

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Iclusig 15 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iclusig er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með

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

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

Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af pónatíníbi einu sinni á sólarhring. Til að gefa hinn hefðbundna 45 mg skammt einu sinni á sólarhring er 45 mg filmuhúðuð tafla fánleg. 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 pónatíníb ef fullkomin blóðsvörun hefur ekki náðst eftir 3 mánuði (90 daga).

Hætta á stíflum í æðum er líklega skammtaháð. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að gefa út formlegar ráðleggingar um skammtalækkun (þegar engin aukaverkun hefur komið fram) hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem hafa náð meiri háttar frumuferðafræðilegri svörun. Ef verið er að íhuga skammtalækkun ber að taka eftirfarandi þætti með í reikninginn í ávinnings-/áhættumati hjá hverjum sjúklingi fyrir sig: áhættu fyrir hjarta- og æðakerfið, aukaverkanir af meðferð með pónatíníbi, tíma fram að frumuferðafræðilegri 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.

Meðferð eiturverkana:

Íhuga ber að aðlaga skammtinn 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.

Til að gefa 30 mg eða 15 mg skammt á sólarhring eru 15 mg filmuhúðaðar töflur fánlegar.

Mergbæling

Í töflu 1 er gefið yfirlit yfir skammtabreytingar til að bregðast við daufkýrningafæð (heildarfjöldi daufkýrninga, ANC* < 1,0 x 10⁹/l) og blóðflagnafæð (blóðflögur < 50 x 10⁹/l) sem tengjast ekki hvítblæðinu sjálfu.

Tafla 1 Skammtabreytingar vegna mergbælingar

ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /l eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	Fyrsta tilvik: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með upphaflegum 45 mg skammti eftir að ANC hefur jafnað sig í ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur í ≥ 75 x 10⁹/l.
	Annað tilvik: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með 30 mg skammti eftir að ANC hefur jafnað sig í ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur í ≥ 75 x 10⁹/l.
	Þriðja tilvik: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með 15 mg skammti eftir að ANC hefur jafnað sig í ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur í ≥ 75 x 10⁹/l.

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

Æðastífla

Rjúfa skal meðferð með Iclusig tafarlaust hjá sjúklingi ef grunur leikur á stíflu í slagæð eða bláæð. 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 segamyndun í slagæðum. Rjúfa ber meðferð með Iclusig tímabundið ef ekki hefur tekist að hafa hemil á háþrýstingi með lyfjum.

Brisbólga

Í töflu 2 eru taldar upp ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana á bris.

Tafla 2 Skammtabreytingar vegna brisbólgu og hækkunar á lípasa/amýlasa

2. stigs brisbólga og/eða einkennalaus hækkun á lípasa/amýlasa	Haldið áfram að nota Iclusig í sama skammti.
Einkennalaus 3. eða 4. stigs hækkun á lípasa/amýlasa (> 2,0 x IULN*) eingöngu	Þegar hækkunar verður vart við notkun á 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með 30 mg skammti eftir einkenni hafa hjaðnað niður á ≤ 1 stig (< 1,5 x IULN). Þegar hækkun endurtekur sig við notkun á 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með 15 mg skammti eftir að einkenni hafa hjaðnað niður á ≤ 1 stig (< 1,5 x IULN). Þegar hækkun endurtekur sig við notkun á 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Íhugið að hætta að nota Iclusig.
3. stigs brisbólga	Þegar bólgan kemur fram við notkun á 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með 30 mg skammti eftir að einkenni hafa hjaðnað niður á < 2 stig Þegar bólgan endurtekur sig við notkun á 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með 15 mg skammti eftir að einkenni hafa hjaðnað niður á < 2 stig. Þegar bólgan endurtekur sig við notkun á 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Íhugið að hætta að nota Iclusig.
4. stigs brisbólga	Hættið að nota Iclusig.

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

Aldraðir sjúklingar

Af þeim 449 sjúklingum sem tóku þátt í klínískri rannsókn á Iclusig voru 155 (35%) ≥ 65 ára. Samanborið við sjúklinga < 65 ára eru eldri sjúklingar líklegri til að fá aukaverkanir.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi mega fá ráðlagðan upphafsskammt. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar Iclusig er gefið sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 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 Iclusig hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Kyngja skal töflunum heilum. Sjúklingar mega ekki mylja töflurnar eða leysa þær upp. Nota má Iclusig með eða án matar.

Benda skal sjúklingum á að kyngja ekki þurrkhyllkinu sem er að finna í lyfjaglasinu.

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, daufkyrningafæð og blóðleysi (3. eða 4. stigs skv. aukaverkanaflokkun Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna [National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events]). Tíðni þessara aukaverkana er meiri hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa eða CML í bráðafasa/Ph+ ALL en með CML í stöðugum fasa. 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).

Æðastífla

Segamyndun og stífla í slag- og bláæðum, þ.m.t. banvænt hjartadrep, heilablóðfall, þrængsli í stórum slagæðum heilans, alvarlegur æðasjúkdómur í útlimum 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. Æðastíflutilvik voru algengari eftir því sem aldur sjúklings var hærri og hjá sjúklingum með sögu um blóðþurrð, háþrýsting, sykursýki eða fitudreyra.

Hætta á stíflum í æðum er líklega skammtaháð (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Í fasa 2 rannsókninni hafa stíflur í slag- og bláæðum komið fram hjá 23% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Hjá sumum sjúklingum varð vart við fleiri en eina tegund meintilvika. Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 9,6% sjúklinga, í heilaæðum hjá 7,3% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 6,9% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Bláæðastíflur komu fram hjá 5,0% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma).

Í fasa 2 rannsókninni hafa alvarlegar stíflur í slag- og bláæðum komið fram hjá 18% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu alvarlegar slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 6,7% sjúklinga, í heilaæðum hjá 5,6% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 5,1% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Alvarlegar bláæðastíflur komu fram hjá 4,5% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma, sjá kafla 4.8).

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 læknesskoðun, 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.

Fylgjast skal með vísbendingum um segarek og æðastíflu og rjúfa meðferð með Iclusig tafarlaust ef æð 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).

Háþrýstingur getur stuðlað að hættu á segamyndun í slagæðum. 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).

Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu ný tilvik um háþrýsting fram á meðferðartíma. Grípa getur þurft til bráðra klínískra inngrípa til að meðhöndla sjúklinga gegn háþrýstingi sem hefur í för með sér ringlun, höfuðverk, brjóstverk eða mæði.

Hjartabilun með vökväsöfnun

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 ber 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 þríglýseríðahækkun í blóði viðeigandi meðferð til að draga úr hættu á brisbólgu.

Frávik í lifrarstarfsemi

Iclusig getur leitt til hækkunar á alanínamínótransferasa (ALT), aspartatamínótransferasa (AST), gallrauða og alkalískum fosfatasa. Framkvæma ber lifrarpróf áður en meðferð hefst og síðan með reglulegu millibili, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Blæðingar

Alvarleg blæðingaáföll og 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 blæðingaáfallum voru tilkynningar algengastar um heilablæðingar og blæðingar í meltingarvegi. Flest blæðingaáföll, en þó ekki öll, komu fram hjá sjúklingum með blóðflagnafæð á 3./4. stigi. Komi fram alvarleg eða veruleg blæðing ber að gera hlé á meðferð með Iclusig og meta stöðuna.

Lyfjamilliverkanir

Gæta ber varúðar við samtímis notkun Iclusig og miðlungsöflugra og öflugra CYP3A hemla og miðlungsöflugra og öflugra CYP3A virkja (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.

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 alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 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 laktósaeynhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

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 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.

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 vanskömmun pónatíníbs.

Lyf sem geta breytt sermiþéttni sinni af völdum pónatíníbs

Hvarfefni flutningspróteina

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, dabígatran, kolcicín, pravastatín) eða BCRP hvarfefna (á borð við metótrexat, rósúvastatín, súlfasalazín) og gæti aukið meðferðaráhrif þeirra og aukaverkanir af þeim. Mælt er með nánu klínisku 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 pónatíníb hefur áhrif á virkni hormónagetnaðarvarna. Nota skal aðra eða viðbótar getnaðarvörn.

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun Iclusig á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Eingöngu má nota Iclusig á meðgöngu þegar brýna nauðsyn ber til. Ef lyfið er notað á meðgöngu er nauðsynlegt að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagið

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

Frjósemi

Áhrif Iclusig á frjósemi hjá körlum og konum eru ekki þekkt.

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

Þær aukaverkanir sem lýst er í þessum kafla greindust í einsarma, opinni, alþjóðlegri, fjölsetra rannsókn á 449 sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði (CML) og Filadelfiulitningsjakkvætt, brátt eitilfrumuhvítblæði (Ph+ ALL), sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki fyrri meðferð með týrósinkínasahemlum (TKI), þ.m.t. sjúklingum með BCR-ABL T315I stökkbreytingu. Allir sjúklingarnir fengu 45 mg af Iclusig einu sinni á sólarhring. Skammtaaðlögun í 30 mg einu sinni á sólarhring eða 15 mg einu sinni á sólarhring var heimiluð til að ráða bót á eiturvekunum af meðferð. Á þeim tíma sem skýrslu var skilað höfðu allir áframhaldandi sjúklingar fengið eftirfylgni að lágmarki í 27 mánuði. Miðgildi meðferðartíma með Iclusig 866 dagar hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa, 590 dagar hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa og 86 dagar hjá sjúklingum með CML í bráðafasa/PH+ ALL. Miðgildi skammta var 36 mg eða 80% af þeim 45 mg skammti sem gert var ráð fyrir að nota.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar >1% (tíðni sem varð vart á meðferðartíma) voru brisbólga (5,6%), sótthiti (4,2%), kviðverkir (4,0%), hjartadrep (3,6%), gáttatif (3,3%), blóðleysi, (3,3%), fækkun blóðflagna (3,1%), daufkyrningafæð með sótthita (2,9%), hjartabilun (2,0%), lípasahækkun (1,8%), mæði (1,6%), niðurgangur (1,6%), fækkun daufkyrninga (1,3%), blóðfrumnafæð (1,3%) og vökvi í gollurshúsi (1,3%).

Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu alvarlegar slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 6,7% sjúklinga, í heilaæðum hjá 5,6% sjúklinga og í útlímaæðum hjá 5,1% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Alvarlegar bláæðastíflur komu fram hjá 4,5% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma).

Í heildina voru algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) blóðflagnafækkun, útbrot, húðþurrkur og kviðverkir.

Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 9,6% sjúklinga, í heilaæðum hjá 7,3% sjúklinga og í útlímaæðum hjá 6,9% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Bláæðastíflur komu fram hjá 5,0% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Í heildina hafa slag- og bláæðastíflur komið fram hjá 23% sjúklinga á meðferð með Iclusig í fasa 2 rannsókninni, og þar af hafa þessar aukaverkanir verið alvarlegar hjá 18% sjúklinga. Hjá sumum sjúklingum varð vart við fleiri en eina tegund meintilvika.

Tíðni þess að hætta þyrfti meðferð vegna meðferðartengdra aukaverkana var 14% í CML í stöðugum fasa, 7% í CML í hröðunarfasa og 4% í CML í bráðafasa/Ph+ ALL.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá öllum sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði (CML) og Filadelfíulitningsjákvætt, brátt eítílfrumuhvítblæði (Ph+ ALL) eru taldar upp í töflu 3. Tíðniflokkar eru mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), 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 3 Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með CML og Ph+ ALL – 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
Blóð og eitlar	Mjög algengar	blóðleysi, fækkun blóðflagna, fækkun daufkyrninga
	Algengar	blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð með sóthita, fækkun hvíttra blóðkorna
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	minnkuð matarlyst
	Algengar	vessaþurrð, vökvasöfnun, kalsíumlækkun í blóði, blóðsykurshækkun, þvagsýruhækkun í blóði, fosfatslækkun í blóði, þríglýseríðahækkun í blóði, kalíumlækkun í blóði, þyngdartap
	Sjaldgæfar	æxlislýsuheilkenni
Geðræn vandamál	Mjög algengar	svefnleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	höfuðverkur, sundl
	Algengar	heilablóðfall, heiladrep, úttaugakvilli, svefnþrunging, migreni, aukið skynnæmi, minnkað skynnæmi, náladofi, skammvinnt blóðþurrðarkast
	Sjaldgæfar	þrengsli í heilæð
Augu	Algengar	óskýr sjón, augnþurrkur, bjúgur umhverfis augu, bjúgur í augnlokum
	Sjaldgæfar	segamyndun í sjónubláæð, stífla í sjónubláæð, stífla í sjónuslagæð, sjónskerðing
Hjarta	Algengar	hjartabilun, hjartadrep, hjartabilun með vökvasöfnun, kransæðasjúkdómur, hjartaöng, vökvi í gollurshúsi, gáttatif, lækkað útfallsbrot
	Sjaldgæfar	hjartablóðþurrð, bráður kransæðasjúkdómur, hjartaóþægindi, blóðþurrðarkvilli í hjartavöðva, slagæðakrampi kransæða, starfstruflun í vinstri slegli, gáttaflökt
Æðar	Mjög algengar	háþrýstingur
	Algengar	stíflusjúkdómur í slagæðum útlíma, blóðþurrð í útlimum, slagæðaþrengsli í útlimum, heltiköst, segamyndun í djúplægri bláæð, hitakóf, andlitsroði
	Sjaldgæfar	léleg blóðrás í útlimum, miltisdræg, segarek í bláæðum, segamyndun í bláæðum

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	mæði, hósti
	Algengar	segarek í lungum, fleiðruvökvi, blóðnasir, raddtruflun, lungnaháþrýstingur
Meltingarfæri	Mjög algengar	kviðverkir, niðurgangur, uppköst, hægðatregða, ógleði, lípasahækkun
	Algengar	brísbólga, hækkaður amýlasi í blóði, vélindabakflæði, munnbólga, meltingartruflanir, þaninn kviður, kviðþægindi, munnþurrkur
	Sjaldgæfar	magablæðing
Lifur og gall	Mjög algengar	hækkaður alanínamínótransferasi, hækkaður aspartatamínótransferasi
	Algengar	hækkaður gallrauði í blóði, hækkaður alkalískur fosfatasí í blóði, hækkaður gammaglútamýltransferasi
	Sjaldgæfar	eiturverkanir á lifur, gula
Húð og undirhúð	Mjög algengar	útbrot, húðþurrkur
	Algengar	klæjandi útbrot, útbrot með húðflögnun, hörundsroði, skalli, kláði, húðflögnun, nætursviti, óhófleg svitamyndun, depilblæðingar, blóðhlaup, verkir í húð, skinnflagningsbólga
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar	beinverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlím, bakverkir, vöðvakrampar
	Algengar	stoðkerfisverkir, hálsverkir, brjóstverkir frá stoðkerfi
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	stinningartruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	þreyta, þróttleysi, bjúgur í útlímum, sóthiti, verkir
	Algengar	kuldahrollur, flensulík veikindi, brjóstverkir ótengdir hjartanu, áþreifanlegur hnúður, andlitsbjúgur

Lýsing á völdum aukaverkunum

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 útlímaæðum 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. Æðastíflutilvik urðu algengari eftir því sem aldur sjúklings var hærri og hjá sjúklingum með sögu um blóðþurrð, háþrýsting, sykursýki eða fitudreyra.

Mergbæling

Tilkynningar um mergbælingu voru algengar hjá öllum sjúklingahópum. Tíðni 3. eða 4. stigs blóðflagnafæðar, daufkyrningafæðar og blóðleysi var hærri hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa /Ph+ ALL en hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa (sjá töflu 4). 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 4,5%, daufkyrningafæð og blóðleysi <1% hvort).

Tafla 4 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

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	13	12	13	14
Fosfórlækkun	9	9	12	9
Glúkósahækkun	7	7	12	1
ALT-hækkun	6	4	8	7
Natríumlækkun	5	5	6	2
AST-hækkun	4	3	6	3
Kalíumhækkun	2	2	1	3
Hækkun á alkalískum fosfatasa	2	1	4	2
Gallrauði	1	<1	2	1
Kalíumlækkun	2	<1	5	2
Amýlasahækkun	3	3	2	3
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).				

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 Ofskömmun

Tilkynnt var um einstök tilvik um óviljandi ofskömmun 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 ofskömmunar Iclusig ber að fylgjast með sjúklingnum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC flokkur: L01XE24

Pónatíníb er öflugur hemill gegn öllum afbrigðum af BCR-ABL með uppbyggingarpáttum, þ.m.t. kolefnis-kolefnis þrítengi, sem skapa háa bindisækni í óstökkbreytt BCR-ABL og stökkbreyttar gerðir af ABL-kínasanum. Pónatíníb hamlar týrósínkínasavirkni ABL með IC_{50} gildinu 0,4 nM og

T315I-stökkbreytt ABL með IC_{50} gildinu 2,0 nM. Í frumuprófum gat pónatíníbi 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. Pónatíníbi olli æxlisminnkun og lengdri lifun hjá músum 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 CRKL-fosfórun, sem gefur til kynna BCR-ABL hömlun, í einkjarna frumum í almennu blóðrásinni hjá 32 af 34 sjúklingum (94%). Pónatíníbi 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.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun Iclusig hjá sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði (CML) og Filadelfifultningsjåkvætt, brátt eartilfrumuhvítblæði (Ph+ ALL) sem voru ónæmir fyrir eða þöldu ekki undangengna meðferð með týrósínkínasahemlum (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 skammtagjöf 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. Rannsóknin er enn yfirstandandi.

Ónæmi hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa var skilgreint sem skortur á að ná annað hvort fullkominni blóðsvörun (eftir að hámarki 3 mánuði), minni háttar frumuferðafræðilegri svörun (eftir að hámarki 6 mánuði) eða meiri háttar frumuferðafræðilegri svörun (eftir að hámarki 12 mánuði) meðan þeir notuðu dasatíníbi eða nílótíníbi. Sjúklingar með CML í stöðugum fasa, þar sem vart varð við tap á svörun eða fram kom stökkbreyting á kínasahneppi án fullkominnar frumuferðafræðilegrar svörunar eða CML versnaði í hröðunarfasa eða bráðafasa einhvern tíma meðan þeir notuðu dasatíníbi eða nílótíníbi, 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 annað hvort meiri háttar blóðsvörun (CML í hröðunarfasa eftir að hámarki 3 mánuði, CML í bráðafasa/Ph+ ALL eftir að hámarki 1 mánuð), tap á meiri háttar blóðsvörun (einhvern tíma) eða tilkoma stökkbreytingar á kínasahneppi án meiri háttar blóðsvörunar meðan þeir notuðu dasatíníbi eða nílótíníbi.

Óþol var skilgreint sem stöðvun meðferðar með dasatíníbi eða nílótíníbi vegna eiturverkana, þrátt fyrir kjörmeðferð, þegar ekki var fyrir hendi fullkomin frumuferðafræðileg svörun hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa eða meiri háttar 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 meiri háttar frumuferðafræðileg svörun, sem fól í sér bæði fullkomna svörun og hlutasvörun af því tagi. Aukaendapunktur til að meta verkun hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa voru fullkomin blóðsvörun og meiri háttar sameindasvörun.

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

Auk þess voru notaðir eftirfarandi aukaendapunktur til að meta verkun hjá öllum sjúklingum: staðfest meiri háttar frumuferðafræðileg svörun, tími fram að svörun, tímalengd svörunar, lifun án versunar og heildarlifun.

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). Meiri háttar eða betri frumuerfðafræðileg svörun (meiri háttar frumuerfðafræðileg svörun, meiri háttar sameindasvörun eða fullkomin sameindasvörun) við fyrri notkun dasatíníbs eða nilótíníbs náðist aðeins hjá 26% sjúklinga með CML í stöðugum fasa og meiri háttar eða betri blóðsvörun (meiri háttar blóðsvörun, meiri háttar frumuerfðafræðileg svörun, meiri háttar 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 5 hér fyrir neðan.

Tafla 5 Lýðfræðilegar upplýsingar og sérkenni sjúkdómsins

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*, n (%)	374 (88%)
Fjöldi fyrri TKI-meðferða, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
BCR-ABL stökkbreyting greind við innskráningu, n (%)	
Engin	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* af 472 sjúklingum sem tilkynntu um fyrri meðferð með týrósínínasahemlunum (TKI) dasatíníbi eða nilótíníbi.	

Alls voru 55% sjúklinga með eina eða fleiri BCR-ABL kinasahneppisstökkbreytingu við innskráningu og þær algengustu voru: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) og E359V (4%). Hjá 67% sjúklinga með CML í stöðugum fasa í hópnum með ónæmi/óþol greindust engar stökkbreytingar við innskráningu í rannsóknina.

Yfirlit yfir verkunarniðurstöður er að finna í töflu 6, töflu 7 og töflu 8.

Tafla 6 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			
Meiri háttar svörun ^a í % (95% öryggisbil, CI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Fullkomin svörun í % (95% öryggisbil, CI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
Meiri háttar sameindasvörun^b í % (95% öryggisbil, CI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)

^a Aðalendapunktur hjá rannsóknarhópum með CML í stöðugum fasa var meiri háttar frumu-erfðafræðileg 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).

Sjúklingar með CML í stöðugum fasa sem fengu færri meðferðir með týrósinkínasahemlum (TKI) náðu hærri frumu-erfðafræðilegum svörunum, blóðsvörunum og sameindasvörunum. Af sjúklingum með CML í stöðugum fasa náðu 81% (13/16) sem höfðu fengið eina TKI-meðferð, 61% (65/105) sem höfðu fengið tvær og 46% (66/143) sem höfðu fengið þrjár meiri háttar frumu-erfðafræðilegri svörun meðan þeir tóku Iclusig.

Af þeim sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem greindust ekki með neina stökkbreytingu við innskráningu náðu 46% (63/136) meiri háttar frumu-erfðafræðilegri svörun.

Meiri háttar frumu-erfðafræðileg 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 meiri háttar frumu-erfðafræðilegri svörun var miðgildi tímans fram að henni 84 dagar (dreifisvið: 49 til 334 dagar) og hjá sjúklingum sem náðu meiri háttar sameindasvörun var miðgildi tímans fram að henni 167 dagar (dreifisvið: 55 til 421 dagar). Á þeim tíma sem uppfærðri skýrslu var skilað, þegar allir áframhaldandi sjúklingar höfðu fengið eftirfylgni að lágmarki í 27 mánuði, hafði miðgildi tímalengdar meiri háttar frumu-erfðafræðilegrar svörunar og meiri háttar sameindasvörunar enn ekki náðst. Miðað við Kaplan-Meier mat er spáð fyrir um að 87% (95% öryggisbil, CI: [78%-92%]) sjúklinga með CML í stöðugum fasa (miðgildi meðferðarlengdar: 866 dagar) sem náðu meiri háttar frumu-erfðafræðilegri svörun og 66% (95% öryggisbil, CI: [55%-75%]) sjúklinga með CML í stöðugum fasa sem náðu meiri háttar sameindasvörun haldi enn þeirri svörun eftir 24 mánuði.

Tafla 7 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						
Meiri háttar blóðsvörun ^a í % (95% öryggisbil, CI)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26-74)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Fullkomin blóðsvörun ^b í % (95% öryggisbil, CI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Meiri háttar frumuérfafræðileg 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 meiri háttar blóðsvörun, sem felur bæði í sér fullkomna blóðsvörun og engar vísbendingar um hvítblæði.

^b Fullkomin blóðsvörun: Hvít blóðkorn \leq eðlilegum efri mörkum stofnunar, heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1000/\text{mm}^3$, 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 Meiri háttar frumuérfafræðileg svörun felur bæði í sér fullkomna svörun (engar greinanlegar Ph+ frumur) og hlutasvörun (1% til 35% Ph+ frumur) af því tagi.

Tafla 8 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			
Meiri háttar 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% (12-73)	32% (14-55)
Meiri háttar frumufræðileg 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 meiri háttar blóðsvörun, sem felur bæði í sér fullkomna blóðsvörun og engar vísbendingar um hvítblæði.

^b Fullkomin blóðsvörun: Hvít blóðkorn \leq eðlilegum efri mörkum stofnunar, heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1000/\text{mm}^3$, blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$, engar kímfrumur eða formerglingar í almennu blóðrásinni, beinmergskímfrumur $\leq 5\%$, merglingar plús millimerglingar í almennu blóðrásinni $< 5\%$, basófillar $< 5\%$ í almennu blóðrásinni. Engin einkenni annars staðar en í beinmerg (þ.m.t. engin lifrarstækkun eða miltisstækkun).

^c Meiri háttar frumufræðileg svörun felur bæði í sér fullkomna svörun (engar greinanlegar Ph+ frumur) og hlutasvörun (1% til 35% Ph+ frumur) af því tagi.

Miðgildi tímans fram að meiri háttar blóðsvörun hjá sjúklingum var 21 dagur (dreifisvið: 12 til 176 dagar) í CML í hröðunarfasa, 29 dagar (dreifisvið 12 til 113 dagar) í CML í bráðafasa og 20 dagar (dreifisvið: 11 til 168 dagar) í Ph+ ALL. Á þeim tíma sem uppfærðri skýrslu var skilað, þegar allir áframhaldandi sjúklingar höfðu fengið eftirfylgni að lágmarki í 27 mánuði, var áætlað miðgildi tímalengdar meiri háttar blóðsvörunar hjá sjúklingum 13,1 mánuðir (dreifisvið: 1,2 til 35,8+ mánuðir) í CML í hröðunarfasa (miðgildi meðferðarlengdar: 590 dagar), 6,1 mánuðir (dreifisvið 1,8 til 31,8+ mánuðir) í CML í bráðafasa (miðgildi meðferðarlengdar: 89 dagar) og 3,3 mánuðir (dreifisvið: 1,8 til 13,0+ mánuðir) í Ph+ ALL (miðgildi meðferðarlengdar: 81 dagur).

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

Greining á sambandinu milli skammta og öryggis í fasa 2 rannsókninni, eftir leiðréttingu fyrir skýribreytum, sýndi að heildarskammtur tengist á marktækan hátt aukinni hættu á æðastíflum, 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 lækun 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 fasa 2 rannsókninni var ráðlagt að lækka skammta í kjölfar aukaverkana. Þar að auki voru nýjar ráðleggingar innleiddar í þessa rannsókn í október 2013 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.

Öryggi

Í fasa 2 rannsókninni náðu 87 sjúklingar með CML í stöðugum fasa meiri háttar frumufræðilegri svörun við notkun á 45 mg skammti og 45 sjúklingar með CML í stöðugum fasa náðu meiri háttar frumufræðilegri svörun eftir skammtalækkun niður í 30 mg, aðallega vegna aukaverkana. Stíflur í æðum komu fram hjá 44 af þessum 132 sjúklingum. Flest þessara tilvika komu fram við notkun á skammti sem skilaði meiri háttar frumufræðilegri svörun hjá sjúklingnum; færri tilvik komu fram eftir skammtalækkun.

Tafla 9 Fyrstu stíflur í æðum hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem náðu meiri háttar frumufræðilegri 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 meiri háttar frumufræðilegri svörun á 45 mg (N=87)	19	6	0
Náðu meiri háttar frumufræðilegri svörun á 30 mg (N=45)	1	13	5

Verkun

Úr fasa 2 rannsókninni liggja fyrir bráðabirgðaniðurstöður um varðveislu svörunar (meiri háttar frumufræðilegrar svörunar og meiri háttar sameindasvörunar) hjá öllum sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem gengust undir skammtalækkun af einhverjum orsökum. Tafla 10 sýnir þessar upplýsingar um sjúklinga sem náðu meiri háttar frumufræðilegri svörun og meiri háttar 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 (meiri háttar frumufræðilega svörun og meiri háttar sameindasvörun) allan eftirfylgnitímann sem upplýsingar liggja fyrir um á þessari stundu. Flestir sjúklingar, þar sem skammturinn var að lokum lækkaður niður í 15 mg, höfðu áður gengist undir skammtalækkun niður í 30 mg um skeið. Á grundvelli einstaklingsbundins mats á ávinningi/áhættu var skammturinn ekkert lækkaður hjá hluta sjúklinga. Þörf er á frekari upplýsingum um varðveislu svörunar svo unnt sé að gefa út formlegar ráðleggingar um skammtaaðlögun, þegar ekki er fyrir hendi aukaverkun, í þeim tilgangi að halda áhættu í lágmarki (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tafla 10 Varðveisla svörunar hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa, sem náðu meiri háttar frumufræðilegri svörun eða meiri háttar sameindasvörun á 45 mg skammti (upplýsingar sem náð var í þann 7. apríl 2014)

	Náðu meiri háttar frumufræðilegri svörun á 45 mg (N=87)		Náðu meiri háttar sameindasvörun á 45 mg (N=63)	
	Fjöldi sjúklinga	Varðveittu meiri háttar frumufræðilega svörun	Fjöldi sjúklinga	Varðveittu meiri háttar sameindasvörun
Engin skammtaminnkun	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Skammtaminnkun aðeins niður í 30 mg	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 daga skammtaminnkun í 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 daga skammtaminnkun í 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 daga skammtaminnkun í 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Hvers kyns skammtaminnkun í 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 daga skammtaminnkun í 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 daga skammtaminnkun í 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 daga skammtaminnkun í 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

Virkni Iclusig gegn hvítblæði var einnig metin í I. stigs rannsókn með hækkandi skömmtum þar sem þátttakendur voru 65 sjúklingar með CML og Ph+ ALL; rannsóknin er enn yfirstandandi. Af 43 sjúklingum með CML í stöðugum fasa náði 31 sjúklingur meiri háttar frumufræðilegri svörun þegar miðgildi eftirfylgnitíma var 25,3 mánuðir (dreifisvið: 1,7 til 38,4 mánuðir). Þegar skýrslu var skilað var meiri háttar frumufræðileg svörun fyrir hendi hjá 25 sjúklingum með CML í stöðugum fasa (miðgildi tímalengdar svörunarinnar hafði ekki verið náð).

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.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Iclusig hjá börnum frá fæðingu til innan við 1 árs með CML og Ph+ ALL. Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Iclusig hjá sjúklingum á barnsaldri

frá 1 árs til innan við 18 ára með CML og Ph+ ALL (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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 útsetningarmeðaltöl (frávikshlutföll, CV%) C_{max} 77 ng/ml (50%) og $AUC_{(0-\tau)}$ 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 $AUC_{0-\infty}$.

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 annað hvort ekki hvarfefni eða veikt hvarfefni bæði fyrir P-glykóprótein 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 pónatíníb 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 pónatíníbmiðlaðrar blokkunar gegn hvarfefnum þessara flutningspróteina. Rannsóknir *in vitro* benda til þess að klínískar lyfjamilliverkanir af völdum pónatíníbmiðlaðrar 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 pónatíníbmiðlaðrar 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 pónatíníbs 22 klst. og jafnvægi næst venjulega innan 1 viku af samfelldri skammtagjöf. Þegar skammtur er gefinn einu sinni á sólarhring hækkar plasmaútsetning fyrir pónatíníbi u.þ.b. 1,5-falt milli fyrsta skammtsins og stöðugs ástands. Þó að útsetning fyrir pónatíníbi 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 pónatíníbs fer aðallega fram með saur. Eftir að tekinn er inn stakur skammtur af [14 C]-merktu pónatíníbi 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 pónatíníb 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 lifrarstarfsemi

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

Í samanburði við heilbrigða sjálfboðaliða með eðlilega lifrarstarfsemi kom enginn stórvægilegur munur á PK pónatíníðs hjá sjúklingum með mismikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Ekki er þörf á að minnka upphafsskammt Iclusig hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

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 lokið var fyrir pónatíníð bendir til þess að aldur geti haft forspárgildi varðandi breytileika á sýnilegri úthreinsun pónatíníðs til inntöku. Kyn, kynþáttur og líkamsþyngd reyndust ekki hafa forspárgildi varðandi útskýringar á breytileika milli einstaklinga á lyfjahvörfum pónatíníðs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Pónatíníð reyndist ekki valda eiturverkunum á erfðaeefni 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 eru útlistaðar hér fyrir neðan.

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 ljóseitunarviðbragða hjá dýrum sem fengu 5 og 10 mg/kg af pónatíníði.

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 lækkun 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 hækkunir á þvagnmagni 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, lækkaðrar 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 eiturverkunum hjá móður.

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. Pónatíníbi hafði ekki neikvæð áhrif á mikilvægar þroskabreytur í rannsókninni á eiturverkunum á rottuunga.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeynhýdrat.

Örkristallaður sellulósi.

Natríumsterkjuglýkólat.

Vatnsfrí kísilkvoða.

Magnesiumsterat.

Töfluhúð

Talk.

Makrógól 4000.

Pólý(vínýlalkóhól).

Títantvíoxíð (E171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn ljósi.

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 annað hvort 60 eða 180 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 og önnur meðhöndlun

Förgun:

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Meðhöndlun:

Benda skal sjúklingum á að kyngja ekki þurrkhyllkinu sem er að finna í lyfjaglasinu.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1 júlí 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Iclusig 45 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 45 mg pónatíníð (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).

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 til meðferðar fullorðinna sjúklinga með

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

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

Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af pónatíníbi einu sinni á sólarhring. Til að gefa hinn hefðbundna 45 mg skammt einu sinni á sólarhring er 45 mg filmuhúðuð tafla fánleg. 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 pónatíníb ef fullkomin blóðsvörun hefur ekki náðst eftir 3 mánuði (90 daga).

Hætta á stíflum í æðum er líklega skammtaháð. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að gefa út formlegar ráðleggingar um skammtalækkun (þegar engin aukaverkun hefur komið fram) hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem hafa náð meiri háttar frumuferðafræðilegri svörun. Ef verið er að íhuga skammtalækkun ber að taka eftirfarandi þætti með í reikninginn í ávinnings-/áhættumati hjá hverjum sjúklingi fyrir sig: áhættu fyrir hjarta- og æðakerfið, aukaverkanir af meðferð með pónatíníbi, tíma fram að frumuferðafræðilegri 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.

Meðferð eiturverkana:

Íhuga ber að aðlaga skammtinn 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.

Til að gefa 30 mg eða 15 mg skammt á sólarhring eru 15 mg filmuhúðaðar töflur fánlegar.

Mergbæling

Í töflu 1 er gefið yfirlit yfir skammtabreytingar til að bregðast við daufkýrningafæð (heildarfjöldi daufkýrninga, ANC* < 1,0 x 10⁹/l) og blóðflagnafæð (blóðflögur < 50 x 10⁹/l) sem tengjast ekki hvítblæðinu sjálfu.

Tafla 1 Skammtabreytingar vegna mergbælingar

ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /l eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	Fyrsta tilvik: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með upphaflegum 45 mg skammti eftir að ANC hefur jafnað sig í ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur í ≥ 75 x 10⁹/l.
	Annað tilvik: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með 30 mg skammti eftir að ANC hefur jafnað sig í ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur í ≥ 75 x 10⁹/l.
	Þriðja tilvik: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með 15 mg skammti eftir að ANC hefur jafnað sig í ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur í ≥ 75 x 10⁹/l.

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

Æðastífla

Rjúfa skal meðferð með Iclusig tafarlaust hjá sjúklingi ef grunur leikur á stíflu í slagæð eða bláæð. 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 segamyndun í slagæðum. Rjúfa ber meðferð með Iclusig tímabundið ef ekki hefur tekist að hafa hemil á háþrýstingi með lyfjum.

Brisbólga

Í töflu 2 eru taldar upp ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana á bris.

Tafla 2 Skammtabreytingar vegna brisbólgu og hækkunar á lípasa/amýlasa

2. stigs brisbólga og/eða einkennalaus hækkun á lípasa/amýlasa	Haldið áfram að nota Iclusig í sama skammti.
Einkennalaus 3. eða 4. stigs hækkun á lípasa/amýlasa (> 2,0 x IULN*) eingöngu	Þegar hækkunar verður vart við notkun á 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með 30 mg skammti eftir einkenni hafa hjaðnað niður á ≤ 1 stig (< 1,5 x IULN). Þegar hækkun endurtekur sig við notkun á 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með 15 mg skammti eftir að einkenni hafa hjaðnað niður á ≤ 1 stig (< 1,5 x IULN). Þegar hækkun endurtekur sig við notkun á 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Íhugið að hætta að nota Iclusig.
3 stigs brisbólga	Þegar bólgan kemur fram við notkun á 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með 30 mg skammti eftir að einkenni hafa hjaðnað niður á < 2 stig Þegar bólgan endurtekur sig við notkun á 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Gerið hlé á meðferð með Iclusig og byrjið hana aftur með 15 mg skammti eftir að einkenni hafa hjaðnað niður á < 2 stig. Þegar bólgan endurtekur sig við notkun á 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Íhugið að hætta að nota Iclusig.
4 stigs brisbólga	Hættið að nota Iclusig.

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

Aldraðir sjúklingar

Af þeim 449 sjúklingum sem tóku þátt í klínískri rannsókn á Iclusig voru 155 (35%) ≥ 65 ára. Samanborið við sjúklinga < 65 ára eru eldri sjúklingar líklegri til að fá aukaverkanir.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi mega fá ráðlagðan upphafsskammt. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar Iclusig er gefið sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 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 Iclusig hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Kyngja skal töflunum heilum. Sjúklingar mega ekki mylja töflurnar eða leysa þær upp. Nota má Iclusig með eða án matar.

Benda skal sjúklingum á að kyngja ekki þurrkhyllkinu sem er að finna í lyfjaglasinu.

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, daufkyrningafæð og blóðleysi (3. eða 4. stigs skv. aukaverkanaflokkun Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna [National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events]). Tíðni þessara aukaverkana er meiri hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa eða CML í bráðafasa/Ph+ ALL en með CML í stöðugum fasa. 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).

Æðastífla

Segamyndun og stífla í slag- og bláæðum, þ.m.t. banvænt hjartadrep, heilablóðfall, þrængsli í stórum slagæðum heilans, alvarlegur æðasjúkdómur í útlimum 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. Æðastíflutilvik voru algengari eftir því sem aldur sjúklings var hærri og hjá sjúklingum með sögu um blóðþurrð, háþrýsting, sykursýki eða fitudreyra.

Hætta á stíflum í æðum er líklega skammtaháð (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Í fasa 2 rannsókninni hafa stíflur í slag- og bláæðum komið fram hjá 23% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Hjá sumum sjúklingum varð vart við fleiri en eina tegund meintilvika. Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 9,6% sjúklinga, í heilaæðum hjá 7,3% sjúklinga og í útlímaæðum hjá 6,9% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Bláæðastíflur komu fram hjá 5,0% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma).

Í fasa 2 rannsókninni hafa alvarlegar stíflur í slag- og bláæðum komið fram hjá 18% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu alvarlegar slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 6,7% sjúklinga, í heilaæðum hjá 5,6% sjúklinga og í útlímaæðum hjá 5,1% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Alvarlegar bláæðastíflur komu fram hjá 4,5% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma, sjá kafla 4.8).

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 læknesskoðun, 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.

Fylgjast skal með vísbendingum um segarek og æðastíflu og rjúfa meðferð með Iclusig tafarlaust ef æð 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).

Háþrýstingur getur stuðlað að hættu á segamyndun í slagæðum. Meðan á meðferð með Iclusig stendur skal fylgjast með og meðhöndla blóðþrýsting í hverri læknisheimsókn 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).

Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu ný tilvik um háþrýsting fram á meðferðartíma. Grípa getur þurft til bráðra klínískra inngrípa til að meðhöndla sjúklinga gegn háþrýstingi sem hefur í för með sér ringlun, höfuðverk, brjóstverk eða mæði.

Hjartabilun með vökvæsöfnun

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 ber 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 þríglýseríðahækkun í blóði viðeigandi meðferð til að draga úr hættu á brisbólgu.

Frávik í lifrarstarfsemi

Iclusig getur leitt til hækkunar á alanínamínótransferasa (ALT), aspartatamínótransferasa (AST), gallrauða og alkalískum fosfatasa. Framkvæma ber lifrarpróf áður en meðferð hefst og síðan með reglulegu millibili, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Blæðingar

Alvarleg blæðingaáföll og 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 blæðingaáfallum voru tilkynningar algengastar um heilablæðingar og blæðingar í meltingarvegi. Flest blæðingaáföll, en þó ekki öll, komu fram hjá sjúklingum með blóðflagnafæð á 3./4. stigi. Komi fram alvarleg eða veruleg blæðing ber að gera hlé á meðferð með Iclusig og meta stöðuna.

Lyfjamilliverkanir

Gæta ber varúðar við samtímis notkun Iclusig og miðlungsöflugra og öflugra CYP3A hemla og miðlungsöflugra og öflugra CYP3A virkja (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.

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 alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 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 laktósaeynhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

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 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.

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 vanskömmun 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, dabígatran, kolcicín, pravastatín) eða BCRP hvarfefna (á borð við metótrexat, rósúvastatín, súlfasalazín) og gæti aukið meðferðaráhrif þeirra og aukaverkanir af þeim. Mælt er með nánu klínisku 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 pónatíníb hefur áhrif á virkni hormónagetnaðarvarna. Nota skal aðra eða viðbótar getnaðarvörn.

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun Iclusig á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Eingöngu má nota Iclusig á meðgöngu þegar brýna nauðsyn ber til. Ef lyfið er notað á meðgöngu er nauðsynlegt að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagið

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

Frjósemi

Áhrif Iclusig á frjósemi hjá körlum og konum eru ekki þekkt.

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

Þær aukaverkanir sem lýst er í þessum kafla greindust í einsarma, opinni, alþjóðlegri, fjölsetra rannsókn á 449 sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði (CML) og Filadelfiulitningsjakkvætt, brátt eitilfrumuhvítblæði (Ph+ ALL), sem voru ónæmir fyrir eða þoldu ekki fyrri meðferð með týrósinkínasahemlum (TKI), þ.m.t. sjúklingum með BCR-ABL T315I stökkbreytingu. Allir sjúklingarnir fengu 45 mg af Iclusig einu sinni á sólarhring. Skammtaaðlögun í 30 mg einu sinni á sólarhring eða 15 mg einu sinni á sólarhring var heimiluð til að ráða bót á eiturvekunum af meðferð. Á þeim tíma sem skýrslu var skilað höfðu allir áframhaldandi sjúklingar fengið eftirfylgni að lágmarki í 27 mánuði. Miðgildi meðferðartíma með Iclusig 866 dagar hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa, 590 dagar hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa og 86 dagar hjá sjúklingum með CML í bráðafasa/PH+ ALL. Miðgildi skammta var 36 mg eða 80% af þeim 45 mg skammti sem gert var ráð fyrir að nota.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar >1% (tíðni sem varð vart á meðferðartíma) voru brisbólga (5,6%), sótthiti (4,2%), kviðverkir (4,0%), hjartadrep (3,6%), gáttatif (3,3%), blóðleysi, (3,3%), fækkun blóðflagna (3,1%), daufkyrningafæð með sótthita (2,9%), hjartabilun (2,0%), lípasahækkun (1,8%), mæði (1,6%), niðurgangur (1,6%), fækkun daufkyrninga (1,3%), blóðfrumnafæð (1,3%) og vökvi í gollurshúsi (1,3%).

Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu alvarlegar slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 6,7% sjúklinga, í heilaæðum hjá 5,6% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 5,1% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Alvarlegar bláæðastíflur komu fram hjá 4,5% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma).

Í heildina voru algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) blóðflagnafækkun, útbrot, húðþurrkur og kviðverkir.

Hjá sjúklingum á meðferð með Iclusig komu slagæðastíflur fram í hjartaæðum hjá 9,6% sjúklinga, í heilaæðum hjá 7,3% sjúklinga og í útlimaæðum hjá 6,9% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Bláæðastíflur komu fram hjá 5,0% sjúklinga (tíðni sem varð vart á meðferðartíma). Í heildina hafa slag- og bláæðastíflur komið fram hjá 23% sjúklinga á meðferð með Iclusig í fasa 2 rannsókninni, og þar af hafa þessar aukaverkanir verið alvarlegar hjá 18% sjúklinga. Hjá sumum sjúklingum varð vart við fleiri en eina tegund meintilvika.

Tíðni þess að hætta þyrfti meðferð vegna meðferðartengdra aukaverkana var 14% í CML í stöðugum fasa, 7% í CML í hröðunarfasa og 4% í CML í bráðafasa/Ph+ ALL.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá öllum sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði (CML) og Filadelfíulitningsjákvætt, brátt eítílfrumuhvítblæði (Ph+ ALL) eru taldar upp í töflu 3. Tíðniflokkar eru mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), 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 3 Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með CML og Ph+ ALL – 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
Blóð og eitlar	Mjög algengar	blóðleysi, fækkun blóðflagna, fækkun daufkyrninga
	Algengar	blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð með sóthita, fækkun hvíttra blóðkorna
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	minnkuð matarlyst
	Algengar	vessaþurrð, vökvasöfnun, kalsíumlækkun í blóði, blóðsykurshækkun, þvagsýruhækkun í blóði, fosfatslækkun í blóði, þríglýseríðahækkun í blóði, kalíumlækkun í blóði, þyngdartap
	Sjaldgæfar	æxlislýsuheilkenni
Geðræn vandamál	Mjög algengar	svefnleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	höfuðverkur, sundl
	Algengar	heilablóðfall, heiladrep, úttaugakvilli, svefnþrunging, migreni, aukið skynnæmi, minnkað skynnæmi, náladofi, skammvinnt blóðþurrðarkast
	Sjaldgæfar	þrengsli í heilæð
Augu	Algengar	óskýr sjón, augnþurrkur, bjúgur umhverfis augu, bjúgur í augnlokum
	Sjaldgæfar	segamyndun í sjónubláæð, stífla í sjónubláæð, stífla í sjónuslagæð, sjónskerðing
Hjarta	Algengar	hjartabilun, hjartadrep, hjartabilun með vökvasöfnun, kransæðasjúkdómur, hjartaöng, vökvi í gollurshúsi, gáttatif, lækkað útfallsbrot
	Sjaldgæfar	hjartablóðþurrð, bráður kransæðasjúkdómur, hjartaóþægindi, blóðþurrðarkvilli í hjartavöðva, slagæðakrampi kransæða, starfstruflun í vinstri slegli, gáttaflökt
Æðar	Mjög algengar	háþrýstingur
	Algengar	stíflusjúkdómur í slagæðum útlíma, blóðþurrð í útlimum, slagæðaþrengsli í útlimum, heltiköst, segamyndun í djúplægri bláæð, hitakóf, andlitsroði
	Sjaldgæfar	léleg blóðrás í útlimum, miltisdrög, segarek í bláæðum, segamyndun í bláæðum

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	mæði, hósti
	Algengar	segarek í lungum, fleiðruvökvi, blóðnasir, raddtruflun, lungnaháþrýstingur
Meltingarfæri	Mjög algengar	kviðverkir, niðurgangur, uppköst, hægðatregða, ógleði, lípasahækkun
	Algengar	brísbólga, hækkaður amýlasi í blóði, vélindabakflæði, munnbólga, meltingartruflanir, þaninn kviður, kviðþægindi, munnþurrkur
	Sjaldgæfar	magablæðing
Lifur og gall	Mjög algengar	hækkaður alanínamínótransferasi, hækkaður aspartatamínótransferasi
	Algengar	hækkaður gallrauði í blóði, hækkaður alkalískur fosfatasí í blóði, hækkaður gammaglútamýltransferasi
	Sjaldgæfar	eiturverkanir á lifur, gula
Húð og undirhúð	Mjög algengar	útbrot, húðþurrkur
	Algengar	klæjandi útbrot, útbrot með húðflögnun, hörundsroði, skalli, kláði, húðflögnun, nætursviti, óhófleg svitamyndun, depilblæðingar, blóðhlaup, verkir í húð, skinnflagningsbólga
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar	beinverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlím, bakverkir, vöðvakrampar
	Algengar	stoðkerfisverkir, hálsverkir, brjóstverkir frá stoðkerfi
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	stinningartruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	þreyta, þróttleysi, bjúgur í útlímum, sóthiti, verkir
	Algengar	kuldahrollur, flensulík veikindi, brjóstverkir ótengdir hjartanu, áþreifanlegur hnúður, andlitsbjúgur

Lýsing á völdum aukaverkunum

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 útlímaæðum 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. Æðastíflutilvik urðu algengari eftir því sem aldur sjúklings var hærri og hjá sjúklingum með sögu um blóðþurrð, háþrýsting, sykursýki eða fitudreyra.

Mergbæling

Tilkynningar um mergbælingu voru algengar hjá öllum sjúklingahópum. Tíðni 3. eða 4. stigs blóðflagnafæðar, daufkyrningafæðar og blóðleysi var hærri hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa og CML í bráðafasa /Ph+ ALL en hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa (sjá töflu 4). 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 4,5%, daufkyrningafæð og blóðleysi <1% hvort).

Tafla 4 Nýngengi 3./4. stigs* frávika í rannsóknarstofuprófum sem skipta máli í klínísku tilliti og komu fyrir hjá $\geq 2\%$ sjúklinga í hvaða sjúklingahópi sem er

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	13	12	13	14
Fosfórlækkun	9	9	12	9
Glúkósahækkun	7	7	12	1
ALT-hækkun	6	4	8	7
Natríumlækkun	5	5	6	2
AST-hækkun	4	3	6	3
Kalíumhækkun	2	2	1	3
Hækkun á alkalískum fosfatasa	2	1	4	2
Gallrauði	1	<1	2	1
Kalíumlækkun	2	<1	5	2
Amýlasahækkun	3	3	2	3
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).

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 Ofskömmun

Tilkynnt var um einstök tilvik um óviljandi ofskömmun 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 ofskömmunar Iclusig ber að fylgjast með sjúklingnum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC flokkur: L01XE24

Pónatíníb er öflugur hemill gegn öllum afbrigðum af BCR-ABL með uppbyggingarpáttum, þ.m.t. kolefnis-kolefnis þrítengi, sem skapa háa bindisækni í óstökkbreytt BCR-ABL og stökkbreyttar gerðir af ABL-kínasanum. Pónatíníb hamlar týrósínkínasavirkni ABL með IC₅₀ gildinu 0,4 nM og

T315I-stökkbreytt ABL með IC_{50} gildinu 2,0 nM. Í frumuprófum gat pónatíníbfyrir ímátíníbfyrir, dasatíníbfyrir og nílótíníbfyrir af völdum stökkbreytinga á kínasahneppi BCR-ABL. Í forklínískum rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum var skorið úr um að 40 nM séu sú pónatíníbféttni 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 pónatíníbféttni. Pónatíníbfyrir olli æxlisminnkun og lengdri lífun hjá músum sem báru æxli sem tjá óstökkbreytt eða T315I-stökkbreytt BCR-ABL. Við 30 mg eða hærri skammta er lágstyrkur pónatíníbfyrir þegar stöðugu ástandi hefur verið náð í plasma venjulega hærri en 21 ng/ml (40 nM). Við 15 mg eða hærri skammta sást $\geq 50\%$ lækkun á CRKL-fosfórun, sem gefur til kynna BCR-ABL hömlun, í einkjarna frumum í almennu blóðrásinni hjá 32 af 34 sjúklingum (94%). Pónatíníbfyrir 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.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun Iclusig hjá sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði (CML) og Filadelfifultningsjåkvætt, brátt eítílfumuhvítblæði (Ph+ ALL) sem voru ónæmir fyrir eða þöllu ekki undangengna meðferð með týrósínkínasahemlum (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 skammtagjöf 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 dasatíníbfyrir eða nílótíníbfyrir og hvort T315I-stökkbreyting var fyrir hendi. Rannsóknin er enn yfirstandandi.

Ónæmi hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa var skilgreint sem skortur á að ná annað hvort fullkominni blóðsvörun (eftir að hámarki 3 mánuði), minni háttar frumuferðafræðilegri svörun (eftir að hámarki 6 mánuði) eða meiri háttar frumuferðafræðilegri svörun (eftir að hámarki 12 mánuði) meðan þeir notuðu dasatíníbfyrir eða nílótíníbfyrir. Sjúklingar með CML í stöðugum fasa, þar sem vart varð við tap á svörun eða fram kom stökkbreyting á kínasahneppi án fullkominnar frumuferðafræðilegrar svörunar eða CML versnaði í hröðunarfasa eða bráðafasa einhvern tíma meðan þeir notuðu dasatíníbfyrir eða nílótíníbfyrir, 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 annað hvort meiri háttar blóðsvörun (CML í hröðunarfasa eftir að hámarki 3 mánuði, CML í bráðafasa/Ph+ ALL eftir að hámarki 1 mánuð), tap á meiri háttar blóðsvörun (einhvern tíma) eða tilkoma stökkbreytingar á kínasahneppi án meiri háttar blóðsvörunar meðan þeir notuðu dasatíníbfyrir eða nílótíníbfyrir.

Óþol var skilgreint sem stöðvun meðferðar með dasatíníbfyrir eða nílótíníbfyrir vegna eiturverkana, þrátt fyrir kjörmeðferð, þegar ekki var fyrir hendi fullkomin frumuferðafræðileg svörun hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa eða meiri háttar 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 meiri háttar frumuferðafræðileg svörun, sem fól í sér bæði fullkomna svörun og hlutasvörun af því tagi. Aukaendapunktur til að meta verkun hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa voru fullkomin blóðsvörun og meiri háttar sameindasvörun.

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

Auk þess voru notaðir eftirfarandi aukaendapunktur til að meta verkun hjá öllum sjúklingum: staðfest meiri háttar frumuferðafræðileg svörun, tími fram að svörun, tímalengd svörunar, lífun án versunar og heildarlífur.

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). Meiri háttar eða betri frumufræðileg svörun (meiri háttar frumufræðileg svörun, meiri háttar sameindasvörun eða fullkomin sameindasvörun) við fyrri notkun dasatíníbs eða nilótíníbs náðist aðeins hjá 26% sjúklinga með CML í stöðugum fasa og meiri háttar eða betri blóðsvörun (meiri háttar blóðsvörun, meiri háttar frumufræðileg svörun, meiri háttar 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 5 hér fyrir neðan.

Tafla 5 Lýðfræðilegar upplýsingar og sérkenni sjúkdómsins

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%)
Færni mat 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*, n (%)	374 (88%)
Fjöldi fyrri TKI-meðferða, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
BCR-ABL stökkbreyting greind við innskráningu, n (%)	
Engin	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
* af 472 sjúklingum sem tilkynntu um fyrri meðferð með týrósínínasahemlunum (TKI) dasatíníbi eða nilótíníbi.	

Alls voru 55% sjúklinga með eina eða fleiri BCR-ABL kinasahneppisstökkbreytingu við innskráningu og þær algengustu voru: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) og E359V (4%). Hjá 67% sjúklinga með CML í stöðugum fasa í hópnum með ónæmi/óþol greindust engar stökkbreytingar við innskráningu í rannsóknina.

Yfirlit yfir verkunarniðurstöður er að finna í töflu 6, töflu 7 og töflu 8.

Tafla 6 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			
Meiri háttar svörun ^a í % (95% öryggisbil, CI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Fullkomin svörun í % (95% öryggisbil, CI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
Meiri háttar sameindasvörun^b í % (95% öryggisbil, CI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)
^a Aðalendapunktur hjá rannsóknarhópum með CML í stöðugum fasa var meiri háttar frumu-erfðafræðileg 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 ≤0,1% hlutfall af BCR-ABL á móti ABL-umritum á alþjóðlega skalanum (International Scale, IS) (þ.e. ≤0,1% BCR-ABL ^{IS} ; sjúklingar verða að vera með b2a2/b3a2 (p210) umrit) í almennu blóðrásinni mælt með rauntíma polýmerasakeðjuverkun (qRT PCR).			

Sjúklingar með CML í stöðugum fasa sem fengu færri meðferðir með týrósinkínasahemlum (TKI) náðu hærri frumu-erfðafræðilegum svörunum, blóðsvörunum og sameindasvörunum. Af sjúklingum með CML í stöðugum fasa náðu 81% (13/16) sem höfðu fengið eina TKI-meðferð, 61% (65/105) sem höfðu fengið tvær og 46% (66/143) sem höfðu fengið þrjár meiri háttar frumu-erfðafræðilegri svörun meðan þeir tóku Iclusig.

Af þeim sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem greindust ekki með neina stökkbreytingu við innskráningu náðu 46% (63/136) meiri háttar frumu-erfðafræðilegri svörun.

Meiri háttar frumu-erfðafræðileg 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 meiri háttar frumu-erfðafræðilegri svörun var miðgildi tímans fram að henni 84 dagar (dreifisvið: 49 til 334 dagar) og hjá sjúklingum sem náðu meiri háttar sameindasvörun var miðgildi tímans fram að henni 167 dagar (dreifisvið: 55 til 421 dagar). Á þeim tíma sem uppfærðri skýrslu var skilað, þegar allir áframhaldandi sjúklingar höfðu fengið eftirfylgni að lágmarki í 27 mánuði, hafði miðgildi tímalengdar meiri háttar frumu-erfðafræðilegrar svörunar og meiri háttar sameindasvörunar enn ekki náðst. Miðað við Kaplan-Meier mat er spáð fyrir um að 87% (95% öryggisbil, CI: [78%-92%]) sjúklinga með CML í stöðugum fasa (miðgildi meðferðarlengdar: 866 dagar) sem náðu meiri háttar frumu-erfðafræðilegri svörun og 66% (95% öryggisbil, CI: [55%-75%]) sjúklinga með CML í stöðugum fasa sem náðu meiri háttar sameindasvörun haldi enn þeirri svörun eftir 24 mánuði.

Tafla 7 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						
Meiri háttar blóðsvörun ^a í % (95% öryggisbil, CI)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26-74)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Fullkomin blóðsvörun ^b í % (95% öryggisbil, CI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Meiri háttar frumuérfafræðileg 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 meiri háttar blóðsvörun, sem felur bæði í sér fullkomna blóðsvörun og engar vísbendingar um hvítblæði.

^b Fullkomin blóðsvörun: Hvít blóðkorn \leq eðlilegum efri mörkum stofnunar, heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1000/\text{mm}^3$, 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 Meiri háttar frumuérfafræðileg svörun felur bæði í sér fullkomna svörun (engar greinanlegar Ph+ frumur) og hlutasvörun (1% til 35% Ph+ frumur) af því tagi.

Tafla 8 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			
Meiri háttar 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% (12-73)	32% (14-55)
Meiri háttar frumufræðileg 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 meiri háttar blóðsvörun, sem felur bæði í sér fullkomna blóðsvörun og engar vísbendingar um hvítblæði.

^b Fullkomin blóðsvörun: Hvít blóðkorn \leq eðlilegum efri mörkum stofnunar, heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1000/\text{mm}^3$, blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$, engar kímfrumur eða formerglingar í almennu blóðrásinni, beinmergskímfrumur $\leq 5\%$, merglingar plús millimerglingar í almennu blóðrásinni $< 5\%$, basófillar $< 5\%$ í almennu blóðrásinni. Engin einkenni annars staðar en í beinmerg (þ.m.t. engin lifrarstækkun eða miltisstækkun).

^c Meiri háttar frumufræðileg svörun felur bæði í sér fullkomna svörun (engar greinanlegar Ph+ frumur) og hlutasvörun (1% til 35% Ph+ frumur) af því tagi.

Miðgildi tímans fram að meiri háttar blóðsvörun hjá sjúklingum var 21 dagur (dreifisvið: 12 til 176 dagar) í CML í hröðunarfasa, 29 dagar (dreifisvið 12 til 113 dagar) í CML í bráðafasa og 20 dagar (dreifisvið: 11 til 168 dagar) í Ph+ ALL. Á þeim tíma sem uppfærðri skýrslu var skilað, þegar allir áframhaldandi sjúklingar höfðu fengið eftirfylgni að lágmarki í 27 mánuði, var áætlað miðgildi tímalengdar meiri háttar blóðsvörunar hjá sjúklingum 13,1 mánuðir (dreifisvið: 1,2 til 35,8+ mánuðir) í CML í hröðunarfasa (miðgildi meðferðarlengdar: 590 dagar), 6,1 mánuðir (dreifisvið 1,8 til 31,8+ mánuðir) í CML í bráðafasa (miðgildi meðferðarlengdar: 89 dagar) og 3,3 mánuðir (dreifisvið: 1,8 til 13,0+ mánuðir) í Ph+ ALL (miðgildi meðferðarlengdar: 81 dagur).

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

Greining á sambandinu milli skammta og öryggis í fasa 2 rannsókninni, eftir leiðréttingu fyrir skýribreytum, sýndi að heildarskammtur tengist á marktækan hátt aukinni hættu á æðastíflum, 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 lækun 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 fasa 2 rannsókninni var ráðlagt að lækka skammta í kjölfar aukaverkana. Þar að auki voru nýjar ráðleggingar innleiddar í þessa rannsókn í október 2013 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.

Öryggi

Í fasa 2 rannsókninni náðu 87 sjúklingar með CML í stöðugum fasa meiri háttar frumufræðilegri svörun við notkun á 45 mg skammti og 45 sjúklingar með CML í stöðugum fasa náðu meiri háttar frumufræðilegri svörun eftir skammtalækkun niður í 30 mg, aðallega vegna aukaverkana. Stíflur í æðum komu fram hjá 44 af þessum 132 sjúklingum. Flest þessara tilvika komu fram við notkun á skammti sem skilaði meiri háttar frumufræðilegri svörun hjá sjúklingnum; færri tilvik komu fram eftir skammtalækkun.

Tafla 9 Fyrstu stíflur í æðum hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem náðu meiri háttar frumufræðilegri 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 meiri háttar frumufræðilegri svörun á 45 mg (N=87)	19	6	0
Náðu meiri háttar frumufræðilegri svörun á 30 mg (N=45)	1	13	5

Verkun

Úr fasa 2 rannsókninni liggja fyrir bráðabirgðaniðurstöður um varðveislu svörunar (meiri háttar frumufræðilegrar svörunar og meiri háttar sameindasvörunar) hjá öllum sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem gengust undir skammtalækkun af einhverjum orsökum. Tafla 10 sýnir þessar upplýsingar um sjúklinga sem náðu meiri háttar frumufræðilegri svörun og meiri háttar 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 (meiri háttar frumufræðilega svörun og meiri háttar sameindasvörun) allan eftirfylgnitímann sem upplýsingar liggja fyrir um á þessari stundu. Flestir sjúklingar, þar sem skammturinn var að lokum lækkaður niður í 15 mg, höfðu áður gengist undir skammtalækkun niður í 30 mg um skeið. Á grundvelli einstaklingsbundins mats á ávinningi/áhættu var skammturinn ekkert lækkaður hjá hluta sjúklinga. Þörf er á frekari upplýsingum um varðveislu svörunar svo unnt sé að gefa út formlegar ráðleggingar um skammtaaðlögun, þegar ekki er fyrir hendi aukaverkun, í þeim tilgangi að halda áhættu í lágmarki (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tafla 10 Varðveisla svörunar hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa, sem náðu meiri háttar frumuerfðafræðilegri svörun eða meiri háttar sameindasvörun á 45 mg skammti (upplýsingar sem náð var í þann 7. apríl 2014)

	Náðu meiri háttar frumuerfðafræðilegri svörun á 45 mg (N=87)		Náðu meiri háttar sameindasvörun á 45 mg (N=63)	
	Fjöldi sjúklinga	Varðveittu meiri háttar frumuerfðafræðilega svörun	Fjöldi sjúklinga	Varðveittu meiri háttar sameindasvörun
Engin skammtaminnkun	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Skammtaminnkun aðeins niður í 30 mg	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 daga skammtaminnkun í 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 daga skammtaminnkun í 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 daga skammtaminnkun í 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Hvers kyns skammtaminnkun í 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 daga skammtaminnkun í 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 daga skammtaminnkun í 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 daga skammtaminnkun í 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (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; rannsóknin er enn yfirstandandi. Af 43 sjúklingum með CML í stöðugum fasa náði 31 sjúklingur meiri háttar frumuerfðafræðilegri svörun þegar miðgildi eftirfylgnitíma var 25,3 mánuðir (dreifisvið: 1,7 til 38,4 mánuðir). Þegar skýrslu var skilað var meiri háttar frumuerfðafræðileg svörun fyrir hendi hjá 25 sjúklingum með CML í stöðugum fasa (miðgildi tímalengdar svörunarinnar hafði ekki verið náð).

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 þrítími 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.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Iclusig hjá börnum frá fæðingu til innan við 1 árs með CML og Ph+ ALL. Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Iclusig hjá sjúklingum á barnsaldri frá 1 árs til innan við 18 ára með CML og Ph+ ALL (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

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 útsetningarmeðaltöl (frávikshlutföll, CV%) C_{max} 77 ng/ml (50%) og $AUC_{(0-\tau)}$ 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 $AUC_{0-\infty}$.

Dreifing

Pónatíníb binst í miklum mæli (> 99%) við plasmaprótein *in vitro*. Blóð-/plasmahlutfall pónatíníbs er 0,96. Ekki er um fráhringingu 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 annað hvort 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 pónatíníb ekki OATP1B1 eða OATP1B3, OCT1 eða OCT2, lífrænu anjónaflutningspróteinið OAT1 eða OAT3 eða útflutningspumpu gallsalts (BSEP) *in vitro*. Því er ólíklegt að klínískra lyfjamilliverkana verði vart vegna pónatíníbmiðlaðrar blokkunar gegn hvarfefnum þessara flutningspróteina. Rannsóknir *in vitro* benda til þess að klínískar lyfjamilliverkanir af völdum pónatíníbmiðlaðrar 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 pónatíníbmiðlaðrar 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 pónatíníbs 22 klst. og jafnvægi næst venjulega innan 1 viku af samfelldri skammtagjöf. Þegar skammtur er gefinn einu sinni á sólarhring hækkar plasmaútsetning fyrir pónatíníbi u.þ.b. 1,5-falt milli fyrsta skammtsins og stöðugs ástands. Þó að útsetning fyrir pónatíníbi 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 pónatíníbs fer aðallega fram með saur. Eftir að tekinn er inn stakur skammtur af [^{14}C]-merktu pónatíníbi 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 pónatíníb 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 pónatíníb hefur ekki verið skorið úr um hvort miðlungsalvarlega eða alvarlega skert nýrnastarfsemi geti haft áhrif á brotthvarf í lifur (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

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

Í samanburði við heilbrigða sjálfboðaliða með eðlilega lifrarstarfsemi kom enginn stórvægilegur munur á PK pónatíníbs hjá sjúklingum með mismikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Ekki er þörf á að minnka upphafsskammt Iclusig hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Innrænir þættir sem hafa áhrif á lyfjahvörf pónatíníbs

Engar rannsóknir hafa verið gerðar gagngert til að meta áhrif kyns, aldurs, kynþáttar og líkamsþyngdar á lyfjahvörf pónatíníbs. Sambætt þýðisgreining á lyfjahvörfum sem lokið var fyrir pónatíníb bendir til þess að aldur geti haft forspárgildi varðandi breytileika á sýnilegri úthreinsun pónatíníbs til inntöku. Kyn, kynþáttur og líkamsþyngd reyndust ekki hafa forspárgildi varðandi útskýringar á breytileika milli einstaklinga á lyfjahvörfum pónatíníbs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Pónatíníb reyndist ekki valda eiturverkunum á erfðaefni 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 eru útlistaðar hér fyrir neðan.

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 skjaldbúsryrnun í skjaldkirtli, sem hafði í flestum tilvikum í för með sér lækkun 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 kímfrumuhörnun) hjá dýrum sem fengu 5 mg/kg af pónatíníbi sáust í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus öpum.

Pónatíníb í 3, 10 og 30 mg/kg skömmtum framkallaði hækkunir á þvagnmagni 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, lækkaðrar 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 eiturverkunum hjá móður.

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. Pónatíníb hafði ekki neikvæð áhrif á mikilvægar þroskabreytur í rannsókninni á eiturverkunum á rottuunga.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaæinhýdrat.

Örkristallaður sellulósi.

Natríumsterkjuglýkólat.

Vatnsfrí kísilkvoða.

Magnesíumsterat.

Töfluhúð

Talk.

Makrógól 4000.

Pólý(vínýlalkóhól).

Títantvíoxíð (E171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn ljósi.

Lyfjaglassið 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 annað hvort 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 og önnur meðhöndlun

Förgun:

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Meðhöndlun:

Benda skal sjúklingum á að kyngja ekki þurrkhyllkinu sem er að finna í lyfjaglasinu.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1 júlí 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://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. FAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgát fyrir evrópsk lyf.

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 lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun í síðasta lagi 24. nóvember 2014.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Í hverju aðildarríki ber markaðsleyfishafa að ná samkomulagi við viðkomandi yfirvöld um form og efnisinnihald fræðsluáætlunar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarform og alla aðra þætti sem henni viðkoma.

Tilgangur fræðsluáætlunarinnar er að miðla upplýsingum sem hjálpa til við að auðkenna þá sjúklinga meðferðin hentar, skilja hvernig best er að gæta öryggis við notkun pónatíníbs og átta sig á áhættu fyrir sjúklinga og mikilvægum aukaverkunum sem kalla á eftirlit og aðlögun skammta.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í sérhverju aðildarríki þar sem ICLUSIG er markaðssett fái allir

læknar, sem búið er við að ávísi ICLUSIG, í hendur sérstakan bækling fyrir heilbrigðisstarfsfólk.

Lykilþættirnir í þessum bæklingi fyrir heilbrigðisstarfsfólk eru:

- Mikilvægi þess að meta áhættu áður en meðferð með pónatíníbi hefst.
 - Fyrirliggjandi upplýsingar um sambandið milli skammts og hættu á stíflum í æðum. Þættir sem taka þarf með í reikninginn við íhugun á skammtalækkun hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa, sem hafa náð meiri háttar frumuerfðarfræðilegri svörun en ekki fengið neina aukaverkun. Ráðlegging um náð eftirlit með svörun ef ráðist er í skammtalækkun.
 - Ráðlegging um að íhuga að hætta að nota pónatíníb ef fullkomin blóðsvörun hefur ekki náðst eftir 3 mánuði (90 daga).
 - Upplýsingar um mikilvægar aukaverkanir sem kalla á eftirlit og/eða skammtaaðlögun, eins og nánar er tilgreint í samantekt á eiginleikum lyfs: brisbólga, amýlasa- og lípasahækkun, mergbæling, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, blæðing, hjartabilun/starfstruflun í vinstri slegli, stíflur í æðum og háþrýstingur.
 - Leiðbeiningar um meðhöndlun aukaverkana, sem byggist á eftirliti og skammtaaðlögunum eða stöðvun meðferðar.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að finna æskilegasta upphafsskammt af Iclusig og átta sig á öryggi og verkun Iclusig eftir skammtalækkun, í kjölfar þess að meiri háttar frumuerfðarfræðileg svörun hefur náðst hjá sjúklingum með CML, í stöðugum fasa, ber markaðsleyfishafa að framkvæma og skila inn niðurstöðum úr rannsókn á mismunandi skömmtum.	Júní 2019.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA OG ÁLETRUN Á LYFJAGLAS**

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

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

Ytri askja:
Ekki má kyngja þurrkhyllkinu sem er að finna í lyfjaglasinu.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn ljósi.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/839/001 60 filmuhúðaðar töflur.
EU/1/13/839/002 180 filmuhúðaðar töflur.

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri askja:
Iclusig 15 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA OG ÁLETRUN Á LYFJAGLAS**

1. HEITI LYFS

Iclusig 45 mg filmuhúðaðar töflur.
Pónatíníb.

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð 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

Ytri askja:
Ekki má kyngja þurrkhyllkinu sem er að finna í lyfjaglasinu.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti til varnar gegn ljósi.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri askja:
Iclusig 45 mg

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Iclusig 15 mg filmuhúðaðar töflur.

Iclusig 45 mg filmuhúðaðar töflur.

Pónatíníb.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

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 lækninn 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 er **notað til meðferðar** fullorðinna 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 (CML, chronic myeloid leukemia): blóðkrabbamein sem hefur í för með sér of mörg óeðlileg hvít blóðkorn í blóði og beinmerg (þar sem myndun blóðkorna fer fram).
- Fíladelfíulitningsjákvætt, brátt eitilfrumuhvítblæði (Ph+ ALL, Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia): 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 (erfðaeftirlikamans) þannig að þær mynda óeðlilegan litning, Fíladelfíulitninginn.

Iclusig tilheyrir lyfjaflokki sem kallast týrósinínásahemlar. Hjá sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði og Fíladelfíulitningsjákvætt, brátt eitilfrumuhvítblæði koma breytingar á DNA af stað boðum til líkamans um að framleiða óeðlileg hvít blóðkorn. Iclusig virkar sem hemill á þessi boð og stöðvar þannig framleiðslu á hinum óeðlilegu frumum.

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 lyfjafræðingi áður en Iclusig er notað ef fyrir hendi er:

- lifrar- eða brissjúkdómur eða skert nýrnastarfsemi. Læknirinn gæti viljað gera frekari varúðarráðstafanir.
- saga um áfengismisnotkun.
- fyrra tilvik um hjartaáfall eða heilablóðfall.
- saga um blóðtappa í æðum.
- hjartavandamál, þ.m.t. hjartabilun, óreglulegur hjartsláttur og QT-lenging.
- hár blóðþrýstingur.
- saga um blæðingavandamál.

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

Ekki má gefa börnum yngri en 18 ára lyfið því engar upplýsingar liggja fyrir um börn.

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 bakteríusýkingum.
- **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.
- **dabígatran:** 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 (iktsýki), 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.

- **Ráðleggingar um getnaðarvarnir fyrir karla og konur**
Konur á barneignaraldri sem fá meðferð með Iclusig eiga að forðast að verða þungaðar. **Körlum** 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 læknirinn segir það vera algerlega nauðsynlegt**, þar sem lyfið getur hugsanlega skapað hættur fyrir barn í móðurkviði.
- **Brjóstgjöf**
Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með Iclusig stendur. Ekki er vitað hvort Iclusig skilst út í brjóstamjólki.

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 mjólkursykri (laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

3. Hvernig nota á Iclusig

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

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

Iclusig fæst sem:

- 45 mg filmuhúðuð tafla til að gefa ráðlagðan skammt.
- 15 mg filmuhúðuð tafla til að gera kleift að aðlaga skammtinn.

Ráðlagður upphafsskammtur er ein 45 mg filmuhúðuð tafla einu sinni á sólarhring.

Læknirinn gæti lækkað skammtinn af Iclusig eða gefið fyrirmæli um að hætta að taka það tímabundið ef:

- hvítum blóðkornum sem kallast daufkyrningar fækkar.
- blóðflögum fækkar.
- fram kemur alvarleg aukaverkun sem ekki tengist blóðfrumum:
 - brisbólga.
 - hækkuð mæligildi próteina í sermi sem kallast lípasi eða amýlasi.
- fram koma vandamál í hjarta eða æð.

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. Læknirinn gæti metið svörun við meðferðinni með reglulegu millibili.

Aðferð við notkun

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

Ekki má kyngja þurrkhyllkinu 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.

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.

Ef hætt er að nota Iclusig

Ekki má hætta að taka Iclusig án leyfis læknisins.

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.

Leitið tafarlaust læknishjálpar ef vart verður við einhverja af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum.

Ef óeðlilegar niðurstöður fást úr blóðprufum þarf að hafa tafarlaust samband við lækni.

Alvarlegar aukaverkanir (algengar: koma fyrir hjá 1 af 10 notendum af 100):

- brisbólga. Látið lækinn samstundis vita ef fram kemur brisbólga. Einkennin eru alvarlegir verkir í maga og baki.
- sóthiti, oft með öðrum sýkingareinkennum vegna fækkunar hvítra blóðkorna
- hjartaáfall
- 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 sem kallast daufkyrningar (meðal einkenna eru: aukin tilhneiging til að fá sýkingar)
 - hækkað mæligildi próteins í sermi sem kallast lípasi
- hjartsláttartruflun, óeðlilegur púls
- hjartabilun (meðal einkenna eru: slappleiki, þreyta, þrútnir fætur)
- öndunarörðugleikar
- niðurgangur
- blóðtappi í djúplægri bláæð, skyndileg bláæðastífla, blóðtappi í lungnaæð (meðal einkenna eru: hitakóf, húðroði, andlitsroði, öndunarörðugleikar)
- heilablóðfall (meðal einkenna eru: tal- eða hreyfingarörðugleikar, syfja, mígreni, óeðlilegar skynjanir)
- blóðrásarvandamál (meðal einkenna eru: verkir í fót- eða handleggjum, kuldi yst í útlimum)
- aukin tilhneiging til að fá blæðingar eða marbletti

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir sem geta komið fram í eftirfarandi tíðni eru:

Mjög algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá fleirum en 1 af 10 notendum):

- sýking í efri öndunarvegum
- minnkuð matarlyst
- svefnleysi
- höfuðverkur, sundl
- hár blóðþrýstingur
- hósti
- niðurgangur, uppköst, hægðatregða, ógleði
- hækkuð mæligildi ýmissa lifrarsíma í blóði sem kallast:
 - alanínamínótransferasi
 - aspartatamínótransferasi
- útbrot, húðþurrkur
- beinverkir, liðverkir, verkir í baki, handleggjum eða fótleggjum, vöðvakrampar
- þreyta, vökvasöfnun í handleggjum og/eða fótleggjum, sóthiti, verkir

Algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 100):

- lungnabólga, sýklasótt, bólga í hásekkjum
- vökvasöfnun
- vessaþurrð
- lág mæligildi kalsíums, fosfats eða kalíums í blóði
- hækkuð mæligildi blóðsykurs eða þvagsýru í blóði, há mæligildi blóðfitu sem nefnist þríglýseríð
- þyngdartap
- skammvinnt blóðþurrðarkast, heiladrep
- taugakvilli í handleggjum og/eða fótleggjum (sem veldur oft dofa og verkjum í höndum og fótum)
- svefndrungi, mígreni
- aukið eða minnkað snertiskyn eða næmi í öðrum skyntaugum, óeðlileg tilfinning á borð við stingi, náladofa og kláða
- óskýr sjón, augnþurrkur
- vefjaþroti í augnlokum eða umhverfis augun af völdum óhóflegrar vökvasöfnunar
- óþægilegur þrýstingur, fylling, herpingur eða verkur í miðjum brjóstakassa (hjartaöng)
- hjartsláttarónot
- verkur í öðrum eða báðum fótleggjum við göngu eða líkamsáreynslu, sem hverfur eftir nokkurra mínútna hvíld
- hitakóf, húðroði
- vökvi í brjóstholi (sem getur valdið öndunarörðugleikum), blóðnasir, talerfiðleikar, háþrýstingur í lungum
- hækkuð mæligildi lifrar- og brisensíma í blóði:
 - amýlasa
 - alkalíks fosfatasa
 - gammaglútamýltransferasa
- brjóstsviði vegna bakflæðis magasafa, munnbólga, þaninn kviður eða kviðþægindi eða meltingartregða, munnþurrkur
- hækkað mæligildi gallrauða í blóði – hið gula niðurbrotsefni litarefnis blóðsins
- verkir í vöðvum, beinverkir, hálsverkir eða brjóstverkir
- húðútbrot, kláði, húðflögnun, roði, marblettir, húðverkir, hárlos
- vefjabjúgur í andliti af völdum óhóflegs vökva
- nætursviti, aukin svitamyndun
- brjóstverkir ótengdir hjartanu
- vangeta til að ná eða viðhalda stinningu getnaðarlíms
- kuldaþrollur, flensulík veikindi

Sjaldgæfar aukaverkanir (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 1.000):

- efnaskiptasjúkdómar af völdum niðurbrotsefna frá deyjandi krabbameinsfrumum
- þrenging heilaslagæða
- stífla í æðum augans, sjóntruflanir
- hjartavandamál, vandamál í kransæðum hjartavöðvans, brjóstverkur vinstra megin, starfstruflun í vinstri hjartahelmingi
- æðaþrenging, léleg blóðrás
- blóðrásarvandamál í milta
- magablæðing (meðal einkenna eru: magaverkur, blóðuppköst)
- lifrarskaði, gula (meðal einkenna eru: gulur litur á húð og í augum)

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 ljósi.

Lyfjaglassið inniheldur eitt innsiglað plasthylki með þurrkefni sem byggir á sameindasíun. Geymið hylkið í lyfjaglasinu. Ekki má gleypa hylkið með þurrksíunni.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Iclusig inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pónatíníð.
Hver 15 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg pónatíníð (sem pónatíníð hýdróklóríð).
Hver 45 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 45 mg pónatíníð (sem pónatíníð hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat, kísill (vatnsfrí kvoða), magnesíumsterat, talk, makrógól 4000, pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð (E171).

Lýsing á útliti Iclusig og pakkningastærðir

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

Iclusig fæst í lyfjaglösum úr plasti, sem innihalda hvert fyrir sig eitt hylki með þurrkefni sem byggir á sameindasíun. Lyfjaglösunum er pakkað í pappaöskju.

Lyfjaglös með 15 mg Iclusig töflum innhalda annað hvort 60 eða 180 filmuhúðaðar töflur.

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

ARIAD Pharma Ltd.

Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Bretland

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.