endurkoma með 30 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 20 mg skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$
		Endurkoma með 20 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 10 mg skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$
Upphafsskammtur pónatíníbs 15 mg einu sinni á sólarhring	ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$	Fyrsta tilvik: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með sama skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$.
		Endurkoma með 15 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 10 mg skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$
		Endurkoma með 10 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 5 mg skammti þegar ANC-fjöldinn hefur aftur náð $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur hafa náð $\geq 75 \times 10^9/l$

*ANC = Absolute Neutrophil Count, þ.e.a.s. heildarfjöldi daufkyrninga.

Stífla í slagæðum og bláæðasegarek

Rjúfa skal meðferð með Iclusig tafarlaust hjá sjúklingi ef grunur leikur á stíflu í slagæð eða bláæðasegareki. Mat á ávinningi-áhættu skal haft að leiðarljósi þegar ákveðið er hvort hefja eigi meðferð með Iclusig á ný (sjá kafla 4.4 og 4.8) eftir að stíflan hefur hjaðnað.

Háprýstingur getur stuðlað að hættu á stífluegamyndun í slagæðum. Rjúfa ber meðferð með Iclusig tímabundið ef ekki hefur tekist að hafa hemil á háprýstingi með lyfjum.

Brisbólga

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana á bris eru teknar saman í töflu 4 fyrir börn.

Tafla 4 Skammtabreytingar vegna brisbólgu og hækkunar á lípasa hjá börnum

Upphafsskammtur pónatíníbs 45 mg einu sinni á sólarhring	2. stigs brisbólga og/eða 2. stigs hækkun á lípasa ($>1,5 - 2,0 \times \text{IULN}$ eða $>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$, einkennalaus)	Halda skal áfram með sama skammt.
	Einkennalaus 3. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times$ IULN^*)	Þegar hækkunar verður vart við notkun með 45 mg: • Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 30 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun með 30 mg: • Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 15 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun á 15 mg: • Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.
	3. stigs brisbólga eða 3. stigs hækkun á lípasa ($>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$) með einkennum	Þegar bólgan kemur fram við notkun með 45 mg: • Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasaþækkun hefur gengið til baka á <2 . stig og hefja hana á ný með 30 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 30 mg: • Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasaþækkun hefur gengið til baka á <2 . stig og hefja hana á ný með 15 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 15 mg: • Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.
	4. stigs brisbólga eða 4. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times \text{IULN}$ með einkennum)	Hætta skal notkun
Upphafsskammtur pónatíníbs 30 mg einu sinni á sólarhring	2. stigs brisbólga og/eða 2. stigs hækkun á lípasa ($>1,5 - 2,0 \times \text{IULN}$ eða $>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$, einkennalaus)	Halda skal áfram með sama skammt.

	Einkennalaus 3. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times \text{IULN}^*$)	Þegar hækkunar verður vart við notkun með 30 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 20 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun með 20 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 10 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun á 10 mg: Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.
	3. stigs brisbólga eða 3. stigs hækkun á lípasa ($>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$) með einkennum	Þegar bólgan kemur fram við notkun með 30 mg: - Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasahækkun hefur gengið til baka á <2. stig og hefja hana á ný með 20 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 20 mg: - Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasahækkun hefur gengið til baka á <2. stig og hefja hana á ný með 10 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 10 mg: Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.
	4. stigs brisbólga eða 4. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times \text{IULN}$ með einkennum)	Hætta skal notkun
Upphafsskammtur pónatíníbs 15 mg einu sinni á sólarhring	2. stigs brisbólga og/eða 2. stigs hækkun á lípasa ($>1,5 - 2,0 \times \text{IULN}$ eða $>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$, einkennalaus)	Halda skal áfram með sama skammt.
	Einkennalaus 3. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times \text{IULN}^*$)	Þegar hækkunar verður vart við notkun með 15 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 10 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun með 10 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja hana á ný með 5 mg skammti þegar hækkunin hefur gengið til baka niður á ≤ 1 stig ($< 1,5 \times \text{IULN}$). Þegar hækkunar verður vart við notkun á 5 mg: Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.

	3. stigs brisbólga eða 3. stigs hækkun á lípasa ($>2,0 - 5,0 \times \text{IULN}$) með einkennum	Þegar bólgan kemur fram við notkun með 15 mg: - Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasahækkun hefur gengið til baka á <2. stig og hefja hana á ný með 10 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 10 mg: - Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni hafa alveg gengið til baka og þar til lípasahækkun hefur gengið til baka á <2. stig og hefja hana á ný með 5 mg skammti Þegar bólgan kemur fram við notkun með 5 mg: Íhuga skal að hætta að nota Iclusig.
	4. stigs brisbólga eða 4. stigs hækkun á lípasa ($>5,0 \times \text{IULN}$ með einkennum)	Hætta skal notkun Iclusig

*IULN = Institution Upper Limit of Normal, þ.e. eðlileg efri mörk hjá stofnuninni.

Eiturverkanir á lifur

Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á eða stöðva skammta eins og lýst er í töflu 5 fyrir börn.

Tafla 5 Ráðlagðar skammtabreytingar vegna eiturverkana á lifur hjá börnum

Upphafsskammtur pónatíníbs 45 mg einu sinni á sólarhring	Hækkun lifrartransamínasa $> 3 \times \text{ULN}^*$ Langvarandi 2. stigs (lengri en 7 dagar) 3. stigs eða hærri	Tilvik með 45 mg: - Gera skal hlé á meðferð með Iclusig og fylgjast með lifrarstarfsemi - Hefja skal meðferð á ný með 30 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á $\leq 1^\circ$stig ($< 3 \times \text{ULN}$), eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð Tilvik með 30 mg: - Gera skal hlé á meðferð og hefja meðferð á ný með 15 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á $\leq 1^\circ$stig, eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð Tilvik við 15 mg: - Hættið notkun
	Hækkun á AST eða ALT $\geq 3 \text{ ULN}$ samhliða hækkun gallrauða $> 2 \times \text{ULN}$ og alkalísks fosfataasa $< 2 \times \text{ULN}$	Hættið notkun
Upphafsskammtur pónatíníbs 30 mg einu sinni á sólarhring	Hækkun lifrartransamínasa $> 3 \times \text{ULN}^*$ Langvarandi 2. stigs (lengri en 7 dagar)	Tilvik með 30 mg: - Gera skal hlé á meðferð með Iclusig og fylgjast með lifrarstarfsemi - Hefja skal meðferð á ný með 20 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á

	3. stigs eða hærri	$\leq 1^\circ$ stig ($< 3 \times \text{ULN}$), eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð Tilvik með 20 mg: Gera skal hlé á meðferð og hefja meðferð á ný með 10 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á $\leq 1^\circ$stig, eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð Tilvik við 10 mg: Hættið notkun
	Hækkun á AST eða ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ samhliða hækkun gallrauða $> 2 \times \text{ULN}$ og alkalísks fosfatasa $< 2 \times \text{ULN}$	Hættið notkun
Upphafsskammtur pónatíníbs 15 mg einu sinni á sólarhring	Hækkun lifrartransamínasa $> 3 \times \text{ULN}^*$ Langvarandi 2. stigs (lengri en 7 dagar) 3. stigs eða hærri	Tilvik með 15 mg: - Gera skal hlé á meðferð með Iclusig og fylgjast með lifrarstarfsemi - Hefja skal meðferð á ný með 10 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á $\leq 1^\circ$stig ($< 3 \times \text{ULN}$), eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð Tilvik með 10 mg: - Hefja skal meðferð á ný með 5 mg skammti eftir að einkenni hafa gengið til baka niður á $\leq 1^\circ$stig ($< 3 \times \text{ULN}$), eða hafa aftur náð stigi fyrir meðferð Tilvik við 5 mg: Hættið notkun
	Hækkun á AST eða ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ samhliða hækkun gallrauða $> 2 \times \text{ULN}$ og alkalísks fosfatasa $< 2 \times \text{ULN}$	Hættið notkun

*ULN = Efri viðmiðunarmörk rannsóknarstofunnar

Aldraðir sjúklingar

Af þeim 732 sjúklingum sem tóku þátt í klínísku rannsóknunum PACE og OPTIC á Iclusig var 191 (26%) ≥ 65 ára. Samanborið við sjúklinga < 65 ára eru eldri sjúklingar líklegri til að fá aukaverkanir. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum 65 ára eða eldri.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi mega fá ráðlagðan upphafsskammt. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar Iclusig er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Útskilnaður um nýru er ekki ein af helstu útskilnaðarleiðunum fyrir pónatíníð. Iclusig hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Óhætt ætti að vera að gefa sjúklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun ≥ 50 ml/mín. Iclusig án þess að aðlaga skammtinn. Mælt er með að gæta varúðar þegar Iclusig er gefið sjúklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun einlyfja meðferðar með Iclusig hjá börnum yngri en 6 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Iclusig í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum hjá börnum (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Iclusig er ætlað til inntöku. Nota má Iclusig með eða án matar.

Iclusig kemur sem filmuhúðaðar töflur og hörð hylki

Kyngja skal töflunum heilum. Töflurnar ættu ekki að vera muldar né leystar upp

Fyrir skammta sem ekki er hægt að ná með filmuhúðuðu töflunum, eða þegar um er að ræða börn sem geta ekki gleypst töflurnar er hægt að fá 5 mg hörð hylki. Kyngja má hörðu hylkjunum heilum en f. Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst þau má opna þau og dreifa innihaldinu mjúkan mat (eplamauk eða jóгурt) og taka það strax.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mikilvægar aukaverkanir

Mergbæling

Iclusig hefur í för með sér alvarlega blóðflagnafæð, daufkýrningafæð og blóðleysi (3. eða 4. stigs skv. aukaverkanaflokkun Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna [National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events]). Hjá flestum sjúklingum með blóðflagnafæð, blóðleysi eða daufkýrningafæð af 3. eða 4. stigi komu þau einkenni fram á fyrstu þremur mánuðum meðferðarinnar. Tíðni þessara aukaverkana er meiri hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa (APCML), CML í bráðafasa (BPCML) eða Ph+ ALL en með CML í stöðugum fasa (CPCML). Mæla ber blóðhag á 2 vikna fresti fyrstu 3 mánuðina og síðan á mánaðarfresti eða eftir því sem klínískt tilefni er til. Mergbæling gat venjulega gengið til baka og yfirleitt tókst að ráða bót á henni með því að fresta meðferð með Iclusig tímabundið eða lækka skammtinn (sjá kafla 4.2).

Stífla í slagæðum

Segamyndun og stíflur í slag- og bláæðum, þ.m.t. banvænt hjartadrep, heilablóðfall, sjónuslagæðarstíflun, sem í sumum tilvikum tengist varanlegri sjónskerðingu eða sjóntapi, þrengsli í stórum slagæðum heilans, alvarlegur æðasjúkdómur í útlimum, nýraslagæðarþröng (tengd versnandi háþrýstingi, óstöðugum háþrýstingi eða háþrýstingi sem meðferð hefur lítil áhrif á) og þörf á bráðum enduræðunaraðgerðum hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Iclusig. Vart varð við framangreind meintilvik hjá sjúklingum með og án áhættuþátta sem tengjast hjarta- og æðakerfinu, þ.m.t. sjúklingum 50 ára eða yngri. Stífla í slagæðum var algengari eftir því sem aldur sjúklings var hærri og hjá sjúklingum með sögu um blóðþurrð, háþrýsting, sykursýki eða fitudreyra.

Hætta á tilvikum slagæðarstíflu í æðum eru líklega skammtaháð (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Slagæðastífla í æðum, þar með talin alvarleg meintilvik, kom fram við klíniska þróun (sjá kafla 4.8). Hjá sumum sjúklingum varð vart við fleiri en eina tegund meintilvika.

Ekki skal nota Iclusig handa sjúklingum sem eru með sögu um hjartadrep, hafa farið í enduræðunaraðgerð áður eða fengið heilablóðfall, nema hugsanlegur ávinningur meðferðar vegi þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 4.8). Hjá slíkum sjúklingum skal einnig íhuga aðra meðferðarvalkosti áður en meðferð með pónatíníbi er hafin.

Áður en meðferð með pónatíníbi hefst ber að meta ástand hjarta- og æðakerfisins hjá sjúklingnum, þ.m.t. með því að athuga sögu sjúklingsins og framkvæma lækni skoðun, og meðhöndla á virkan hátt áhættuþætti sem tengjast hjarta- og æðakerfinu. Halda skal áfram að fylgjast með ástandi hjarta- og æðakerfisins og veita sem allra besta lækninga- og stuðningsmeðferð gegn sjúkdómum sem hafa áhrif á áhættu fyrir hjarta- og æðakerfið svo lengi sem meðferð með pónatíníbi varir. Öryggi meðferðar með pónatíníbi hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með gáttatíf.

Fylgjast skal með vísbendingum um slagæðastíflu og ef vart verður við sjónskerðingu eða þokusýn skal framkvæma augnskoðun (þ.m.t. augnspeglun). Rjúfa skal meðferð með Iclusig tafarlaust ef slagæð stíflast. Mat á ávinningi-áhættu skal haft að leiðarljósi þegar ákveðið er hvort hefja eigi meðferð með Iclusig á ný (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Bláæðasegarek

Bláæðasegarek, þar með talin alvarleg meintilvik, kom fram við klíniska þróun (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með vísbendingum um segarek. Rjúfa skal meðferð með Iclusig tafarlaust ef segarek kemur fram. Mat á ávinningi-áhættu skal haft að leiðarljósi þegar ákveðið er hvort hefja eigi meðferð með Iclusig á ný (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Sjónubláæðarstíflur hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Iclusig, og í sumum tilfellum hafa þær leitt til varanlegrar sjónskerðingar eða sjónmissis. Ef vart verður við sjónskerðingu eða þokusýn skal framkvæma augnskoðun (þ.m.t. augnspeglun).

Háþrýstingur

Háþrýstingur getur stuðlað að hættu á segamyndun í slagæðum, þ. á m. nýraslagæðarþröng. Meðan á meðferð með Iclusig stendur skal fylgjast með og meðhöndla blóðþrýsting í hverri lækniheimsókn og meðhöndla ber háþrýsting niður í eðlilegt gildi. Rjúfa ber meðferð með Iclusig tímabundið ef ekki hefur tekist að hafa hemil á háþrýstingi með lyfjum (sjá kafla 4.2).

Ef um er að ræða marktækt versnandi eða óstöðugan háþrýsting eða háþrýsting sem meðferð hefur lítil áhrif á skal stöðva meðferð og íhuga að leggja mat á hvort nýraslagæðarþröng sé til staðar.

Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu ný tilvik um háþrýsting (þ.m.t. háþrýstingskreppa) fram á meðferðartíma. Gripa getur þurft til bráðra klínískra inngripa til að meðhöndla sjúklinga gegn háþrýstingi sem hefur í för með sér ringlun, höfuðverk, brjóstverk eða mæði.

Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en notkun Iclusig er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlpu.

Hjartabilun með vökvæðun

Banvæn og alvarleg hjartabilun eða starfstruflun í vinstri slegli kom fram hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig, þ.m.t. meintilvik sem tengdust fyrri stíflum í æðum. Fylgjast skal með einkennum sem samsvara hjartabilun hjá sjúklingum og meðhöndla þá eftir því sem klínískt tilefni er til, þ.m.t. með því að gera hlé á meðferð með Iclusig. Íhuga skal að hætta að nota pónatíníb handa sjúklingum sem fá alvarlega hjartabilun (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Brisbólga og lípasi í sermi

Iclusig hefur í för með sér brisbólgu. Tíðni brisbólgu er meiri fyrstu 2 mánuði notkunar. Mæla þarf lípasa í sermi á 2 vikna fresti fyrstu 2 mánuðina og síðan með reglulegu millibili upp frá því. Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á skammtagjöf eða lækka skammtinn. Ef kviðeinkenna verður vart samfara lípasahækkunum ber að fresta meðferð með Iclusig og meta hvort vísbendingar séu um brisbólgu hjá sjúklingum (sjá kafla 4.2). Mælt er með að gæta varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu eða misnotkun áfengis. Veita ber sjúklingum með alvarlega eða mjög alvarlega þríglýseríðahækkun í blóði viðeigandi meðferð til að draga úr hættu á brisbólgu.

Eiturverkun á lifur

Iclusig getur leitt til hækkunar á alanínámínótransferasa (ALT), aspartatamínótransferasa (AST), gallrauða og alkalískum fosfatasa. Oftast kom eiturverkun á lifur fyrst fram á fyrsta ári meðferðar. Lifrabílnun (þ.m.t. dauðsföll af hennar völdum) hefur komið fram. Framkvæma ber lifrarpróf áður en meðferð hefst og síðan með reglulegu millibili, eftir því sem klínískt tilefni er til. Hafa skal náðið eftirlit með lifrarstarfsemi þegar pónatíníð er notað í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum sem vitað er að tengist vanstarfsemi lifrar (sjá kafla 4.8).

Blæðingar

Alvarlegar blæðingar, þ.m.t. dauðsföll, hafa komið fram hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig. Nýgengi alvarlegra blæðingaáfalla var hærra hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa, CML í bráðafasa og Ph+ ALL. Af alvarlegum blæðingaáföllum af 3./4. stigi voru tilkynningar algengastar um blæðingar í meltingarvegi og innanbastsblæðingar. Flest blæðingaáföll, en þó ekki öll, komu fram hjá sjúklingum með blóðflagnafæði á 3./4. stigi. Komi fram alvarleg eða veruleg blæðing skal gera hlé á meðferð með Iclusig og meta stöðuna hjá sjúklingnum.

Endurvirkjun á lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar (HBV) hefur komið fram hjá sjúklingum bera í sér veiruna þegar þeim hafa verið gefnir BCR-ABL týrosínkínasahemlar. Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabílnun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða.

Prófa á fyrir lifrabólgu B veirusýkingu áður en meðferð með Iclusig er hafin. Leita skal álits sérfræðings í lifrarsjúkdómum og meðferð lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem greinast sermisjálkvæðir við lifrabólgu B (að meðtöldum þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá þeim sem greinast með lifrabólgu B veirusýkingu meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa á meðferð með Iclusig að halda skal fylgjast náðið með einkennum virkrar lifrabólgu B sýkingar, yfir allt meðferðartímabilið og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8).

Heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla

Greint hefur verið frá tilvikum um heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) hjá sjúklingum sem fá meðferð með Iclusig eftir markaðssetningu lyfsins.

PRES er taugakvilli sem getur lýst sér með einkennum á borð við krampa, höfuðverk, skerta árvekni, breytingu á andlegu ástandi, sjóntap og aðrar truflanir á sjón og taugakerfi.

Ef þessi greining er staðfest skal stöðva meðferð með Iclusig og ekki hefja hana aftur nema einkenni hafi gengið til baka og ef ávinningur þess að halda meðferð áfram vegur þyngra en hætta á PRES.

Börn:

Vaxtarskerðing hefur komið fram hjá börnum sem fá meðferð með týrosínkínasahemli (TKI) sem beinist að BCR-ABL. Í ljósi líklegs verkunarháttar og mögulegra tengsla týrosínkínasahemla við vaxtarskerðingu er mælt með nánu eftirliti með vexti hjá börnum sem fá meðferð með pónatíníði.

Lyfjamilliverkanir

Gæta ber varúðar við samtímis notkun Iclusig og miðlungsöflugra og öflugra CYP3A hemla og miðlungsöflugra og öflugra CYP3A virkja (sjá kafla 4.5).

Mælt er með nánu klínísku eftirliti þegar pónatíníð er gefið með hvarfefnum P-gp eða BCRP (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar varðandi samtímis gjöf pónatíníðs og segavarnarlyfja hjá sjúklingum sem gætu verið í áhættuhópum fyrir blæðingaáföll (sjá „Mergbæling“ og „Blæðingar“). Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á samtímis notkun pónatíníðs og segavarnarlyfja.

Þegar pónatíníð er gefið sjúklingum með Ph+ ALL í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum (sjá kafla 5.1) geta aukaverkanir, þ.e. eiturverkanir á lifur, mergbæling eða aðrar aukaverkanir, aukist (sjá

kafla 4.8). Gæta þarf sérstakrar varúðar við notkun pónatíníbs í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum.

Lenging á QT-bili

Möguleikar á að Iclusig valdi lengingu á QT-bili voru metnir hjá 39 sjúklingum með hvítblæði og ekki varð vart við neina klínískt marktæka lengingu á QT-bili (sjá kafla 5.1). Hins vegar hefur engin ítarleg QT-rannsókn farið fram. Því er ekki unnt að útiloka klínískt marktæk áhrif á QT-bilið.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi mega fá ráðlagðan upphafsskammt. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar Iclusig er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Mælt er með að gæta varúðar þegar Iclusig er gefið sjúklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2).

Laktósi

Lyfið inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, algeran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu eða hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf sem geta aukið þéttni pónatíníbs í sermi

CYP3A-hemlar

Umbrot pónatíníbs fara fram fyrir tilstilli CYP3A4.

Þegar stakur 15 mg skammtur af Iclusig til inntöku var gefinn samtímis ketókónazólí (400 mg á sólarhring), sem er öflugur CYP3A-hemill, varð vart við nokkra aukningu á útsetningu fyrir pónatíníbi í líkamanum. $AUC_{0-\infty}$ fyrir pónatíníb hækkaði um 78% og C_{max} um 47% samanborið við þegar pónatíníb var gefið eitt sér.

Gæta ber varúðar og íhuga að minnka upphafsskammt Iclusig hjá fullorðnum í 30 mg við samtímis notkun öflugra CYP3A-hemla, á borð við klaritrómýcín, indínávír, ítrakónazól, ketókónazól, nefazódón, nelfínávír, rítónávír, saquínávír, telitrómýcín, tróleandómýcín, voríkónazól og greipaldinsafa.

Hjá börnum skal íhuga að minnka upphafsskammtinn eins og lýst er í kafla 4.2.

Lyf sem geta lækkað þéttni pónatíníbs í sermi

CYP3A-virkjar

Samtímis notkun staks 45 mg skammts af Iclusig og rífampicíns (600 mg á dag), öflugs CYP3A-virkja, hjá 19 heilbrigðum sjálfboðaliðum lækkaði $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} fyrir pónatíníb um 62% annars vegar og 42% hins vegar samanborið við þegar pónatíníb var gefið eingöngu.

Forðast skal samtímis notkun öflugs CYP3A4-virkja, á borð við karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín, rífabútín, rífampicín og jóhannesarjurt, og pónatíníbs og leita annarrar meðferðar en CYP3A4-virkja, nema ávinningurinn sé meiri en hugsanleg áhætta af vanskömmtnun pónatíníbs.

Lyf sem geta breytt sermispéttni sinni af völdum pónatíníbs

Hvarfefni flutningspróteina

Pónatíní er P-gp og BCRP hemill *in vitro*. Þess vegna gæti pónatíní hækkað plasmabéttni P-gp hvarfefna sem gefin eru samtímis (á borð við digoxín, dabígaþran, kolcicín, pravastatín) eða BCRP hvarfefna (á borð við metótrexat, rósúvastatín, súlfasalazín) og gæti aukið meðferðaráhrif þeirra og aukaverkanir af þeim. Mælt er með nánu klínísku eftirliti þegar pónatíní er gefið samtímis þessum lyfjum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Ráðleggja ber konum á barneignaraldri sem fá meðferð með Iclusig að verða ekki þungaðar og ráðleggja ber körlum sem fá meðferð með Iclusig að feðra ekki barn meðan á meðferð stendur. Nota á örugga getnaðarvörn allan meðferðartímann. Ekki er vitað hvort pónatíní hefur áhrif á virkni hormónagetnaðarvarna. Nota skal aðra eða viðbótar getnaðarvörn.

Meðganga

Byggt á takmörkuðum upplýsingum (innan við 50 þunganir) hefur verið tilkynnt um tilvik af Hirschsprungssjúkdómi hjá börnum kvenna sem fengu ponatinib á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).. Ekki má nota Iclusig á meðgöngu nema sjúkdómsástand konunnar krefjist meðferðar með ponatinibi. Ef lyfið er notað á meðgöngu er nauðsynlegt að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Iclusig skilst út í brjóstamjól. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði geta ekki útilokað hugsanlegan útskilnað í brjóstamjól. Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með Iclusig stendur.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif pónatíníbs á frjósemi hjá mönnum. Í rottum hefur meðferð með pónatíní sýnt fram á áhrif á frjósemi kvendýra en ekki á frjósemi karldýra (sjá kafla 5.3). Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir frjósemi hjá mönnum er óþekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Iclusig hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Aukaverkanir á borð við svefndrunga, sundl og óskýra sjón hafa tengst Iclusig. Því ber að mæla með að gæta varúðar við akstur og stjórnun véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Sjúklingar með CML eða Ph+ ALL sem hefur verið meðhöndlað áður eða sem eru með T3151 stökkbreytingu (PACE rannsókn)

Í PACE fasa 2 rannsókninni (sjá kafla 5.1) voru algengustu alvarlegu aukaverkanirnar (tíðni sem varð vart á meðferðartíma) lungnabólga (7,3%), brisbólga (5,8%), kviðverkir (4,7%), gáttatíf (4,5%), sótthiti (4,5%), hjartadrep (4,0%), slagæðastíflur í útlimaæðum (3,8%), blóðleysi (3,8%), hjartaöng (3,3%), fækkun blóðflagna (3,1%), dauftykningafæð með sótthita (2,9%), háþrýstingur (2,9%), kransæðasjúkdómur (2,7%), hjartabilun (2,4%), heilaáfall (2,4%), sýklasótt (2,4%), húðbeðsbólga (2,2%), bráður nýrnaskaði (2,0%), þvagfærasyking (2,0%) og lípasahækkun (2,0%).

Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu alvarlegar slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 10% sjúklinga, í heilaæðum hjá 7% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 9% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Alvarlegar bláæðastíflur komu fram hjá 5% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma).

Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 13% sjúklinga, í heilaæðum hjá 9% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 11% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Í heildina hafa slagæðastíflur komið fram hjá 25% sjúklinga á meðferð með Iclusig í PACE fasa 2 rannsókninni, með eftirfylgni í að minnsta kosti 64 mánuði og þar af hafa þessar aukaverkanir verið alvarlegar hjá 20% sjúklinga. Hjá sumum sjúklingum varð vart við fleiri en eina tegund meintilvika.

Bláæðasegarek kom fram hjá 6% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Tíðni segareks er hærri hjá sjúklingum með Ph+ ALL eða CML í bráðafasa heldur en hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa eða CML í stöðugum fasa. Engin dauðsföll hlutust af stíflum í bláæð.

Eftir eftirfylgni að lágmarki í 64 mánuði, var tíðni þess að hætta þyrfti meðferð vegna aukaverkana 20% í CML í stöðugum fasa, 11% í CML í hröðunarfasa, 15% í CML í bráðafasa og 9% hjá sjúklingum með Ph+ ALL.

CP-CML sem hefur verið meðhöndlað áður (OPTIC rannsókn)

Í OPTIC fasa 2 rannsókninni (sjá kafla 5.1) hafa í heildina komið fram slagæðastíflur hjá 13,8% sjúklinga sem fengu Iclusig (45 mg hópur), þar af 2 banvæn tilvik, og alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 8,5% sjúklinga (45 mg hópur). Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig (45 mg hópur) komu slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 45,3% sjúklinga, í heilaæðum hjá 4,3% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 4,3% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Af 94 sjúklingum í 45 mg hópnum fékk 1 sjúklingur bláæðasegarek (stífla í sjónubláæð).

Sjúklingar með nýgreint Ph+ ALL (PhALLCON rannsókn)

Í PhALLCON var greint frá tilvikum mergbælingar hjá 83% sjúklinga sem fengu meðferð með pónatíníbi. Aukaverkanirnar sem oftast var greint frá voru blóðflagnafæð (47%), daufkýrningafæð (44%) og blóðleysi (44%). Eiturverkanir á lifur komu fram hjá 64% sjúklinga. Á heildina litið kom fram hærri tíðni mergbælingar í tengslum við krabbameinslyfjameðferð (daufkýrningafæð með sótthita, sótthiti, lungnabólga og blóðsýking) sem og útlægur skyntaugakvilli og munnbólga samanborið við notkun pónatíníbs eingöngu.

Töflur yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana við einlyfja meðferð með Iclusig er lýst í töflu 6 og er byggð á 449 sjúklingum með langvinnt kýrningahvítblæði (CML) og Fíladelfíulítningsjakkvætt, brátt eitilfrumuhvítblæði (Ph+ ALL) sem voru útsettir fyrir pónatíníbi í PACE fasa 2 rannsókninni og 94 sjúklingum með CML sem útsettir voru fyrir pónatíníbi (45 mg upphafsskammtur) í OPTIC fasa 2 rannsókninni, meðaleftirfyllnitími var 77,93 mánuðir.

Tíðni aukaverkana af Iclusig í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum er lýst í töflu 7 og er byggð á 163 sjúklingum með nýgreint Ph+ ALL sem voru útsettir fyrir pónatíníbi í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum með minnkuðum styrk og síðan áframhaldandi meðferð með Iclusig sem einlyfja meðferð í PhALLCON fasa 3 rannsókninni.

Upplýsingar um helstu einkenni þátttakenda í rannsóknunum eru í kafla 5.1. Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar eru mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 6 Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með CML og Ph+ ALL eða sjúklingum með T315I stökkbreytingu – tíðni byggist á nýgengi aukaverkana sem varð vart á meðferðartíma

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýking í efri öndunarvegum
	Algengar	Lungnabólga, sýklasótt, hárslíðursbólga, húðbeðsbólga, ristill
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi, fækkun blóðflagna, fækkun daufkyrninga
	Algengar	Blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð með sóthhita, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun eitilfrumna, rauðkyrningafjöld, hækkuð daufkyrningatalning, mergsbæling
Innkirtlar	Algengar	Skjaldvakabrestur ^a
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst, þríglýseríðahækkun í blóði, kólesterólhækkun í blóði
	Algengar	Vessaþurrð, vökvasöfnun, blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðþvagsýruhækkun, blóðfosfatslækkun, blóðkalíumlækkun, þyngdartap, blóðnatríumlækkun, blóðfitutruflun, skert sykurlaust, hækkað LDL, þyngdaraukning, æxlislýsuheilkenni
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnleysi
	Algengar	Kvíði
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl
	Algengar	Heilaáfall, heiladrep, úttaugakvilli, svefnþrungi, mígreni, aukið skynnæmi, snertiskynsminnkun, náladofi, skammvinnt blóðþurrðarkast, andlitstaugaröskun, hálsslagæðarþröng
	Sjaldgæfar	Þrengsli í heilaeð, heilablæðing, innankúpublæðing, heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla *

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Augu	Algengar	Óskýr sjón, augnþurrkur, bjúgur umhverfis augu, bjúgur í augnlokum, tárubólga, sjónskerðing, hvarmabólga, augnverkur, augnblóðsókn, sjónubláæðarlokun
	Sjaldgæfar	Segamyndun í sjónubláæð, stífla í sjónuslagæð
Hjarta	Algengar	Hjartabilun, hjartadrep, blóðfylluhjartabilun, kransæðasjúkdómur, hjartaöng, vökvi í gollurshúsi, minnkað útfallsbrot, bráður kransæðasjúkdómur, gáttaflökt, hægsláttur, hjartsláttarónot, hraðsláttur, starfstruflun í vinstri slegli, ofstækkun vinstri slegils, gúlshægsláttur, n-enda natríumræsihormón í heila jókst, hvikul hjartaöng, hjartavöðvablóðþurrð, ofanslegilsaukaslög, sleglaaukaslög, QT-lenging á hjartarafriti, langvinn hjartabilun, aukið natrínræsiptíð í heila
	Sjaldgæfar	Hjartaóþægindi, blóðþurrðarkvilli í hjartavöðva, slagæðakrampi kransæða
Æðar	Mjög algengar	Háþrýstingur
	Algengar	Stíflusjúkdómur í slagæðum útlima, blóðþurrð í útlimum, slagæðaþrengsli í útlimum, heltiköst, segamyndun í djúpum bláæðum, hitakóf, andlitsroði, háþrýstingskreppa
	Sjaldgæfar	Léleg blóðrás í útlimum, miltisdrep, segarek í bláæðum, segamyndun í bláæðum, nýraslagæðarþröng

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
	Ekki þekkt:	Slagæðargúlpur, flysjun slagæðar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Mæði, hósti
	Algengar	Segarek í lungum, fleiðruvökvi, blóðnasir, raddtruflun, lungnaháprýstingur, munnkoksverkur, uppgangshósti
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir, niðurgangur, uppköst, hægðatregða, ógleði, lípasahækkun
	Algengar	brísbólga, hækkaður amýlasi í blóði, vélindabakflæði, munnbólga, meltingartruflun, þaninn kviður, óþægindi í kvið, munnsþurrkur, magablæðing, magabólga, munnkoksverkur magasár, tannholdsblæðing
Lifur og gall	Mjög algengar	Alanínamínótransferasahækkun, aspartatamínótransferasahækkun, transamínahækkun, lifrareitrun
	Algengar	Hækkaður gallrauði í blóði, hækkuð gildi alkalísks fosfátasa í blóði, hækkaður gammaglútamýltransferasi, hækkuð gildi transamínasa í blóði
	Sjaldgæfar	Lifrabílin, gula
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot, húðþurrkur, kláði

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
	Algengar	Klæjandi útbrot, útbrot með húðflögnun, hörundsroði, hármisur, húðflögnun, nætursviti, óhófleg svitamyndun, depilblæðingar, blóðhlaup, verkir í húð, skinnflagningsbólga, siggmein, oflitun húðar, arta, örtuleg húðbólga, exem, hornlagskvilli í hársekkjum, dröfnútbrot, dröfnörðuútbrot, mar, körtuskæningur, húðroðaútbrot, graftarmyndandi útbrot, spikfellsbólga (þ.m.t. þrimlaroði), húðbólga, örðuútbrot, regnbogaroði, ofnæmishúðbólga, totuvörtur, soralík húðbólga
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Beinverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlim, bakverkir, vöðvakrampar
	Algengar	Stoðkerfisverkir, hálsverkur, stoðkerfisverkur fyrir brjósti brjóstverkur, slappleiki í vöðvum, stirðleiki í vöðvum og beinum, hryggverkur, sinarbólga
Nýru og þvaggfæri	Algengar	Prótínmiga
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Stinningartruflanir, tíðaleysi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta, þröttleysi, þjúgur í útlimum, sótthiti, verkir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
	Algengar	Kuldahrollur, flensulík veikindi, brjóstverkir ótengdir hjartanu, áþreifanlegur hnúður, andlitsbjúgur
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun á C-svörunarprótíni, blóðalbúmínlækkun

* Aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu

^a Skjaldvakabrestur felur í sér sjaldvakabrest og frumkominn skjaldvakabrest

Tafla 7 Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með nýgreint Ph+ ALL í PhALLCON rannsókninni – tíðni byggist á nýgengi aukaverkana sem komu fram við meðferð

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Pónatínib í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum með minnkuðum styrkleika Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Lungnabólga, tárubólga, blóðsýking, sýklasóttarlost, sýking af völdum daufkyrningafæðar
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með sótthita, hvítfrumnafjölgun
	Algengar	Mergbæling, eítílfrumnafæð, frumufæð, kyrningaþurrð
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	blóðkalíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun, blóðþvagsýruhækkun
	Algengar	Minnkuð matarlyst, þríglýseríðahækkun í blóði, blóðnatríumlækkun, blóðalbúmínlækkun, kólesterólhækkun í blóði, blóðfitutruflun, vökvasöfnun
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, úttaugakvilli, náladofi, útlægur skyntaugakvilli, sundl
	Algengar	Snertiskynsminnkun
Augu	Algengar	Tárublæðing

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Pónatínib í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum með minnkuðum styrkleika Aukaverkanir
	Sjaldgæfar	Sjónubláæðarlokun
Hjarta	Algengar	Hraðsláttur, hjartsláttarónot, gollurshússvökvi, gáttatif, skútahægsláttur, hjartaöng
	Sjaldgæfar	Hjartabilun, brátt hjartadrep, blóðfylluhjartabilun
Æðar	Mjög algengar	Háprýstingur
	Algengar	Segamyndun í djúpum bláæðum, segamyndun í grunnlægum bláæðum, blóðrek
	Sjaldgæfar	Teppusjúkdómur í útslagæðum, útlimakuldi, segamyndun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti
	Algengar	Mæði, munnkoksverkur, fleiðruvökvi, raddtruflun, lungnasegarek
Meltingarfæri	Mjög algengar	Hægðatregða, ógleði, uppköst, munnbólga, niðurgangur, kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar
	Algengar	Meltingartruflun, þaninn kviður, óþægindi í kvið, brisbólga, magabólga, bráð brisbólga
	Sjaldgæfar	Munnblæðing
Lifur og gall	Algengar	Eiturverkun á lifur, hækkaður gallrauði í blóði, hækkuð gildi transamínasa í blóði, eitrunarlifrabólga
	Sjaldgæfar	Lifrarskaði af völdum lyfja, lifrar- og gallsjúkdómur, lifrarskaði
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot, húðþurrkur
	Algengar	Kláði, hármisur, dröfnuörðuútbrot

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Pónatínib í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum með minnkuðum styrkleika Aukaverkanir
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Bakverkur, verkir í útlím, liðverkur, vöðvaverkur
	Algengar	Beinverkur, hálsverkur, vöðvakrampar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Sótthiti, þreyta, þróttleysi, bjúgur í útlímum
	Algengar	Brjóstverkur, verkur
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Alanínamínótransferasahækkun, lípasahækkun, aspartatamínótransferasahækkun, hækkun gildi gamma-glútamýltransferasa, hækkun gildi laktatdehýdrógenasa í blóði, amýlasahækkun
	Algengar	Hækkun gildi alkalísks fosfataasa í blóði, hækkun kreatínínigildi í blóði, lækun fíbrínógengildi í blóði, hækkun gildi c-virks próteins, hækkun daufkyrningatalning, heildarprótínlækkun, hækkun blóðflögutalning, aukun natrínræsiptíð í heila, hækkun gildi trópóníns I
	Sjaldgæfar	Minnkað útfallsbrot
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Sjaldgæfar	Innanbastsmargúll

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Æðastífla (sjá kafla 4.2 og 4.4)

Komið hefur fram alvarleg æðastífla hjá sjúklingum sem fá meðferð með Iclusig, þ.m.t. tilvik í hjarta- og æðakerfi, heilaæðum og útlimaæðum og segamyndun í bláæðum. Vart varð við framangreind meintilvik hjá sjúklingum með og án áhættuþátta sem tengjast hjarta- og æðakerfi, þ.m.t. sjúklingum 50 ára eða yngri. Tilvik slagæðastíflu urðu algengari eftir því sem aldur sjúklings var hærri og hjá sjúklingum með sögu um blóðþurrð, háþrýsting, sykursýki eða fitudreyra.

Í PACE fasa 2 rannsókninni (sjá kafla 5.1) með eftirfylgni í að minnsta kosti 64 mánuði komu slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 13% sjúklinga, í heilaæðum hjá 9% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 11% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma) sem fengu meðferð með Iclusig. Í heildina hafa slagæðastíflur komið fram hjá 25% sjúklinga á meðferð með Iclusig í PACE fasa 2 rannsókninni og þar af hafa þessar aukaverkanir verið alvarlegar hjá 20% sjúklinga. Hjá sumum sjúklingum varð vart við fleiri en eina tegund meintilvika. Miðgildi tíma fram að fyrstu slagæðastíflu í hjartaæðum var 351 dagar, fram að fyrstu slagæðastíflu í heilaæðum 611 dagar og fram að fyrstu slagæðastíflu í útlimaæðum 605 dagar í PACE rannsókninni. Bláæðasegarek (tíðni sem varð vart á meðferðartíma) kom fram hjá 6% sjúklinga.

Í OPTIC fasa 2 rannsókninni (sjá kafla 5.1) með eftirfylgni með miðgildið 77,9 mánuði komu slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 5,3% sjúklinga, í heilaæðum hjá 4,3% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 4,3% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma) sem fengu meðferð með Iclusig (45 mg hópur). Í heildina hafa slagæðastíflur komið fram hjá 13,8% sjúklinga (í 45 mg hópi) á meðferð með Iclusig og þar af hafa þessar aukaverkanir verið alvarlegar hjá 8,5% sjúklinga (í 45 mg hópi). Miðgildi tíma fram að fyrstu slagæðastíflu í hjartaæðum var 473 dagar, fram að fyrstu slagæðastíflu í heilaæðum 356 dagar og fram að fyrstu slagæðastíflu í útlimaæðum 108 dagar í OPTIC rannsókninni. Af þeim 94 sjúklingum sem tóku þátt í OPTIC rannsókninni (45 mg hópur), kom bláæðasegarek fram hjá 1 sjúklingi.

Í PhALLCON fasa 3 rannsókninni (sjá kafla 5.1) með 20,43 mánaða eftirfylgni að miðgildi, komu fram þrengingar í slagæðum hjarta, heila og útæðakerfis (tíðni sem kom fram við meðferð) hjá 1,2%, 0,6% og 0,6% sjúklinga sem fengu pónatíníb í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum, í sömu röð. Bláæðasegarek kom fram hjá 12% sjúklinga sem fengu pónatíníb í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum í PhALLCON.

Mergbæling

Í PACE rannsókninni voru tilkynningar um mergbælingu algengar hjá öllum sjúklingahópum. Tíðni 3. eða 4. stigs blóðflagnafæðar, daufkýrningafæðar og blóðleysis var hærri hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa /Ph+ ALL en hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa (sjá töflu 8). Tilkynnt var um mergbælingu jafnt hjá sjúklingum sem voru með eðlileg mæligildi frá rannsóknarstofu í upphafi meðferðar og sjúklingum sem voru þegar með óeðlileg mæligildi áður en meðferð hófst. Sjaldgæft var að meðferð væri stöðvuð vegna mergbælingar (blóðflagnafæð 4%, daufkýrningafæð og blóðleysi < 1% hvort).

Greint var frá tilvikum mergbælingar hjá 83% sjúklinga sem fengu meðferð með pónatíníbi í PhALLCON, hjá 63% sjúklinga sem fengu meðferð með pónatíníbi í OPTIC (45 mg hópur) og hjá 60% sjúklinga sem fengu meðferð með pónatíníbi í PACE.

Eiturverkanir á lifur

Greint var frá tilvikum eiturverkana á lifur hjá 64% sjúklinga sem hafa fengið pónatíníb í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum í PhALLCON, hjá 28% sjúklinga sem fengu meðferð með pónatíníbi í OPTIC (45 mg hópur) og hjá 30% sjúklinga sem fengu meðferð með pónatíníbi í PACE (sjá kafla 4.4).

Endurvirkjun á lifrabólgu B

Í tengslum við BCR-ABL týrosínkínasahemla hefur verið greint frá endurvirkjun lifrabólgu B. Sum tilvik enduðu í bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða (sjá kafla 4.4).

Alvarlegar aukaverkanir í húð

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum (svo sem Stevens-Johnson heilkenni) við notkun sumra BCR-ABL týrosínkínasahemla. Aðvara skal sjúklinga um að tilkynna tafarlaust grun um húðviðbrögð, sérstaklega ef þau eru í tengslum við blóðrumyndun, flögnun, koma fram í slímhúð eða sem altæk einkenni.

Tafla 8 Nýgengi 3./4. stigs* frávika í rannsóknarstofuprófum sem skipta máli í klínísku tilliti og komu fyrir hjá $\geq 2\%$ sjúklinga í hvaða sjúklingahópi sem er úr fasa 2 rannsókninni (N = 449): lágmarkseftirfylgni í 64 mánuði fyrir alla sjúklinga

Próf á rannsóknarstofu	Allir sjúklingar (N = 449) (%)	CML í stöðugum fasa (N = 270) (%)	CML í hröðunarfasa (N = 85) (%)	CML í bráðafasa/Ph+ ALL (N = 94) (%)
Blóðmeinafræði				
Blóðflagnafæð	40	35	49	46
Daufkyrningafæð	34	23	52	52
Hvítkornafæð	25	12	37	53
Blóðleysi (lækkaður blóðrauði)	20	8	31	46
Eitilfrumnafæð	17	10	25	28
Lífefnafræði				
Lípasahækkun	14	14	13	14
Fosfórlækkun	10	10	13	9
Glúkósahækkun	7	8	13	1
ALT-hækkun	6	4	8	7
Natríumlækkun	5	6	6	2
AST-hækkun	4	3	5	3
Amýlasahækkun	4	4	4	3
Kalíumlækkun	2	< 1	6	2
Kalíumhækkun	2	2	1	3
Hækkun á alkalískum fosfatasa	2	2	4	2
Gallrauði	1	< 1	2	1
Kalsíumlækkun	1	< 1	2	1
ALT = alanínámínótransferasi, AST = aspartatamínótransferasi. * Tilkynningar byggðar á útgáfu 4.0 af aukaverkanaflokkun Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna (NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).				

Börn

Öryggi einlyfja meðferðar með pónatíníbi hjá börnum hefur verið metið í opinni fasa 1/2 rannsókn með stökum armi með 61 barni (≥ 1 til < 18 ára) með endurtekið eða þrálátt hvítblæði, eitilæxli eða föst æxli (sjá kafla 5.1). Öryggi einlyfja meðferðar með pónatíníbi hjá börnum hefur almennt verið í samræmi við það sem sést hefur hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Tilkynnt var um einstök tilvik um óviljandi ofskömmtnun Iclusig í klínískum rannsóknum. Stakir 165 mg skammtar og áætlaðir 540 mg skammtar hjá tveimur sjúklingum leiddu ekki til neinna aukaverkana sem máli skipta í klínísku tilliti. Margir skammtar af 90 mg á sólarhring í 12 daga hjá sjúklingi leiddu til lungnabólgu, almenns bólgusvars í líkamanum, gáttatífs og einkennalausrar, miðlungsalvarlegrar vökvasöfnunar í gollurshúsi. Gert var hlé á meðferð, aukaverkanirnar hjöðnuðu og síðan var byrjað að nota Iclusig aftur í 45 mg skammti einu sinni á sólarhring. Komi til ofskömmtnunar Iclusig ber að fylgjast með sjúklingnum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC flokkur: L01EA05

Verkunarháttur

Pónatíníb er öflugur hemill gegn öllum afbrigðum af BCR-ABL með uppbyggingarþáttum, þ.m.t. kolefnis-kolefnis þrítengi, sem skapa háa bindisækni í óstökkbreytt BCR-ABL og stökkbreyttar gerðir af ABL-kínasanum.

Lyfhrif

Pónatíníb hamlar týrósin-kínasavirkni ABL með IC_{50} gildinu 0,4 nM og T315I-stökkbreytt ABL með IC_{50} gildinu 2,0 nM. Í frumuprófum gat pónatíníb yfirstigið ónæmi fyrir ímatíníbi, dasatíníbi og nílótíníbi af völdum stökkbreytinga á kínasahneppi BCR-ABL. Í forklínískum rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum var skorið úr um að 40 nM séu sú pónatíníþéttni sem nægir til að hamla lífvæni frumna sem tjá öll prófuð BCR-ABL stökkbrigði um > 50% (þ.m.t. T315I) og hefta tilkomu stökkbreyttra klóna. Í frumuprófi með hröðuðum stökkbreytandi áhrifum (cell-based accelerated mutagenesis assay) fannst engin stökkbreyting á BCR-ABL sem gat leitt til ónæmis fyrir 40 nM pónatíníþéttni.

Pónatíníb olli æxlisminnkun og lengdri lifun hjá músunum sem báru æxli sem tjá óstökkbreytt eða T315I-stökkbreytt BCR-ABL.

Við 30 mg eða hærri skammta er lágstyrkur pónatíníbs þegar stöðugu ástandi hefur verið náð í plasma venjulega hærri en 21 ng/ml (40 nM). Við 15 mg eða hærri skammta sást $\geq 50\%$ lækun á fosfórun sem líkist CRK (CRKL), sem gefur til kynna BCR-ABL hömlun, í einkjarna frumum í almennu blóðrásinni hjá 32 af 34 sjúklingum (94%).

Pónatíníb hamlar virkni annarra kínasa sem máli skipta í klínísku tilliti með IC_{50} gildum undir 20 nM og hefur sýnt frumuvirkni gegn RET, FLT3, og KIT og meðlimum FGFR, PDGFR og VEGFR fjölskyldnanna af kínösum.

Raflífeðlisfræði hjartans

Möguleg lengingaráhrif Iclusig á QT-bilið voru metin hjá 39 sjúklingum með hvítblæði sem fengu 30 mg, 45 mg eða 60 mg af Iclusig einu sinni á sólarhring. Röð af hjartarafritum var tekin í þríriti við upphaf rannsóknarinnar og þegar jafnvægi var náð til að meta áhrif pónatíníbs á QT-bilin. Engra klínískt marktækra breytinga varð vart á meðal QTc-bilinu (þ.e. > 20 ms) í rannsókninni frá upphafi hennar. Þar að auki sýna lyfjahvarfa- og lyfhrifalíkön engin tengsl milli útsetningar og verkunar og áætluð meðalbreyting QTcF var -6,4 ms (efra öryggisbil -0,9 ms) við C_{max} hjá hópnum sem fékk 60 mg.

Verkun og öryggi

Sjúklingar með CML og Ph+ ALL sem hafa áður fengið meðferð með öðrum týrósin-kínasahemlum (TKI) eða eru með T315I stökkbreytingu

PACE rannsókn

Öryggi og verkun Iclusig hjá sjúklingum með langvinnt kyrmíngahvítblæði (CML) og Filadelfíulítningsjákvætt, brátt eitilfrumuhvítblæði (Ph+ ALL) sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki undangengna meðferð með týrósin-kínasahemlum (TKI) var metið í einsarma, opinni, alþjóðlegri, fjölsetra rannsókn. Öllum sjúklingum voru gefin 45 mg af Iclusig einu sinni á sólarhring með möguleika á að stíglækka skammtinn og gera hlé á meðferð en hefja síðan skammtagið á ný og stíghækka skammtinn. Sjúklingum var skipað í einn af sex rannsóknarhópum miðað við sjúkdómsfasa (CML í stöðugum fasa; CML í hröðunarfasa; eða CML í bráðafasa/Ph+ ALL), ónæmi eða óþol fyrir dasatíníbi eða nílótíníbi og hvort T315I-stökkbreyting var fyrir hendi.

Ónæmi hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa var skilgreint sem skortur á að ná annaðhvort fullkominni blóðsvörun (eftir að hámarki 3 mánuði), minni háttar frumuerfðafræðilegri svörun (eftir að hámarki 6 mánuði) eða meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun (eftir að hámarki 12 mánuði) meðan þeir notuðu dasatíníð eða nilótíníð. Sjúklingar með CML í stöðugum fasa, þar sem vart varð við tap á svörun eða fram kom stökkbreyting á kinasahneppi án fullkominnar frumuerfðafræðilegrar svörunar eða CML versnaði í hröðunarfasa eða bráðafasa einhvern tíma meðan þeir notuðu dasatíníð eða nilótíníð, voru einnig taldir hafa myndað ónæmi. Ónæmi hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa/Ph+ ALL var skilgreint sem skortur á að ná annaðhvort meiriháttar blóðsvörun (CML í hröðunarfasa eftir að hámarki 3 mánuði, CML í bráðafasa/Ph+ ALL eftir að hámarki 1 mánuð), tap á meiriháttar blóðsvörun (einhvern tíma) eða tilkoma stökkbreytingar á kinasahneppi án meiriháttar blóðsvörunar meðan þeir notuðu dasatíníð eða nilótíníð.

Óþol var skilgreint sem stöðvun meðferðar með dasatíníði eða nilótíníði vegna eiturverkana, þrátt fyrir kjörmeðferð, þegar ekki var fyrir hendi fullkomin frumuerfðafræðileg svörun hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa eða meiriháttar blóðsvörun hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa, CML í bráðafasa eða Ph+ ALL.

Aðalendapunktur til að meta verkun hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa var meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun, sem fól í sér bæði fullkomna svörun og hlutasvörun af því tagi eftir að hámarki 12 mánuði. Aukaendapunktur til að meta verkun hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa voru fullkomin blóðsvörun og meiriháttar sameindasvörun.

Aðalendapunktur til að meta verkun hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa/Ph+ ALL var meiriháttar blóðsvörun, skilgreind annaðhvort sem fullkomin blóðsvörun eða engar vísbendingar um hvítblæði. Aukaendapunktur til að meta verkun í CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa/Ph+ ALL voru meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun og meiriháttar sameindasvörun.

Auk þess voru notaðir eftirfarandi aukaendapunktur til að meta verkun hjá öllum sjúklingum: staðfest meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun, tími fram að svörun, tímalengd svörunar, lifun án versunar og heildarlifun. Einnig voru gerðar post-hoc greiningar til að meta tengsl skammvinnrar meiriháttar frumuerfðafræðilegrar svörunar (MCyR) og meiriháttar sameindasvörunar (MMR) við lifun án versunar sjúkdóms og heildarlifun, viðhald svörunar (meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun og meiriháttar sameindasvörun) eftir skammtaminnkun og lifun án versunar sjúkdóms og heildarlifun með tilliti til slagæðastíflu.

Í rannsóknina voru skráðir 449 sjúklingar og þar af voru 444 gjaldgengir til greiningar: 267 sjúklingar með CML í stöðugum fasa (hópur með ónæmi/óþol: n = 203, hópur með T315I: n = 64); 83 sjúklingar með CML í hröðunarfasa (hópur með ónæmi/óþol: n = 65; hópur með T315I: n = 18); 62 sjúklingar með CML í bráðafasa (hópur með ónæmi/óþol: n = 38; hópur með T315I: n = 24) og 32 sjúklingar með Ph+ ALL (hópur með ónæmi/óþol: n = 10, hópur með T315I: n = 22). Meiriháttar eða betri frumuerfðafræðileg svörun (meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun, meiriháttar sameindasvörun eða fullkomin sameindasvörun) við fyrri notkun dasatíníðs eða nilótíníðs náðist aðeins hjá 26% sjúklinga með CML í stöðugum fasa og meiriháttar eða betri blóðsvörun (meiriháttar blóðsvörun, meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun, meiriháttar sameindasvörun eða fullkomin sameindasvörun) við fyrri meðferð náðist aðeins hjá 21% sjúklinga með CML í hröðunarfasa og 24% sjúklinga með CML í bráðafasa /Ph+ ALL. Lýðfræðilegum sérkennum þátttakenda við upphaf rannsóknarinnar er lýst í töflu 9 hér fyrir neðan.

Tafla 9 Lýðfræðilegar upplýsingar og sérkenni sjúkdómsins fyrir PACE rannsókn

Sérkenni sjúklinga við innskráningu	Öryggisþýði samtals N = 449
Aldur	
Miðgildi, ár (dreifisvið)	59 (18-94)
Kyn, n (%)	
Karlkyn	238 (53%)
Kynþáttur, n (%)	
Af asískum uppruna	59 (13%)
Svartur kynstofn	25 (6%)
Hvítur kynstofn	352 (78%)
Aðrir	13 (3%)
Færnismat skv. ECOG-skala, n (%)	
ECOG = 0 eða 1	414 (92%)
Sjúkdómssaga	
Miðgildi tíma frá greiningu fram að fyrsta skammti, ár (dreifisvið)	6,09 (0,33-28,47)
Fjöldi með ónæmi fyrir fyrri TKI-meðferð ^a , n (%)	374 (88%)
Fjöldi fyrri TKI-meðferða, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
BCR-ABL stökkbreyting greind við innskráningu, n (%)^b	
Engin	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
Fjölkvillar	
Háþrýstingur	159 (35%)
Sykursýki	57 (13%)
Kólesterólhækkun	100 (22%)
Saga um blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta	67 (15%)
^a af 472 sjúklingum sem tilkynntu um fyrri meðferð með týrósínkínasahemlunum (TKI) dasatíníbi eða nilótíníbi.	
^b Af sjúklingunum með eina eða fleiri BCR-ABL kinasahneppisstökkbreytingu greinda við innskráningu, 37 einstakar stökkbreytingar greindust.	

Alls voru 55% sjúklinga með eina eða fleiri BCR-ABL kinasahneppisstökkbreytingu við innskráningu og þær algengustu voru: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) og F359V (4%). Hjá 67% sjúklinga með CML í stöðugum fasa í hópnum með ónæmi/óþol greindust engar stökkbreytingar við innskráningu í rannsókna.

Yfirlit yfir verkunarniðurstöður er að finna í töflu 10, töflu 11 og töflu 12.

Tafla 10 Verkun Iclusig hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa og ónæmi eða óþol

	Heildin (N = 267)	Með ónæmi eða óþol	
		Hópur með ónæmi/óþol (N = 203)	Hópur með T315I (N = 64)
Frumuerfðafræðileg svörun			
Meiriháttar svörun ^a í% (95% öryggisbil, CI)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Fullkomin svörun í% (95% öryggisbil, CI)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Meiriháttar sameindasvörun^b í% (95% öryggisbil, CI)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
^a Aðalendapunktur hjá rannsóknarhópum með CML í stöðugum fasa var meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun, sem felur í sér bæði fullkomna svörun (engar greinanlegar Ph+ frumur) og hlutasvörun (1% til 35% Ph+ frumur) af því tagi. ^b Mæld í almennu blóðrásinni. Skilgreind sem $\leq 0,1\%$ hlutfall af BCR-ABL á móti ABL-umritum á alþjóðlega skalanum (International Scale, IS) (þ.e. $\leq 0,1\%$ BCR-ABL ^{IS} ; sjúklingar verða að vera með b2a2/b3a2 (p210) umrit) í almennu blóðrásinni mælt með rauntíma polýmerasakeðjuverkun (qRT PCR). Lokadagur gagna fyrir gagnagrunn, 6. febrúar 2017			

Sjúklingar með CML í stöðugum fasa sem fengu færri meðferðir með týrósínkinasahemlum (TKI) náðu hærri frumuerfðafræðilegum svörunum, blóðsvörunum og sameindasvörunum. Af sjúklingum með CML í stöðugum fasa náðu 75% (12/16) sem höfðu fengið eina TKI-meðferð, 68% (66/97) sem höfðu fengið tvær, 44% (63/142) sem höfðu fengið þrjár og 58% (7/12) sem höfðu fengið fjórar meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun meðan þeir tóku Iclusig. Miðgildisstyrkur skammta var 28 mg/sólarhring eða 63% af ætluðum 45 mg skammti.

Af þeim sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem greindust ekki með neina stökkbreytingu við innskráningu náðu 49% (66/136) meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun.

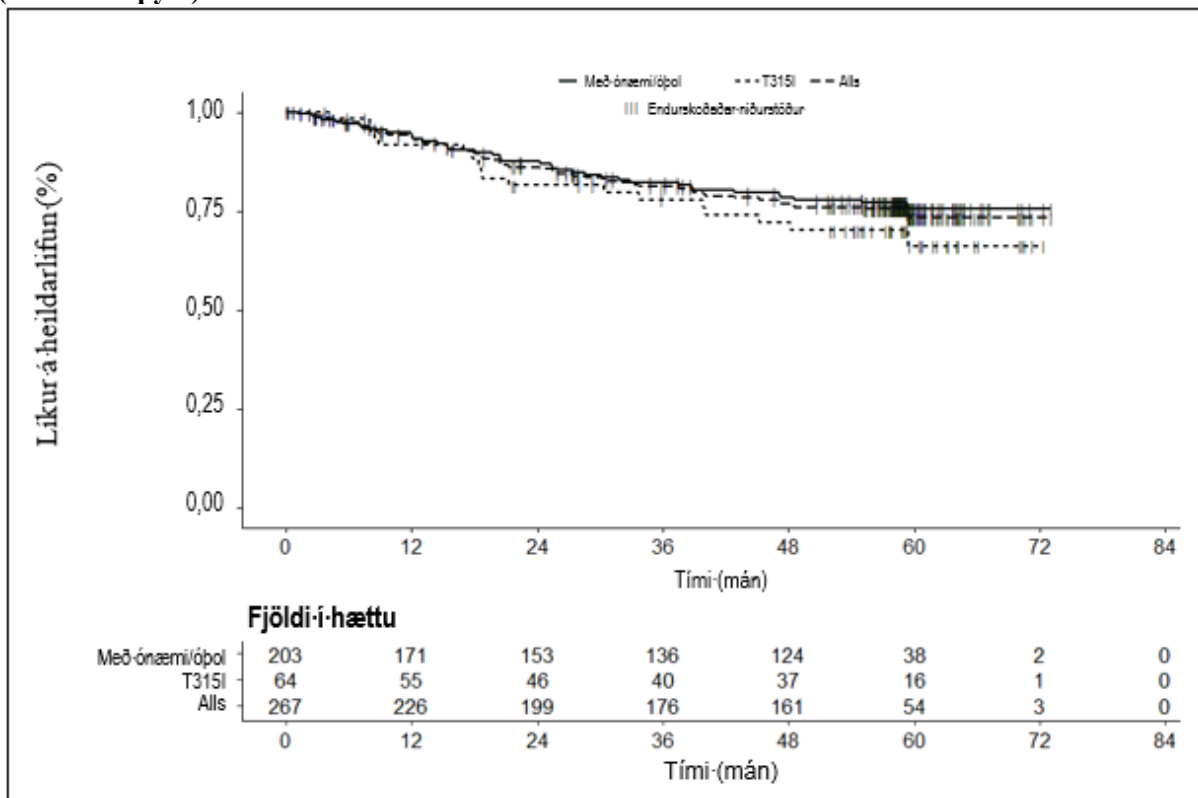
Meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun náðist eftir meðferð með Iclusig gegn öllum BCR-ABL stökkbreytingum sem greindust við innskráningu hjá fleiri en einum sjúklingi með CML í stöðugum fasa.

Hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun var miðgildi tímans fram að henni 2,8 mánuðir (dreifisvið: 1,6 til 11,3 mánuðir) og hjá sjúklingum sem náðu meiriháttar sameindasvörun var miðgildi tímans fram að henni 5,5 mánuðir (dreifisvið: 1,8 til 55,5 mánuðir). Á þeim tíma sem uppfærðri skýrslu var skilað, þegar allir áframhaldandi sjúklingar höfðu fengið eftirfylgni að lágmarki í 64 mánuði, hafði miðgildi tímalengdar meiriháttar frumuerfðafræðilegrar svörunar og meiriháttar sameindasvörunar enn ekki náðst. Miðað við Kaplan-Meier mat er áætlað að 82% (95% öryggisbil, CI: [74%-88%]) sjúklinga með CML í stöðugum fasa (miðgildi meðferðarlengdar: 32,2 mánuðir) sem náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun haldi þeirri svörun eftir 48 mánuði og 61% (95% öryggisbil, CI: [51%-70%]) sjúklinga með CML í stöðugum fasa sem náðu meiriháttar sameindasvörun haldi enn þeirri svörun eftir 36 mánuði. Líkurnar á að allir sjúklingar með CML í stöðugum fasa viðhéldu frumuerfðafræðilegri svörun og meiriháttar sameindasvörun breyttust ekki frekar þegar greiningin var lengd í 5 ár.

Við lágmarkseftirfylgni, sem var 64 mánuðir, breyttist sjúkdómur 3,4% sjúklinga (9/267) með CML í stöðugum fasa yfir í CML í hröðunarfasa eða CML í bráðafasa.

Miðgildi heildarlifunar hefur ekki enn verið náð hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa (N = 267), hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa í hópi A með ónæmi/óþol (N = 203) og hjá T315I sjúklingum í hópi B (N = 64). Líkurnar á lifun eftir 2, 3, 4 og 5 ár eru áætlaðar 86,0%, 81,2%, 76,9% og 73,3%, í sömu röð, hjá sjúklingahópnum með CML í stöðugum fasa eins og sýnt er á mynd 1.

Mynd 1 - Kaplan-Meier mat á heildarlifun hjá þýðinu með CML í stöðugum fasa (meðferðarþýði)



Hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun eða meiriháttar sameindasvörun á fyrsta ári meðferðar var marktæk aukning á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun í samanburði við þá sjúklinga sem náðu ekki ofangreindum árangri. Meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun eftir þriggja mánaða meðferð var með sterka og tölfræðilega marktæka fylgni við lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun ($p < 0,0001$ annars vegar og $p = 0,0006$ hins vegar). Tölfræðilega marktæk fylgni var milli lifunar án versnunar sjúkdóms og heildarlifunar þegar meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun var til staðar eftir 12 mánaða meðferð ($p = 0,0001$ annars vegar og $p = 0,0012$ hins vegar).

Tafla 11 Verkun Iclusig hjá sjúklingum með langt genginn CML sjúkdóm og ónæmi eða óþol

	CML í hröðunarfasa			CML í bráðafasa		
	Heildin (N = 83)	Með ónæmi eða óþol		Heildin (N = 62)	Með ónæmi eða óþol	
		Hópur með ónæmi/óþol (N = 65)	Hópur með T315I (N = 18)		Hópur með ónæmi/óþol (N = 38)	Hópur með T315I (N = 24)
Blóðsvörunartíðni						
Meiriháttar blóðsvörun ^a í% (95% öryggisbil, CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Fullkomin blóðsvörun ^b í% (95% öryggisbil, CI)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun^c í% (95% öryggisbil, CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a Aðalendapunktur fyrir rannsóknarhópa með CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa/Ph+ ALL var meiriháttar blóðsvörun, sem felur bæði í sér fullkomna blóðsvörun og engar vísbendingar um hvítblæði. ^b Fullkomin blóðsvörun: Hvít blóðkorn $\leq$ eðlilegum efri mörkum stofnunar, heildarfjöldi daukfyrninga $\geq 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$, engar kímfrumur eða formerglingar í almennu blóðrásinni, beinmergskímfrumur $\leq 5\%$, merglingar plús millimerglingar í almennu blóðrásinni $< 5\%$, basófilar $< 5\%$ í almennu blóðrásinni. Engin einkenni annars staðar en í beinmerg (þ.m.t. engin lifrarstækkun eða miltisstækkun). ^c Meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun felur bæði í sér fullkomna svörun (engar greinanlegar Ph+ frumur) og hlutasvörun (1% til 35% Ph+ frumur) af því tagi. Lokadagur gagna fyrir gagnagrunn, 6. febrúar 2017						

Miðgildisstyrkur skammta var 32 mg/sólarhring hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa.

Tafla 12 Verkun Iclusig hjá sjúklingum með Ph+ ALL og ónæmi eða óþol

	Heildin (N = 32)	Með ónæmi eða óþol	
		Hópur með ónæmi/óþol (N = 10)	Hópur með T315I (N = 22)
Blóðsvörunartíðni			
Meiriháttar blóðsvörun ^a í% (95% öryggisbil, CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Fullkomin blóðsvörun ^b í% (95% öryggisbil, CI)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun^c í% (95% öryggisbil, CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a Aðalendapunktur fyrir rannsóknarhópa með CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa/Ph+ ALL var meiriháttar blóðsvörun, sem felur bæði í sér fullkomna blóðsvörun og engar vísbendingar um hvítblæði. ^b Fullkomin blóðsvörun: Hvít blóðkorn $\leq$ eðlilegum efri mörkum stofnunar, heildarfjöldi daufkýrninga $\geq 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$, engar kímfrumur eða formerglingar í almennu blóðrásinni, beinmergskímfrumur $\leq 5\%$, merglingar plús millimerglingar í almennu blóðrásinni $< 5\%$, basófilar $< 5\%$ í almennu blóðrásinni. Engin einkenni annars staðar en í beinmerg (þ.m.t. engin lifrarstækkun eða miltisstækkun). ^c Meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun felur bæði í sér fullkomna svörun (engar greinanlegar Ph+ frumur) og hlutasvörun (1% til 35% Ph+ frumur) af því tagi. Lokadagur gagna fyrir gagnagrunn, 6. febrúar 2017			

Miðgildisstyrkur skammta var 44 mg/sólarhring hjá sjúklingum með CML í bráðafasa/Ph+ ALL.

Miðgildi tímans fram að meiriháttar blóðsvörun hjá sjúklingum var 0,7 mánuðir (dreifisvið: 0,4 til 5,8 mánuðir) í CML í hröðunarfasa, 1,0 mánuður (dreifisvið 0,4 til 3,7 mánuðir) í CML í bráðafasa og 0,7 mánuðir (dreifisvið: 0,4 til 5,5 mánuðir) í Ph+ ALL. Á þeim tíma sem uppfærðri skýrslu var skilað, þegar allir áframhaldandi sjúklingar höfðu fengið eftirfylgni að lágmarki í 64 mánuði, var áætlað miðgildi tímalengdar meiriháttar blóðsvörunar hjá sjúklingum 12,9 mánuðir (dreifisvið: 1,2 til 68,4 mánuðir) í CML í hröðunarfasa (miðgildi meðferðarlengdar: 19,4 mánuðir), 6,0 mánuðir (dreifisvið 1,8 til 59,6 mánuðir) í CML í bráðafasa (miðgildi meðferðarlengdar: 2,9 mánuðir) og 3,2 mánuðir (dreifisvið: 1,8 til 12,8 mánuðir) í Ph+ ALL (miðgildi meðferðarlengdar: 2,7 mánuðir).

Hjá öllum sjúklingum í PACE fasa 2 rannsókninni benti sambandið milli skammta og öryggis til þess að aukning sé marktæk á ≥ 3 . stigs aukaverkunum (hjärtabilun, segamyndun í slagæðum, háþrýstingi, blóðflagnafæð, brisbólgu, daufkýrningafæð, útbrotum, ALT-hækkun, AST-hækkun, lípasahækkun, mergbælingu, liðverkir) á skammtabilinu 15 til 45 mg einu sinni á dag.

Greining á sambandinu milli skammta og öryggis í PACE fasa 2 rannsókninni, eftir leiðréttingu fyrir skýribreytum, sýndi að heildarskammtur tengist á marktækan hátt aukinni hættu á slagæðastíflum, með líkindahlutfalli sem nemur u.þ.b. 1,6 fyrir hverja 15 mg aukningu. Þar að auki gefa niðurstöður úr lógístískum aðhvarfsgreiningum (tvíundargreiningum) á upplýsingum frá sjúklingum í fasa 1 rannsókninni til kynna samband milli almennrar útsetningar (AUC) og segamyndunartilvika í slagæðum. Því er búist við að lækkun á skammti dragi úr hættu á stíflum í æðum. Hins vegar benti greiningin til þess að áhrif hærri skammta kunni að viðhaldast eftir að notkun þeirra er hætt, þannig að allt að nokkrir mánuðir geti liðið áður en skammtalækkun skilar sér í minnkaðri áhættu. Aðrar skýribreytur sem sýna tölfræðilega marktækt samband við stíflumyndun í æðum í þessari greiningu eru heilsufarssaga um blóðþurrð og aldur.

Skammtalækkun hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa

Í PACE fasa 2 rannsókninni var ráðlagt að lækka skammta í kjölfar aukaverkana. Frekari ráðleggingar voru innleiddar í þessa rannsókn um að lækka skammtinn framvirkt hjá öllum sjúklingum með CML í stöðugum fasa, þótt engar aukaverkanir væru fyrir hendi, í þeim tilgangi að draga úr hættu á stíflum í æðum.

Í eftirfylgni sem var að lágmarki 48 mánuðir, og um það bil tveimur árum eftir að mælt var með skammtaminnkun, voru 110 sjúklingar með CML í stöðugum fasa enn til staðar. Meirihluti þessara sjúklinga (75% sjúklinga, 82/110) voru sagðir hafa fengið 15 mg í síðasta skammti sem gefinn var, 22% sjúklinga (24/110) höfðu fengið 30 mg og 4% sjúklinga (4/110) höfðu fengið 45 mg. Við lok rannsóknarinnar (eftirfylgni sem var að lágmarki 64 mánuðir og meira en þremur árum eftir að mælt var með skammtaminnkun) voru 99 sjúklingar með CML í stöðugum fasa enn til staðar og 77 (78%) þessara sjúklinga fengu 15 mg í síðasta skammti sem gefinn var í rannsókninni.

Öryggi

Í PACE fasa 2 rannsókninni náðu 86 sjúklingar með CML í stöðugum fasa meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun við notkun á 45 mg skammti og 45 sjúklingar með CML í stöðugum fasa náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun eftir skammtalækkun niður í 30 mg, aðallega vegna aukaverkana.

Stíflur í æðum komu fram hjá 44 af þessum 131 sjúklingi. Flest þessara tilvika komu fram við notkun á skammti sem skilaði meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun hjá sjúklingnum; færri tilvik komu fram eftir skammtalækkun.

Tafla 13 Fyrstu stíflur í æðum hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun við notkun á 45 mg eða 30 mg (upplýsingar sem náð var í hinn 7. apríl 2014)

	Nýlegasti skammtur áður en fyrsta stífla í æð kom fram		
	45 mg	30 mg	15 mg
Náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun á 45 mg (N = 86)	19	6	0
Náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun á 30 mg (N = 45)	1	13	5

Miðgildi tíma fram að fyrstu slagæðastíflu í hjartaæðum var 351 dagur, fram að fyrstu slagæðastíflu í heilaæðum 611 dagar og fram að fyrstu slagæðastíflu í útlimaæðum 605 dagar. Eftir að búið var að aðlaga fyrir útsetningu var tíðni fyrstu slagæðastíflu hæst á fyrstu tveimur árum eftirfylgni og minnkaði með minnkandi dagsskammti (eftir að búið var að mæla með skammtaminnkun). Einnig geta aðrir þættir en skammtastærðir haft áhrif á hættu á slagæðastíflu.

Verkun

Úr PACE fasa 2 rannsókninni liggja fyrir niðurstöður varðandi varðveislu svörunar (meiriháttar frumuerfðafræðilegrar svörunar og meiriháttar sameindasvörunar) hjá öllum sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem gengust undir skammtalækkun af einhverjum orsökum. Tafla 14 sýnir þessar upplýsingar um sjúklinga sem náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun og meiriháttar sameindasvörun við notkun á 45 mg. Svipaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga sem náðu framangreindum árangri við notkun á 30 mg.

Meirihluti sjúklinga sem gengust undir skammtalækkun varðveittu svörunina (meiriháttar frumuerfðafræðilega svörun og meiriháttar sameindasvörun) allan eftirfylgnitímann sem upplýsingar liggja fyrir um á þessari stundu. Á grundvelli einstaklingsbundins mats á ávinningi/áhættu var skammturinn ekkert lækkaður hjá hluta sjúklinga.

Tafla 14 Svörun viðhaldið hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa, sem náðu meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun eða meiriháttar sameindasvörun á 45 mg skammti (upplýsingar sem náð var í þann 6. febrúar 2017)

	Meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun náð á 45 mg (N = 86)		Meiriháttar sameindasvörun náð á 45 mg (N = 63)	
	Fjöldi sjúklinga	Meiriháttar frumuerfðafræðilega svörun viðhaldið	Fjöldi sjúklinga	Meiriháttar sameindasvörun viðhaldið
Engin skammtaminnkun	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Skammtaminnkun aðeins niður í 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 mánaða skammtaminnkun í 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 mánaða skammtaminnkun í 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 mánaða skammtaminnkun í 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18 mánaða skammtaminnkun í 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 mánaða skammtaminnkun í 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 mánaða skammtaminnkun í 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Hvers kyns skammtaminnkun í 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 mánaða skammtaminnkun í 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 mánaða skammtaminnkun í 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12 mánaða skammtaminnkun í 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18 mánaða skammtaminnkun í 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ 24 mánaða skammtaminnkun í 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 mánaða skammtaminnkun í 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

Virgni Iclusig gegn hvítblæði var einnig metin í I. stigs rannsókn með hækkandi skömmtum þar sem þátttakendur voru 65 sjúklingar með CML og Ph+ ALL; rannsókninni er lokið. Af 43 sjúklingum með CML í stöðugum fasa náði 31 sjúklingur meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun þegar miðgildi eftirfylgnitíma var 55,5 mánuðir (dreifisvið: 1,7 til 91,4 mánuðir). Þegar skýrslu var skilað var meiriháttar frumuefnafræðileg svörun fyrir hendi hjá 25 sjúklingum með CML í stöðugum fasa (miðgildi tímalengdar svörunarinnar hafði ekki verið náð).

OPTIC opin slembiröðuð fasa 2 rannsókn

Öryggi og verkun Iclusig var metið í OPTIC fasa 2 rannsókninni, skammtarannsókn (dose-optimization trial). Gjaldgengir sjúklingar voru með CML í stöðugum fasa með sjúkdóm sem talinn var vera ónæmur fyrir fyrri meðferð með að minnsta kosti 2 kínasahemlum eða sem eru með T315I stökkbreytinguna. Ónæmi hjá CML í stöðugum fasa meðan fyrri kínasahemill var notaður var skilgreint sem skortur á að ná fram annaðhvort fullkominni blóðsvörun (eftir að hámarki 3 mánuði), minniháttar frumuerfðafræðilegri svörun (eftir að hámarki 6 mánuði) eða meiriháttar frumuerfðafræðilegri svörun (eftir að hámarki 12 mánuði) eða ef fram kom stökkbreyting á nýju BCR-ABL1 kínasahneppi eða nýmyndun klóna. Sjúklingar þurftu að hafa > 1% BCR-ABL1^{IS} (með

rauntíma polýmerasakeðjuverkun) við innskráningu í rannsókn. Sjúklingar fengu einn af þremur upphafsskömmum: 45 mg til inntöku einu sinni á sólarhring, 30 mg til inntöku einu sinni á sólarhring eða 15 mg til inntöku einu sinni á sólarhring. Sjúklingar sem fengu 45 mg eða 30 mg upphafsskammt fengu skylduskammtaminnkun í 15 mg einu sinni á sólarhring þegar þeir náðu $\leq 1\%$ BCR-ABL^{1S}. Aðalendapunktur verkunar var sameindasvörun sem byggðist á því að ná $\leq 1\%$ BCR-ABL^{1S} við 12 mánuði. Allir sjúklingar náðu 12 mánaða tímapunkti (aðalendapunkti) fyrir lokadagsetningu fyrir aðalgreiningargögn. Miðgildi tímalengdar eftirfylgni fyrir 45 mg hópinn (N = 94) var 77,9 mánuðir (95% CI: 72,4; 84,0). Eingöngu niðurstöðum verkunar fyrir ráðlagðan upphafsskammt 45 mg er lýst hér að neðan. Alls fengu 282 sjúklingar Iclusig: 94 fengu 45 mg upphafsskammt, 94 fengu 30 mg upphafsskammt og 94 fengu 15 mg upphafsskammt. Lýðfræðilegum sérkennum þátttakenda við upphaf rannsóknar er lýst í töflu 15 fyrir sjúklinga sem fengu 45 mg upphafsskammt.

Tafla 15 Lýðfræðilegar upplýsingar og sérkenni sjúkdómsins fyrir OPTIC rannsókn

<u>Sérkenni sjúklinga við innskráningu</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Aldur	
Miðgildi, ár (dreifisvið)	46 (19 til 81)
Kyn, n (%)	
Karlkyn	50 (53%)
Kynþáttur, n (%)	
Hvítur kynstofn	73 (78%)
Af asískum uppruna	16 (17%)
Aðrir/óþekkt	4 (4%)
Svartur kynstofn	1 (1%)
Færnismat skv. ECOG skala, n (%)	
ECOG 0 eða 1	93 (99%)
Sjúkdómssaga	
Miðgildi tíma frá greiningu fram að fyrsta skammti, ár (dreifisvið)	5,5 (1 til 21)
Fjöldi með ónæmi fyrir fyrri kinasahemli, n (%)	92 (98%)
Ein eða fleiri BCR-ABL stökkbreyting á kinasahneppi var fyrir hendi, n (%)	41 (44%)
Fjöldi fyrri kinasahemla, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
T315I stökkbreyting við upphaf rannsóknar	25 (27%)
Fjölkvillar	
Háþrýstingur	29 (31%)
Sykursýki	5 (5%)
Kólesterólhækkun	3 (3%)
Saga um blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta	3 (3%)

Niðurstöður um verkun eru teknar saman í töflu 16.

Aðalendapunkti var náð hjá sjúklingum sem fengu 45 mg upphafsskammt.

Í heildina voru 44% sjúklinga með eina eða fleiri BCR-ABL stökkbreytingu á kinasahneppi við upphaf rannsóknarinnar, en sú algengasta var T315I (27%). Undirhópagreining byggð á T315I stökkbreytingarstöðu við upphaf rannsóknarinnar sýndi svipað $\leq 1\%$ BCR-ABL^{1S} hlutfall eftir 2 mánuði hjá sjúklingum með og án T315I (sjá töflu 16 hér að neðan). Engar stökkbreytingar greindust við innskráningu í rannsóknina hjá 54% sjúklinganna sem fengu 45 mg upphafsskammt.

Við 6,5 ára miðgildi eftirfylgni meðal sjúklinga með CML í stöðugum fasa var hlutfall sjúklinga sem upplifðu umbreytingu á sjúkdómi sínum 11,7% fyrir CML í hröðunarfasa og 3,2% fyrir CML í bráðafasa.

Tafla 16 Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem fengu Iclusig með upphafsskammt 45 mg í OPTIC fasa 2 rannsókninni

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93) ^(a)
Sameindasvörun eftir 12 mánuði^(b)	
Heildar $\leq 1\%$ BCR-ABL1 ^{IS} hlutfall % (n/N) (98,3% CI) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Sjúklingar með T315I stökkbreytingu % (n/N) (95% CI)	44% (25/11) (24%, 65%)
Sjúklingar án T315I stökkbreytingar % (n/N) (95% CI)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Frumuerfðafræðileg svörun við 12 mánuði	
Meiriháttar svörun (MCyR) ^(e) % (n/N) (95% CI)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
Sjúklingar með T315I stökkbreytingu % (n/N) (95% CI)	52% (13/25) (31%, 72%)
Sjúklingar án T315I stökkbreytingar % (n/N) (95% CI)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) ITT-þýði (N = 93) skilgreint sem sjúklingar sem voru með b2a2/b3a2 BCR ABL1 umrita.

^(b) Aðalendapunktur var $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS} hlutfall við 12 mánuði. Skilgreint sem $\leq 1\%$ hlutfall af BCR ABL á mótí ABL umritum á alþjóðlega skalanum (International Scale, IS) (þ.e. $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}; sjúklingar verða að vera með b2a2/b3a2 (p210) umrit) í almennu blóðrásinni mælt með rauntíma polýmerasakeðjuverkun (qRT PCR).

^(c) 98,3% CI er reiknað með því að nota tvíliða nákvæmni (binomial exact) (Clopper-Pearson) aðferðina.

^(d) Af 93 sjúklingum voru tveir sjúklingar ekki með mat á stökkbreytingu við upphaf rannsóknar og voru útilokaðir frá svörun með stökkbreytingargreiningu.

^(e) Aukaendapunktur var meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun við 12 mánuði, sem felur í sér bæði fullkomna svörun (engar greinanlegar Ph⁺ frumur) og hlutasvörun (1% til 35% Ph⁺ frumur í að minnsta kosti 20 metafösom) af því tagi.

^(f) Greining er byggð á ITT frumuerfðafræðilegu þýði (N = 91) sem er skilgreint sem sjúklingar sem voru með frumuerfðafræðilegt mat við upphaf rannsóknar með að minnsta kosti 20 metafasa metna. Einn sjúklingur sem hafði fullkomna frumuerfðafræðilega svörun við upphaf rannsóknar var útilokaður frá greiningunni.

^(g) Af 91 sjúklingi var einn sjúklingur ekki með mat á stökkbreytingu við upphaf rannsóknar og var útilokaður frá svörun með stökkbreytingargreiningu.

Aukaendapunktur verkunar voru meðal annars fullkomin frumuerfðafræðileg svörun (CCyR) við 12 mánuði, meiriháttar sameindasvörun (MMR) við 12 og 24 mánuði, fullkomin blóðsvörun við 3 mánuði, tími fram að svörun, tímalengd svörunar, viðhald svörunar, lifun án versnunar (PFS) og heildarlifun (OS). Viðbótarmat innihélt hlutfall sameindasvörunar við hverja heimsókn sjúklings með 3ja mánaða millibili í 36 mánuði miðað við að náðst hafi $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}.

- Við 12 mánuði náðu 34% (32/93) fullkominni frumuerfðafræðilegri svörun og 17% (16/93) sjúklinga náðu meiriháttar sameindasvörun. Við 24 mánuði náðu 34% (18/75) sjúklinga meiriháttar sameindasvörun. Miðgildi tímalengdar meiriháttar sameindasvörunar hafði enn ekki náðst.
- Miðgildi tímalengdar pónatíníb meðferðar var 31 mánuður.
- Af 45 sjúklingum sem fengu skammtaminnkun úr 45 mg í 15 mg eftir að hafa náð $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}, höfðu 25 sjúklingar (55,6%) viðhaldið svörun sinni við minnkaðan skammt í að

minnsta kosti eitt ár. Af þessum 25 sjúklingum viðhéldu 16 sjúklingar (64%) svöruninni við 15 mg lengur en í 60 mánuði. Miðgildi tímalengdar svörunar (MR2) náðist ekki. Líkur á að viðhalda MR2 við 60 mánuði var 68,8% (95% CI 53,9; 79,8).

- Sameindasvörunarhlutfall ($\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}) eftir 60 mánuði var 64,0% (95% CI 42,5; 82,0) hjá sjúklingum með T315I-stökkbreytingu og 59,1% (95% CI 46,3; 71,0) hjá sjúklingum sem ekki voru með T315I-stökkbreytingu.
- Sameindasvörunarhlutfall ($\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}) við 12 mánuði var lægra meðal sjúklinga sem höfðu fengið ≤ 2 fyrri TKI-meðferðir (40%) samanborið við sjúklinga sem höfðu fengið ≥ 3 fyrri TKI-meðferðir (48%).

Sjúklingar með nýgreint Ph+ ALL

PhALLCON rannsókn

Verkun Iclusig í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum með minnkuðum styrkleika sem fylgt var eftir með áframhaldandi einlyfja meðferð með Iclusig var metin í PhALLCON, sem var slembiröðuð, fjölsetra, opin rannsókn með virkum samanburði.

Gjaldgengir sjúklingar voru með nýgreint Ph+ ALL. Slembiröðun var lagskipt eftir aldri við innleiðslumeðferð (18 til <45 ára; ≥ 45 til <60 ára; og ≥ 60 ára). Sjúklingum var slembiraðað (2:1) til að fá annaðhvort Iclusig 30 mg til inntöku einu sinni á sólarhring eða ímatíníð 600 mg til inntöku einu sinni á sólarhring ásamt 20 lotum af krabbameinslyfjameðferð, fylgt eftir með einlyfja Iclusig- eða ímatíníðmeðferð. Skammtur Iclusig var lækkaður í 15 mg einu sinni á sólarhring eftir að innleiðslufasa lauk og fullri MRD-neikvæðri svörun var náð. Ef sjúklingur missti MRD-neikvæða svörun á einhverjum tímapunkti eftir að skammtur sem byggðist á svörun var minnkaður í 15 mg var leyfilegt að auka skammt aftur í 30 mg einu sinni á sólarhring. Aðeins sjúklingar sem náðu fullu sjúkdómshléi eða ófullkomnu fullu sjúkdómshléi (CRi, incomplete complete remission) með MRD-neikvæðri svörun við lok innleiðslu gátu haldið áfram rannsóknarmeðferð samkvæmt ákvörðun rannsakanda.

Fasar og skammtaáætlanir rannsókna

- Innleiðslufasi: Sjúklingar fengu þrjár 28 daga lotur af upphafsskammti Iclusig sem var 30 mg til inntöku einu sinni á sólarhring eða upphafsskammti ímatíníðs sem var 600 mg til inntöku einu sinni á sólarhring; gefið frá degi 1 til dags 28 í lotum 1 til 3 í meðferðaráætluninni í samsettri meðferð með:
 - Vincristíni: 1,4 mg/m² í bláæð á dögum 1 og 14; að hámarki 2 mg, og
 - Dexametasóni: Sjúklingar <60 ára fengu 40 mg til inntöku á dögum 1 til 4 og á dögum 11 til 14. Sjúklingar ≥ 60 ára: 20 mg til inntöku á dögum 1 til 4 og á dögum 11 til 14.
- Styrkingarfasí (skipt á milli metótrexats og cýtarabíns): Sjúklingar fengu sex 28 daga lotur af Iclusig, þar sem byrjað var með þeim skammti sem notaður var í lok innleiðslufasans; aðlöguðum skammti sem byggður var á niðurstöðum fullrar MRD-neikvæðrar svörunar, eða ímatíníði þar sem byrjað var með þeim skammti sem notaður var í lok innleiðslufasans; gefið frá degi 1 til dags 28 í lotum 4 til 9 í meðferðaráætluninni í samsettri meðferð með:
 - Metótrexati: Sjúklingar <60 ára fengu 1.000 mg/m² á degi 1, gefið með 24 klst. innrennsli í bláæð. Sjúklingar ≥ 60 ára fengu 250 mg/m² á degi 1, gefið með 24 klst. innrennsli í bláæð. Björgunarmeðferð: fólínsýra. Rannsóknarlotur 4, 6 og 8.
 - Cýtarabín: Sjúklingar <60 ára fengu 1.000 mg/m² með 12 klukkustunda millibili á dögum 1, 3 og 5, gefið með 2 klst. innrennsli í bláæð. Sjúklingar ≥ 60 ára fengu 250 mg/m² með 12 klukkustunda millibili á dögum 1, 3 og 5, gefið með 2 klst. innrennsli í bláæð. Rannsóknarlotur 5, 7 og 9.
- Viðhaldsfasí: Sjúklingar fengu ellefu 28 daga lotur af Iclusig, þar sem byrjað var með þeim skammti sem notaður var í lok styrkingarfasans; aðlöguðum skammti sem byggður var á niðurstöðum fullrar MRD-neikvæðrar svörunar, eða ímatíníði þar sem byrjað var með þeim skammti sem notaður var í lok styrkingarfasans; gefið frá degi 1 til dags 28 í lotum 10 til 20 í meðferðaráætluninni í samsettri meðferð með:
 - Vincristíni: 1,4 mg/m² með inndælingu í bláæð í 1 mínútu á degi 1 í hverri lotu viðhaldsfasa, 1 inndæling/mánuði; að hámarki 2 mg, og

- o Prednisóni: Sjúklingar <60 ára: 200 mg/sólarhring, til inntöku, á dögum 1 til 5. Sjúklingar ≥60 til 69 ára: 100 mg/sólarhring, til inntöku, á dögum 1 til 5. Sjúklingar ≥70 ára: 50 mg/sólarhring, til inntöku, á dögum 1 til 5.

Eftir 20 meðferðarlotur með Iclusig eða ímatíníbi í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum héldu sjúklingar áfram að fá Iclusig (21%) eða ímatíníbi (9%) sem einlyfja meðferð þar til bakslag varð eftir fullt sjúkdómshlé (CR), sjúkdómur versnaði (PD), eða þar til sjúklingur gekkst undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, breytt var yfir í aðra meðferð eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Lýðfræðileg einkenni þátttakenda við upphaf rannsóknarinnar koma fram í töflu 17.

Tafla 17 Lýðfræðileg einkenni og sjúkdómseinkenni í PhALLCON

Einkenni sjúklings við skráningu	Iclusig 30 mg → 15 mg með krabbameins- lyfjameðferð (N = 164)	Imatinib 600 mg með krabbameins- lyfjameðferð (N = 81)
Aldur (ár)		
Miðgildi, ár (bil)	54 (19 til 82)	52 (19 til 75)
Aldurshópur^(a), n (%)		
18 til <45 ára	58 (35%)	29 (36%)
45 til <60 ára	45 (27%)	22 (27%)
≥60 ára	61 (37%)	30 (37%)
Kyn, n (%)		
Kvenkyns	90 (55%)	43 (53%)
Kynþáttur, n (%)		
Hvítur	104 (63%)	62 (77%)
Ekki tilgreint	28 (17%)	2 (3%)
Asískur	20 (12%)	11 (14%)
Svartur eða Bandaríkjamaður af afrískum uppruna	9 (5%)	4 (5%)
ECOG-færnistaða, n (%)		
0	72 (44%)	33 (41%)
1	85 (52%)	43 (53%)
2	7 (4%)	5 (6%)
Sjúkdómssaga		
BCR-ABL1 ríkjandi afbrigði p190 eða p210 til staðar, n (%)	154 (94%)	78 (96%)
Enginn sjúkdómur utan beinmergs, n (%)	154 (94%)	78 (96%)
Miðgildi, fjöldi hvítra blóðkorna ^(b) (bil)	4,37 (0,4 til 197)	3,21 (0,2 til 81)
Miðgildi, hvítblæðiskímfrumur í beinmerg (%)	80%	75%
Samhliða sjúkdómar, n (%)		
Hábrýstingur	58 (35%)	30 (37%)
Sykursýki	39 (24%)	24 (30%)
Blóðfíturöskun	29 (18%)	23 (28%)

^(a) Slembiröðun var lagskipt eftir aldri (18 til <45 ára; ≥45 til <60 ára; og ≥60 ára)

^(b) Fjöldi hvítra blóðkorna byggt á 10⁹/l

Helsti mælikvarðinn á verkun var full MRD-neikvæð svörun í lok innleiðslunnar. MRD-neikvæð svörun var skilgreind sem ≤0,01% BCR-ABL1 samkvæmt mati prófana sem gerðar voru á miðlægri rannsóknarstofu. Full svörun (CR status) var skilgreind sem <5% kímfrumur í beinmerg og enginn sjúkdómur utan beinmergs með blóðfræðilegri framför í að minnsta kosti 4 vikur samkvæmt mati rannsakanda.

Sjúklingahópur til greiningar á fullri MRD-neikvæðri svörun og sameindasvörun samanstóð af 232 slembiröðuðum sjúklingum með BCR-ABL1 ríkjandi p190- eða p210-afbrigði í upphafi, metið með prófun á miðlægri rannsóknarstofu (154 sjúklingar í Iclusig-hópnum og 78 í ímatíníbi-hópnum).

Helstu aukamælikvarðar verkunar varðandi lifun án aukaverkana (EFS, event-free survival) voru skilgreindir sem tími frá slembiröðun fram að fyrsta tilviki einhvers af eftirfarandi: fullri svörun var

ekki náð við lok innleiðslu, bakslag kom fram eftir að fullri svörun hafði verið náð, eða dauðsfall af hvaða orsök sem var. Sjúklingahópur til greiningar á lifun án aukaverkana (EFS) samanstóð af 245 slembiröðuðum sjúklingum í meðferðarþýðinu, þar af voru 164 slembiraðaðir sjúklingar í Iclusig-hópnum (þar á meðal 1 sjúklingur sem lést vegna COVID áður en hann fékk fyrsta skammtinn) og 81 slembiraðaður sjúklingur í ímatíníð-hópnum, nema annað sé tekið fram.

Heildartíðni blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu var 34% (56/164) í Iclusig-hópnum samanborið við 48% (39/81) í ímatíníð-hópnum.

Miðgildi tímalengdar eftirfylgni hvað varðar heildarlifun var 20,43 mánuðir (95% CI: 18,39; 23,93) hjá Iclusig-hópnum og 18,14 mánuðir (95% CI: 13,86; 24,25) hjá ímatíníð-hópnum.

Rannsóknin sýndi tölfræðilega marktækt hærra hlutfall fullrar MRD-neikvæðrar svörunar við lok innleiðslumeðferðar hjá sjúklingum sem var slembiraðað í Iclusig-hópinn samanborið við ímatíníð-hópinn.

Við lok gagnasöfnunar voru niðurstöður fyrir aukamælikvarðann lifun án aukaverkana ekki fullmótaðar, þar sem 33,5% nauðsynlegra tilvika voru til lokagreiningar (34/164 tilvik í Iclusig-hópnum og 24/81 tilvik í ímatíníð-hópnum).

Niðurstöður varðandi verkun eru teknar saman í töflu 18.

Tafla 18 Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með Ph+ ALL í PhALLCON^(a)

	Iclusig 30 mg → 15 mg með krabbameins- lyfjameðferð (N = 154)	Imatinib 600 mg með krabbameinslyfjameðferð (N = 78)
Full MRD-neikvæð svörun^(b) við lok innleiðslu		
Náð við lok innleiðslu % (n/N)	34,4% (53/154)	16,7% (13/78)
Áhættumunur (95% CI) ^(c)	0,18 (0,06; 0,29)	
p-gildi ^(d)	0,0021	
Hlutfallsleg áhætta (95% CI) ^(e)	2,06 (1,19; 3,56)	

MRD: lágmarks sjúkdómsleifar; CR: full svörun; MR: sameindasvörun; BCR-ABL1: „breakpoint cluster region-Abelson“.

^(a) Byggt á 232 slembiröðuðum sjúklingum með BCR-ABL1 ríkjandi p190- eða p210-afbrigði, metið með prófun á miðlægri rannsóknarstofu í upphafi.

^(b) Hlutfall fullrar MRD-neikvæðrar svörunar er skilgreint sem hlutfall sjúklinga sem náðu MRD-neikvæðri svörun ($\leq 0,01\%$ BCR-ABL1/ABL1 eða ógreinanleg BCR-ABL1-umritun í cDNA með ≥ 10.000 ABL1-umritunum og uppfylltu viðmið um fulla svörun).

^(c) Mismunur og 95% CI: leiðrétt áhætta fyrir ICLUSIG – leiðrétt áhætta fyrir ímatíníð og 95% CI þessara gilda.

^(d) p-gildi er byggt á Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) kí-kvaðrat prófi, með lagskiptingu samkvæmt slembiröðunarlögum (aldur): 18 til <45 ára, ≥ 45 til <60 ára, og ≥ 60 ára

^(e) Leiðrétt hlutfallsleg áhætta og 95% CI byggt á CMH aðferð eins og skilgreint er í neðanmálsgrein [d].

Börn

CML í stöðugum fasa

Þol, öryggi, lyfjahvörf, lyfhrif og verkun pónatíníbs til inntöku hafa verið metin í opinni fasa 1/2 rannsókn með stökum armi með 61 barni (≥ 1 til < 18 ára) með endurtekið eða þrálátt hvítblæði, eitilæxli eða föst æxli, með útvíkkðu þýði fyrir CML í stöðugum fasa.

Alls fengu 10 sjúklingar á aldrinum 6 til < 18 ára með CML í stöðugum fasa sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki a.m.k. eina fyrri meðferð með týrósínkínasahemli sem beindist að BCR-ABL eða höfðu T315I-stökkbreytingu á kínasahneppi meðferð með pónatíníbi.

Hjá þátttakendum með CML í stöðugum fasa var miðgildi útsetningar fyrir pónatíníbi 533 dagar (bil: 72; 1.100) og miðgildi meðaldagsskammts var 40,59 mg.

Aðalendapunktur verkunar hjá þátttakendum með CML í stöðugum fasa var meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun eftir 12 mánuði, metið samkvæmt hefðbundnum frumuerfðafræðilegum aðferðum eða FISH. Aukaendapunktur voru fullkomin blóðfræðileg svörun (CHR) eftir 6 mánuði, fullkomin frumuerfðafræðileg svörun (CCyR) eftir 12 mánuði, meiriháttar sameindasvörun (MMR) eftir 12 mánuði, tími fram að svörun (TTR), tímalengd svörunar (DoR), lifun án versnunar (PFS) og heildarlifun (OS).

Allir þátttakendur (100%) með CML í stöðugum fasa höfðu áður fengið meðferð með týrósínínasahemli sem beindist að BCR-ABL.

Hjá þessum þátttakendum var hlutfall meiriháttar frumuerfðafræðilegrar svörunar eftir 12 mánuði 90,0%. Fullkomin blóðfræðileg svörun (CHR) eftir 6 mánuði var 90%. Miðgildi tíma fram að frumuerfðafræðilegri svörun var 1 mánuður og fram að sameindasvörun 2,83 mánuðir. Klínísk verkun og öryggi pónatíníbs hjá börnum með CML í stöðugum fasa var í samræmi við það sem sést hefur hjá fullorðnum með CML í stöðugum fasa.

Ph+ ALL

Í opinni fasa 1/2 fjölsetra rannsókn með stökum armi (rannsókn 1501) hjá 11 börnum á aldrinum 9–17 með Ph+ ALL, Ph+ MPAL eða ára var lagt mat á öryggi, þol, lyfjahvörf og verkun pónatíníbs þegar það var gefið samhliða fjöllyfja krabbameinslyfjameðferð til meðferðar á Ph+ ALL hjá börnum með Ph+ ALL, Ph+ MPAL eða Ph-líkan ALL-sjúkdóm sem hafði tekið sig upp að nýju eða þar sem sjúklingur var ónæmur fyrir eða þoldi ekki a.m.k. eina fyrri meðferð með týrósínínasahemli sem beindist að BCR-ABL eða með Ph+ ALL sjúkdóm með T315I-stökkbreytingu.

Rannsóknin hjá börnum með R/R Ph+ ALL sem fengu pónatíníð í samsettri meðferð með öflugri 4-lyfja innleiðingaráætlun með krabbameinslyfjum (PEG-asparagínasa, dánórúbisíní, dexametasóni og vinkristíní) sýndi að pónatíníð einu sinni á sólarhring ásamt öflugri 4-lyfja meðferðaráætlun með krabbameinslyfjum þolist ekki hjá þessum sjúklingum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hámarksþéttni pónatíníbs kemur fram u.þ.b. 4 klst. eftir að lyfið er gefið til inntöku. Innan þess skammtabils sem skiptir máli í klínísku tilliti og metið var hjá sjúklingum (15 mg til 60 mg) reyndist pónatíníð valda skammtaháðri hækkun bæði á C_{max} og AUC. Þegar jafnvægi er náð við notkun 45 mg af pónatíníbi á sólarhring voru rúmfræðileg útsetningarmeðaltöl (frávikshlutföll, CV%) C_{max} 77 ng/ml (50%) og AUC_(0-τ) 1296 ng•klst./ml (48%). Eftir hvort sem er fituríka eða fitusnauða máltíð reyndist útsetning fyrir pónatíníbi (C_{max} og AUC) ekkert öðru vísi en á fastandi maga. Gefa má Iclusig með eða án matar. Samtímis notkun Iclusig og öflugs hemils magasýruseytingar olli smávægilegri lækkun á C_{max} pónatíníbs án þess að minnka AUC_{0-∞}.

Dreifing

Pónatíníð binst í miklum mæli (> 99%) við plasmaprótein *in vitro*. Blóð-/plasmahlutfall pónatíníbs er 0,96. Ekki er um fráhrindingu pónatíníbs að ræða við samtímis notkun íbúprófens, nifedipíns, própranolóls, salísýlsýru eða warfaríns. Þegar notaðir eru 45 mg dagskammtar er rúmfræðilegt meðaltal (CV%) sýnilegs dreifingarrúmmáls í jafnvægi 1101 lítri (94%) sem bendir til þess að pónatíníð dreifist í miklum mæli utan æða í líkamanum. Rannsóknir *in vitro* bentu til þess að pónatíníð sé annaðhvort ekki hvarfefni eða veikt hvarfefni bæði fyrir P-glýkóprótein og BCRP (brjóstakrabbameinsónæmisprótein). Pónatíníð er ekki hvarfefni fyrir lífrænu anjónaflutningsfjölpeptíðin OATP1B1 og OATP1B3 og lífræna katjónaflutningspróteinið OCT-1 úr mönnum.

Umbrot

Pónatíníð umbrottnar í óvirka karboxýlsýru fyrir tilstilli esterasa og/eða amídasa og umbrottnar fyrir tilstilli CYP3A4 í N-desmetýl umbrotsefni sem er fjórfalt óvirkara en pónatíníð. Af mæligildum pónatíníbs í blóðrásinni má rekja 58% til karboxýlsýru og 2% til N-desmetýl umbrotsefnisins.

Við meðferðarþéttni í sermi blokkaði pónatíníð ekki OATP1B1 eða OATP1B3, OCT1 eða OCT2, lífrænu anjónaflutningspróteinin OAT1 eða OAT3 eða útflutningspumpu gallsalts (BSEP) *in vitro*. Því er ólíklegt að klínískra lyfjamilliverkana verði vart vegna pónatíníðmiðlaðrar blokkunar gegn hvarfefnum þessara flutningspróteina. Rannsóknir *in vitro* benda til þess að klínískar lyfjamilliverkanir af völdum pónatíníðmiðlaðrar blokkunar gegn umbrotum hvarfefna fyrir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A eða CYP2D6 séu ólíklegar.

Rannsókn *in vitro* í lifrarfrumum úr mönnum benti til þess að klínískar lyfjamilliverkanir af völdum pónatíníðmiðlaðrar örvunar á umbrotum hvarfefna fyrir CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A séu jafnframt ólíklegar.

Brotthvarf

Eftir stakan og margendurtekna 45 mg skammta af Iclusig var lokahelmingunartími brotthvarfs pónatíníðs 22 klst. og jafnvægi næst venjulega innan 1 viku af samfelldri skammtagjöf. Þegar skammtur er gefinn einu sinni á sólarhring hækkar plasmaútsetning fyrir pónatíníðinu u.þ.b. 1,5-falt milli fyrsta skammtsins og stöðugs ástands. Þó að útsetning fyrir pónatíníðinu í plasma hafi aukist upp í jafnvægisástand með samfelldri skammtagjöf segir þýðisgreining á lyfjahvörfum fyrir um takmarkaða aukningu á sýnilegri úthreinsun innan fyrstu tveggja viknanna af samfelldri inntöku lyfsins, en það er þó ekki talið skipta máli í klínísku tilliti. Brotthvarf pónatíníðs fer aðallega fram með saur. Eftir að tekinn er inn stakur skammtur af [¹⁴C]-merktu pónatíníðinu endurheimtast u.þ.b. 87% af geislavirka skammtinum í saur og u.þ.b. 5% í þvagi. Af skammtinum sem gefinn var skiluðu 24% sér sem óbreytt pónatíníð í saur og < 1% í þvagi en afgangurinn af skammtinum skilaði sér í formi umbrotsefna.

Skert nýrnastarfsemi

Iclusig hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þó að útskilnaður í nýrum sé ekki ein af helstu útskilnaðarleiðunum fyrir pónatíníð hefur ekki verið skorið úr um hvort miðlungsalvarlega eða alvarlega skert nýrnastarfsemi geti haft áhrif á brotthvarf í lifur (sjá kafla 4.2).

Skert lifrарstarfsemi

Sjúklingum með vægt, miðlungs eða alvarlega skerta lifrарstarfsemi og heilbrigðum sjálfboðaliðum með eðlilega lifrарstarfsemi var gefinn stakur skammtur með 30 mg af pónatíníðinu. C_{max} pónatíníðs var sambærilegt hjá sjúklingum með vægt skerta lifrарstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrарstarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungs og alvarlega skerta lifrарstarfsemi voru C_{max} og AUC_(0-∞) pónatíníðs lægri og helmingunartími útskilnaðar pónatíníðs úr plasma lengri hjá sjúklingum með vægt, miðlungs eða alvarlega skerta lifrарstarfsemi en hjá sjálfboðaliðum með eðlilega lifrарstarfsemi, þó munurinn hafi ekki verið klínískt marktækur.

Niðurstöður *in vitro* rannsókna sýndu ekki fram á neinn mun á bindingu við plasmaprótein í plasmasýnum heilbrigðra einstaklinga miðað við einstaklinga með skerta lifrарstarfsemi (vægt, miðlungs eða alvarlega skerta). Í samanburði við heilbrigða sjálfboðaliða með eðlilega lifrарstarfsemi kom enginn stórvægilegur munur á PK pónatíníðs hjá sjúklingum með mismikla skerðingu á lifrарstarfsemi. Ekki er þörf á að minnka upphafsskammt Iclusig hjá sjúklingum með skerta lifrарstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar Iclusig er gefið sjúklingum með skerta lifrарstarfsemi.

Iclusig hefur ekki verið rannsakað í yfir 30 mg skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrарstarfsemi (Childs-Pugh flokkur A, B og C).

Innrænir þættir sem hafa áhrif á lyfjahvörf pónatíníðs

Engar rannsóknir hafa verið gerðar gagnert til að meta áhrif kyns, aldurs, kynþáttar og líkamsþyngdar á lyfjahvörf pónatíníðs. Samþætt þýðisgreining á lyfjahvörfum sem gerð var fyrir pónatíníð bendir til þess að aldur geti haft forspárgildi varðandi breytileika á sýnilegri úthreinsun pónatíníðs eftir inntöku (CL/F). Kyn, kynþáttur og líkamsþyngd reyndust ekki hafa forspárgildi varðandi útskýringar á breytileika milli einstaklinga á lyfjahvörfum pónatíníðs.

Börn

Eftir gjöf pónatíníbs hjá 61 barni þar sem skammtar voru gefnir með hliðsjón af líkamsþyngd einu sinni á sólarhring var útsetning fyrir pónatíníbi við jafnvægi sambærileg og hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 45 mg einu sinni á sólarhring. Lyfjahvarfafræðileg útsetning pónatíníbs eftir endurtekna skammta virtist vera sambærileg hjá börnum 6 ára til < 12 ára og hjá ≥ 12 ára til < 18 ára.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Iclusig hefur verið metið í rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni, eiturverkunum á æxlun, ljóseiturverkunum og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Pónatíníb reyndist ekki valda eiturverkunum á erfðafni þegar það var metið í hefðbundnum kerfum *in vitro* og *in vivo*.

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við skömmtun sem er svipuð meðferðarskömmtun og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun voru sem hér segir.

Örmögnunar líffæra ónæmiskerfisins varð vart í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og cynomolgus öpum. Áhrifin reyndust geta gengið til baka eftir að meðferðinni var hætt.

Fram komu ofvaxtar-/vanvaxtarbreytingar á brjósksfrumum í vaxtarlínunum í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum.

Hjá rottum fundust bólgubreytingar sem höfðu í för með sér hækkuð mæligildi daufkyrninga, einkyrninga, eósínófila og fibrínógens í forhúðar- og snípkirtlum eftir langvarandi skömmtun.

Húðbreytinga í formi hrúðra, siggmeina eða hörundsroða varð vart í rannsóknum á eiturverkunum hjá cynomolgus öpum. Þurr, flagnandi húð sást í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum.

Í rannsókn á rottum varð vart við dreifðan glærubjúg með daufkyrningaíferð og ofvaxtarbreytingar í þekjuvef augasteins, sem benda til vægra ljóseitrunarviðbragða hjá dýrum sem fengu 5 og 10 mg/kg af pónatíníbi.

Hjá cynomolgus öpum varð vart við hjartaóhljóð í slagbili án nokkurra fylgibreytinga, hvorki sem sjást með berum augum né í smásjá, hjá einstökum dýrum sem fengu 5 og 45 mg/kg í rannsókninni á eiturverkunum eftir stakan skammt og við notkun á 1, 2,5 og 5 mg/kg í 4 vikna rannsókninni á eiturverkunum eftir endurtekna skammta. Ekki er vitað hvort þessi niðurstaða skiptir máli í klínísku tilliti.

Hjá cynomolgus öpum sást skjaldbúsrýrnun í skjaldkirtli, sem hafði í flestum tilvikum í för með sér lækun á T3-gildum og tilhneigingu til hækkunar á TSH-gildum í 4 vikna rannsókninni á eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Pónatíníbtengdar smásjárbreytingar á eggjastokkum (aukin eggbúslokun) og eistum (óveruleg kímfrumuhrörnun) hjá dýrum sem fengu 5 mg/kg af pónatíníbi sáust í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus öpum.

Pónatíníbi í 3, 10 og 30 mg/kg skömmtum framkallaði hækkanir á þvagnagni og saltaútskilnaði og olli minnkaðri magatæmingu í rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi hjá rottum.

Hjá rottum komu fram eiturverkanir á fósturvísi-fóstur í formi fósturmissis eftir hreiðrun, lækkaðar líkamsþyngdar fósturs og margs konar breytinga á mjúkvefjum og beinagrind þegar notaðir voru skammtar sem ollu eiturverkunum hjá móður. Jafnframt komu fram margs konar breytingar á

mjúkvefjum og beinagrind hjá föstrum þegar notaðir voru skammtar sem ekki ollu eiturvefnum hjá móður.

Í rannsókn á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum kom fram lækkun á frjósemisbreytum í kvenkyns rottum, í skömmtum sem jafngiltu klíniskri útsetningu hjá mönnum. Fram komu vísbendingar um dauða fósturvísa fyrir og eftir hreiðrun og því kann pónatíníð að skerða frjósemi kvendýra. Engin áhrif komu fram á frjósemisbreytur í karlkyns rottum. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir frjósemi hjá mönnum er óþekkt.

Hjá rottuungum varð vart við dauðsföll sem tengdust áhrifum á ónæmiskerfið við meðferð með 3 mg/kg/dag og vart varð við skerta þyngdaraukningu við skammta sem námu 0,75, 1,5 og 3 mg/kg/dag á meðferðartímabilunum áður en ungarnir voru vandir af spena og fyrst eftir að þeir voru vandir af spena. Pónatíníð hafði ekki neikvæð áhrif á mikilvægar þroskabreytur í rannsókninni á eiturvefnum á rottunga.

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi eiginleikum í karlkyns og kvenkyns rottum sýndi gjöf pónatíníðs um munn á 0,05; 0,1 og 0,2 mg/kg/dag hjá karldýrum og 0,2 og 0,4 mg/kg/dag hjá kvendýrum ekki fram á neina æxlismyndun. Við skammt upp á 0,8 mg/kg/dag hjá kvendýrum reyndist útsetning í plasma almennt lægri eða jafngild útsetningu í mönnum í skömmtum á bilinu 15 mg til 45 mg á dag. Tölfræðilega marktæk fjölgun tilvika af flöguþekjukrabbameini í snípkirtli kom fram við þá skammtastærð. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir frjósemi hjá mönnum er óþekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Laktósaeinhýdrat.

Örkristallaður sellulósi.

Natríumsterkjuglýkólat.

Vatnsfrí kísilkvoða.

Magnesíumsterat.

Talk.

Makrógól.

Pólý(vínýlalkóhól).

Títantvíoxíð (E171).

Hylkissskel

Hýprómellósi.

Títantvíoxíð (E171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

1 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.

Lyfjaglasíð inniheldur eitt innsiglað hylki með þurrkefni sem byggir á sameindasíun. Geymið hylkið í lyfjaglasinu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lyfjaglös úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með skrúfloki, sem innihalda 30 hart hylki, ásamt einu plasthylki með þurrkefni sem byggir á sameindasíun.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/839/007

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1 júlí 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. febrúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>
upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Holland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta verkun og öryggi Iclusig í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum með minnkuðum styrkleika hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreint Ph+ ALL skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður úr Ponatinib-3001 (PhALLCON), sem var slembiröðuð, fjölsetra, opin rannsókn með virkum samanburði.	Desember 2028

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Iclusig 15 mg filmuhúðaðar töflur
pónatíníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg pónatíníb (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur
60 töflur
180 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Geymið þurrkefnið í lyfjaglasinu, ekki má kyngja því.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/839/001	60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/839/002	180 filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/839/005	30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Iclusig 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Inclusing 15 mg filmuhúðaðar töflur
pónatíníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg pónatíníb (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur
60 töflur
180 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/839/001	60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/839/002	180 filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/839/005	30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Iclusig 30 mg filmhúðaðar töflur
pónatíníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 30 mg pónatíníb (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Geymið þurrkefnið í lyfjaglasinu, ekki má kyngja þv.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/839/006 30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Iclusig 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**ÁLETRUN Á LYFJAGLAS****1. HEITI LYFS**

Iclusig 30 mg filmhúðaðar töflur
pónatíníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 30 mg pónatíníb (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/839/006 30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Iclusig 45 mg filmuhúðaðar töflur
pónatíníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 45 mg pónatíníb (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur
90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Geymið þurrkefnið í lyfjaglasinu, ekki má kyngja þv.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/839/003	30 filmuhúðaðar töflur.
EU/1/13/839/004	90 filmuhúðaðar töflur.

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Iclusig 45 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á LYFJAGLAS

1. HEITI LYFS

Iclusig 45 mg filmhúðaðar töflur
pónatíníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 45 mg pónatíníb (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur
90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/839/003	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/839/004	90 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Iclusig 5 mg hörð hylki
pónatíníb

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg pónatíníb (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Geymið þurrkefnið í lyfjaglasinu, ekki má kyngja þv.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/839/007 30 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Iclusig 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Iclusing 5 mg hörð hylki
pónatíníb

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 5 mg pónatíníb (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/839/007 30 hörð hylki

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Iclusig 5 mg hörð hylki
Iclusig 15 mg filmuhúðaðar töflur
Iclusig 30 mg filmuhúðaðar töflur
Iclusig 45 mg filmuhúðaðar töflur
pónatíníb

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Iclusig og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Iclusig
3. Hvernig nota á Iclusig
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Iclusig
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Iclusig og við hverju það er notað

Iclusig inniheldur virka efnið pónatíníb. Það tilheyrir lyfjaflokki sem kallast týrósínkínasahemlar. Hjá sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði (CML) og fíladelfíulitningsjákvætt, brátt eítílfrumuhvítblæði (Ph+ ALL) kalla breytingar á DNA-sameindum fram merki sem segir líkamanum að framleiða óeðlileg hvít blóðkorn. Iclusig hindrar þessi merki og stöðvar þannig framleiðslu þessara fruma.

Iclusig er **notað sem einlyfja meðferð** hjá fullorðnum með eftirfarandi gerðir af **hvítblæði** sem fá ekki lengur ávinning af meðferð með öðrum lyfjum eða eru með tiltekinn erfðabreytileika sem kallast T315I-stökkbreyting:

- langvinnt kyrningahvítblæði: blóðkrabbamein sem hefur í för með sér of mörg óeðlileg hvít blóðkorn í blóði og beinmerg (þar sem myndun blóðkorna fer fram).
- fíladelfíulitningsjákvætt, brátt eítílfrumuhvítblæði: gerð af hvítblæði sem hefur í för með sér of mörg óþroskuð hvít blóðkorn í blóði og blóðmyndandi beinmerg. Í þessari tegund hvítblæðis hefur orðið endurröðun í hluta af DNA-sameindunum (erfðafni líkamans) þannig að þær mynda óeðlilegan litning, Fíladelfíulitninginn.

Iclusig er einnig **notað til meðferðar** hjá fullorðnum með nýgreint Fíladelfíulitningsjákvætt, brátt eítílfrumuhvítblæði í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum.

Iclusig er **notað til meðferðar hjá börnum 6 ára og eldri** með eftirfarandi gerð **hvítblæðis** þar sem ekki er lengur ávinning af meðferð með öðrum lyfjum eða sem eru með tiltekinn erfðabreytileika sem kallast T315I-stökkbreyting:

- langvinnt kyrningahvítblæði í stöðugum fasa (CP-CML): blóðkrabbamein sem hefur í för með sér of mörg óeðlileg hvít blóðkorn í blóði og beinmerg (þar sem myndun blóðkorna fer fram).

2. Áður en byrjað er að nota Iclusig

Ekki má nota Iclusig

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir pónatíníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Iclusig er notað ef fyrir hendi er:

- lifrar- eða brissjúkdómur eða skert nýrnastarfsemi. Læknirinn gæti viljað gera frekari varúðarráðstafanir.
- saga um áfengismisnotkun.
- saga um nýraslagæðarþröng (þrenging á æðum í öðru eða báðum nýrum).
- fyrri tilvik um hjartaáfall eða heilablóðfall.
- saga um blóðtappa í æðum.
- hjartavandamál, þ.m.t. hjartabilun, óreglulegur hjartsláttur og QT-lenging.
- hár blóðþrýstingur.
- eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg.
- saga um blæðingavandamál.
- saga um eða ef þú gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Iclusig gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun læknirinn skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.

Læknirinn mun láta:

- meta hjartastarfsemi og ástand slag- og bláæða.
- athuga blóðhag (telja fjölda allra blóðfrumna).
Athugun á blóðhag verður endurtekin á 2 vikna fresti fyrstu 3 mánuðina eftir að meðferð hefst. Í kjölfarið verður hann athugaður mánaðarlega eða eftir því sem læknirinn mælir fyrir um.
- fylgjast með próteini í sermi sem kallast lípasi.
Fylgst verður með próteini í sermi sem kallast lípasi á 2 vikna fresti fyrstu 2 mánuðina og síðan með reglulegu millibili. Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á meðferð eða lækka skammtinn þegar lípasi hækkar.
- framkvæma lifrarpróf.
Próf til að kanna lifrarstarfsemi verða gerð með reglulegu millibili, eftir því sem læknirinn mælir fyrir um.

Börn og unglingar

Verið getur að sum börn og unglingar sem fá meðferð með lyfjum úr þessum lyfjaflokki vaxi hægar en eðlilegt er.

Ekki má gefa börnum yngri en 6 ára lyfið því engar upplýsingar liggja fyrir um þennan aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Iclusig

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Eftirfarandi lyf geta haft áhrif á eða orðið fyrir áhrifum af Iclusig:

- **ketókónazól, ítrakónazól, vorikónazól:** lyf til meðferðar við sveppasýkingum.
- **indínavír, nelfínavír, rítónavír, saquínavír:** lyf til meðferðar við HIV-sýkingu.
- **klaritrómýcín, telitrómýcín, tróleandómýcín:** lyf til meðferðar við bakteriusýkingum.
- **nefazódón:** lyf til meðferðar við þunglyndi.
- **Jóhannesarjurt:** jurtalyf notað til meðferðar við þunglyndi.
- **karbamazepín:** lyf til meðferðar við flogaveiki, vellíðunar-/þunglyndisköflum og tilteknum verkjavandamálum.
- **fenóbarbital, fenýtóín:** lyf til meðferðar við flogaveiki.
- **rífabútín, rífampicín:** lyf til meðferðar við berklum eða tilteknum öðrum sýkingum.
- **digoxín:** lyf til meðferðar við hjartasjúkdómum.

- **dabígaþran:** lyf til að hindra myndun á blóðtöppum.
- **kolcicín:** lyf til meðferðar við þvagsýrugigtarköstum.
- **pravastatín, rósúvastatín:** lyf til að lækka hækkun mæligildi kólesteróls.
- **metótrexat:** lyf til meðferðar við alvarlegri liðbólgu (íksýki), krabbameini og húðsjúkdómnum psoriasis.
- **súlfasalazín:** lyf til meðferðar við alvarlegri þarmabólgu og gigtarbólgu í liðamótum.

Notkun Iclusig með mat eða drykk

Forðist greipaldinafurðir eins og greipaldinsafa.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Tilkynnt hefur verið um tilvik af Hirschsprungssjúkdómi (fæðingargalli þar sem vantar taugafrumur í hluta af ristli barnsins sem leiðir til þarmastíflu), hjá börnum mæðra sem fengið hafa Iclusig snemma á meðgöngu.

- **Ráðleggingar um getnaðarvarnir fyrir karla og konur**
Konur á barneignaraldri sem fá meðferð með Iclusig eiga að forðast að verða þungaðar. **Körum** sem fá meðferð með Iclusig er ráðlagt að feðra ekki barn meðan á meðferð stendur. Nota verður örugga getnaðarvörn allan meðferðartímann.
Eingöngu má nota Iclusig á meðgöngu **ef lækinn segir það vera algerlega nauðsynlegt**, þar sem lyfið getur hugsanlega skapað hættu fyrir barn í móðurkviði.
- **Brjóstgjöf**
 Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með Iclusig stendur. Ekki er vitað hvort Iclusig skilst út í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Gæta skal sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla þar sem sjóntruflanir, sundl, syfja og þreyta geta komið fram hjá sjúklingum sem nota Iclusig.

Iclusig inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Iclusig inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu eða hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Iclusig

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Eingöngu lækni sem hefur reynslu af meðferð við hvítblæði má ávísa meðferð með Iclusig.

Ráðlagður upphafsskammtur hjá fullorðnum við einlyfja meðferð er ein 45 mg filmuhúðuð tafla einu sinni á sólarhring.

Ráðlagður upphafsskammtur hjá fullorðnum við samsetta meðferð með krabbameinslyfjum er ein 30 mg filmuhúðuð tafla einu sinni á sólarhring.

Ráðlagður upphafsskammtur hjá börnum frá 6 ára aldri fer eftir líkamsþyngd barnsins en lækurinn mun ákveða skammtinn þar sem það gæti þurft að minnka hann:

Líkamsþyngd	Ráðlagður upphafsskammtur í mg (einu sinni á sólarhring)
> 45 kg	45 mg
> 30 kg til 45 kg	30 mg
15 kg til 30 kg	15 mg

Lækurinn gæti lækkað skammtinn af Iclusig eða gefið fyrirmæli um að hætta að taka það tímabundið ef alvarlegar aukaverkanir koma fram (Sjá kafla 4). Byrja má að nota Iclusig á ný í sama eða lækkuðum skammti eftir að aukaverkunin hefur hjaðnað eða tekist hefur að hafa hemil á henni. Lækurinn gæti metið svörun við meðferðinni með reglulegu millibili.

Aðferð við notkun

Filmuhúðaðar töflur

Kyngja skal töflunum heilum, með glasi af vatni. Taka má töflurnar hvort sem er með eða án matar. Hvorki má mylja töflurnar né leysa þær upp.

Hörð hylki fyrir börn

Hylkið á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni. Taka má hylkin hvort sem er með eða án matar. Ef þú getur ekki kyngt skaltu opna harða hylkið og dreifa öllu innihaldi hvers hylkis í mjúkan mat eins og eplamauk eða jógurt og taka það strax. Ekki má mylja eða leysa upp innihald hylkisins.

Ekki má kyngja þurrkhyllinu sem lyfjaglassið inniheldur.

Tímalengd notkunar

Gætið þess að taka Iclusig á hverjum degi, allan tímann sem meðferðinni hefur verið ávísað. Þetta er langtímameðferð.

Ef tekinn er stærri skammtur af Iclusig en mælt er fyrir um

Leitið samstundis ráða hjá læknum ef það kemur fyrir. Sýndu lækningum pakkninguna eða þennan fylgiseðil ef unnt er. Þú gætir þurft á lækniáðstoð að halda.

Ef gleymist að taka Iclusig

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Takið næsta skammt á venjulegum tíma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sjúklingar 65 ára og eldri eru líklegri til að verða fyrir aukaverkunum.

Hættið að taka Iclusig og hafið samband við lækni eða farið á næstu bráðamóttöku ef vart verður við einhver af eftirtöldum einkennum (alvarleg, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- alvarlegur verkur í maga og baki, getur verið merki um bólgu í brisi

- sóttíti, oft með öðrum sýkingareinkennum, s.s. hósti, öndunarörðugleikar, getur verið merki um lungnabólgu
- bólgin eða rauð húðsvæði sem eru heit og aum, getur verið merki um húðbeðsbólgu
- ringlun, mæði, sóttíhiti, kuldahrollur, getur verið merki um blóðsýkingu
- hjartaáfall (einkenni eru meðal annars tilfinning um skyndilega aukinn hjartslátt, brjóstverkur, mæði)
- heilaslag (meðal einkenna eru: tal- eða hreyfingarörðugleikar, syfja, óeðlilegar skynjanir)
- óþægilegur þrýstingur, fylling, herpingur eða verkur í miðjum brjóstakassa (hjartaöng)
- öndunarörðugleikar (getur verið vegna vökva í lungnum)
- greint hefur verið frá heilakvilla sem kallast heilkenni aftari afturkræfs heilakvilla (PRES) hjá sjúklingum sem fá meðferð með pónatíníbi. Einkenni eru meðal annars skyndilegur og mikill höfuðverkur, ringlun, krampar og breytingar á sjón.
- rauð, flöt hringlaga útbrot eða útbrot sem minna á markskífu á bók, oft með blöðrum í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, í hálsi, í nefi, á kynfærum og í augum. Þessi alvarlegu húðútbrot geta komið í kjölfar hita og flensulíkra einkenna (Stevens-Johnson heilkenni) (greint hefur verið frá þessu með ákveðnum öðrum svipuðum lyfjum)

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- efri öndunarvegssýking
- breytingar á mæligildum í blóði:
 - fækkun á rauðum blóðkornum (meðal einkenna eru: slappleiki, sundl, þreyta)
 - fækkun á blóðflögum (meðal einkenna eru: aukin tilhneiging til að fá blæðingar eða marbletti)
 - fækkun á hvítum blóðkornum (meðal einkenna eru: aukin tilhneiging til að fá sýkingar)
 - fjölgun hvítra blóðkorna
- minnkuð matarlyst
- há mæligildi þríglýseríða í blóði og hækkun á kólesteróli sem kemur fram í blóðprufum
- svefnleysi
- höfuðverkur, sundl
- hár blóðþrýstingur
- mæði
- hósti
- bólga í munni
- kviðverkur, niðurgangur, uppköst, hægðatregða, ógleði
- hækkað mæligildi próteins í sermi sem kallast lípasi
- hækkuð mæligildi ýmissa lifrarensíma í blóði sem kallast:
 - alanínamínótransferasi
 - aspartatamínótransferasi
- lifrarkvillar
- húðútbrot, húðþurrkur, kláði
- beinverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir handleggjum eða fótleggjum, bakverkir, vöðvakrampar
- þreyta, vökvæsöfnun í handleggjum og/eða fótleggjum, sóttíti, verkir
- taugakvilli í handleggjum og/eða fótleggjum (sem veldur oft dofa og verkjum í höndum og fótum)
- aukið eða minnkað snertiskyn eða næmi, óeðlileg tilfinning á borð við stingi, náladofa og kláða
- hækkuð mæligildi blóðsykurs eða þvagsýru í blóði
- lág blóðgildi kalsíums, fosfats eða kalíums

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bólga í hásekkjum, bólgið og rautt húðsvæði eða svæði undir húð sem er heitt og aumt
- ristill
- minnkuð virkni skjaldkirtils
- vökvaskortur
- vökvæsöfnun
- þyngdartap

- þyngdaraukning
- efnaskiptasjúkdómar af völdum niðurbrotsefna frá deyjandi krabbameinsfrumnum
- kvíði
- svefndrungi, mígreni
- skammvinnt blóðþurrðarkast
- taugakvilli í andliti (veldur oft dofa eða máttleysi öðrum megin eða báðum megin í andliti)
- blóðtappar
- blóðtappi í meginslagæðum sem flytja blóð í háls eða höfuð (hálsslagæð)
- óskýr sjón, sjóntruflanir
- augnþurrkur, verkur í auga
- bólga í auga, bólga yst á augnlokum, roði í auga vegna aukinnar blóðsóknar
- vefjabroti í augnlokum eða umhverfis augun af völdum óhóflegrar vökvasöfnunar
- stífla í æðum augans
- hjartabilun (meðal einkenna eru: slappleiki, þreyta, þrútnir fætur)
- hjartavandamál, hjartsláttartruflanir, brjóstverkur vinstra megin, starfstruflun í vinstri hjartahelmingi, breytingar á hjartslætti, hraður hjartsláttur, hækkuð sermisgildi próteins sem kallast natrínræsiptíð í heila sem getur hækkað þegar hjartað slær ekki eðlilega
- hjartsláttarónot
- hraðari eða hægari hjartsláttur
- æðaprenging, léleg blóðrás, skyndileg hækkun blóðþrýstings
- þrenging á slagæðum í heila
- verkur í öðrum eða báðum fótleggjum við göngu eða líkamsáreynslu, sem hverfur eftir nokkurra mínútna hvíld
- hitakóf, húðroði
- blóðnasir, hæsi, háþrýstingur í lungum
- hækkuð mæligildi einhverra eða allra eftirtalinna lifrar- og brisensíma í blóði:
 - amýlasa
 - alkalísks fosfatasa
 - gammaglútamýltransferasa
- hækkað hækkað mæligildi gallrauða í blóði – hið gula niðurbrotsefni litarefnis blóðsins
- brjóstsvíði vegna bakflæðis magasafa, magasár
- þaninn kviður eða kviðóþægindi eða meltingartregða
- bólga í slímhúð í maga
- munnþurrkur
- magablæðing (einkenni eru meðal annars magaverkur og blóðug uppköst)
- verkur í munni og hálsi
- blæðandi gómar
- húðútbrot, húðflögnun, óeðlileg þykknun á húð, roði, marblettir, húðverkir, breytingar á lit húðar, vörtur, samhverf rauð upphleypt húðsvæði sem geta komið fram alls staðar á líkamanum
- sársaukafullir rauðir hnútar í húð, húðroði (bólga í fituvef undir húð)
- flöt svæði með litabreytingum og litlar upphleyptar bólur á húð sem geta innihaldið gröft, þrymlabólgu eða húðsjúkdómur sem líkist þrymlabólum
- bólga í húð, sem smitast ekki, með kláða, roði eða þurrki (exem)
- húðkvilli sem veldur stöðugri bólgu og flögnun húðar (hreisturhúð, pityriasis rubra pilaris)
- uppsöfnun keratíns í hársekkjum (hornlagskvilli í hársekkjum)
- hárlos
- nætursviti, aukin svitamyndun
- verkir í beinum eða hálsi, brjóstverkur
- verkir vegna bólgu í himnum sem umlykja sínar, oftast í fótum eða höndum
- vöðvamáttleysi, stirðleiki í stoðkerfi
- vangeta til að ná eða viðhalda stinningu getnaðarlíms
- tíðir stöðvast
- kuldahrollur, flensulík veikindi
- vefjabjúgur í andliti af völdum óhóflegs vökva
- lág mæligildi albúmíns í blóði
- hækkuð gildi próteins í sermi sem kallast CRP (C-hvarfgjarnt prótein)
- of mikið af próteinum í þvagi

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- heilablóðfall
- blóðrásarvandamál (meðal einkenna eru: verkir í fót- eða handleggjum, kuldi yst í útlimum)
- blóðrásarvandamál í milta
- nýraslagæðarþröng (þrenging á æðum í öðru eða báðum nýrum)
- lifrarskaði (einkenni geta verið þreyta, kláði, gulnun húðar eða augnhvítu, ógleði eða uppköst, lystarleysi, verkur ofarlega hægra megin í kvið, dökkt eða brúnt þvag, aukin tilhneiging til blæðinga eða marbletta)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- endurkoma (endurvirkjun) lifrabólgu B sýkingar ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B (sýking í lifur)
- útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar).

Aðrar aukaverkanir sem greint var frá þegar pónatínib var notað í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum við Fíladelfíulitningsjákvæðu bráðu eítílfrumuhvítblæði:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- breytingar á mæligildum í blóði:
 - aukið magn af ensími í sermi sem kallast laktatdehýdrógenasi, það getur verið vísbinding um vefjaskemmdir.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- breytingar á mæligildum í blóði:
 - lækkað mæligildi próteins í sermi sem kallast albúmín
 - hækkað mæligildi próteins í sermi sem kallast kreatínín og tengist nýrnastarfsemi
 - hækkað mæligildi próteins í sermi sem kallast trópónín I, það getur bent til þess að hjartað hafi orðið fyrir skaða
 - lækkað mæligildi fibrínógens í blóði, sem tengist storknun blóðs
 - lækkað mæligildi heildarfjölda próteina í blóðinu
 - aukinn fjöldi blóðflagna
- rof á æð á yfirborði augans

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- kuldi í handleggjum og/eða fótleggjum
- blæðing úr munni

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Iclusig

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er í áletrun á lyfjaglasinu og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Iclusig inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pónatíníð.
Hver 15 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg pónatíníð (sem pónatíníð hýdróklóríð).
Hver 30 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg pónatíníð (sem pónatíníð hýdróklóríð).
Hver 45 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 45 mg pónatíníð (sem pónatíníð hýdróklóríð).
Hvert 5 mg hart hylki inniheldur 5 mg pónatíníð (sem pónatíníð hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni í filmuhúðuðu töflunum eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natriumsterkjuglýkólat, kísill (vatnsfrí kvoða), magnesíumsterat, talk, makrógól, pólývínýlalkóhól, titantvíoxíð (E171). Sjá kafla 2 „Iclusig inniheldur laktósa“ og „Iclusig inniheldur natríum“.
- Önnur innihaldsefni í hylkinu eru hýprómellósi, laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natriumsterkjuglýkólat, kísill (vatnsfrí kvoða), magnesíumsterat, talk, makrógól, pólývínýlalkóhól, titantvíoxíð (E171). Sjá kafla 2 „Iclusig inniheldur laktósa“ og „Iclusig inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Iclusig og pakkningastærðir

Iclusig filmuhúðaðartöflur eru hvítar, kringlóttar og kúptar bæði á efri og neðri hlið.

Iclusig 15 mg filmuhúðaðar töflur eru u.þ.b. 6 mm í þvermál, með „A5“ á annarri hliðinni.

Iclusig 30 mg filmuhúðaðar töflur eru u.þ.b. 8 mm í þvermál, með „C7“ á annarri hliðinni.

Iclusig 45 mg filmuhúðaðar töflur eru u.þ.b. 9 mm í þvermál, með „AP4“ á annarri hliðinni.

Iclusig hörð hylki eru hvít og ógegnsæ, án merkinga, u.þ.b. 18 mm að lengd og u.þ.b. 6 mm í þvermál.

Iclusig fæst í lyfjaglösnum úr plasti. Lyfjaglösunum er pakkað í pappaöskju. Hvert lyfjaglas inniheldur eitt innsiglað plasthylki með þurrkefni sem byggir á sameindasíun. Geymið hylkið í lyfjaglasinu, ekki má kyngja því.

Lyfjaglös með 15 mg Iclusig töflum innhalda annaðhvort 30, 60 eða 180 filmuhúðaðar töflur.

Lyfjaglös með 30 mg Iclusig töflum innhalda 30 filmuhúðaðar töflur.

Lyfjaglös með 45 mg Iclusig töflum innhalda annaðhvort 30 eða 90 filmuhúðaðar töflur.

Lyfjaglös með Iclusig 5 mg innhalda 30 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holland

Framleiðandi

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holland

Tjoapack Netherlands B.V.

Nieuwe Donk 9

4879 AC Etten-Leur

Holland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.serlyfjaskra.is>.