

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Iclusig 15 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di ponatinib (come cloridrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, bianca, biconvessa, rotonda, con diametro di circa 6 mm con la dicitura "A5" impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iclusig è indicato in pazienti adulti affetti da:

- leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, accelerata o blastica resistenti a dasatinib o nilotinib; intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato; oppure nei quali è stata identificata la mutazione **T315I**
- leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) resistenti a dasatinib; intolleranti a dasatinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato; oppure nei quali è stata identificata la mutazione **T315I**.

Vedere paragrafi 4.2 per la valutazione del profilo cardiovascolare prima dell'inizio della terapia e 4.4 per situazioni in cui può essere valutato un trattamento alternativo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti affetti da leucemia. Se clinicamente indicato, durante il trattamento è consentito un appropriato supporto ematologico, come trasfusioni piastriniche e fattori di crescita ematopoietica.

Prima di iniziare il trattamento con ponatinib si deve valutare il profilo cardiovascolare del paziente, tra cui l'anamnesi e l'esame obiettivo, e i fattori di rischio cardiovascolare devono essere gestiti attivamente. Durante il trattamento con ponatinib si deve continuare a monitorare il profilo cardiovascolare e deve essere ottimizzata la terapia medica e di supporto per le condizioni che contribuiscono al rischio cardiovascolare.

Posologia

La dose raccomandata inizialmente è 45 mg di ponatinib una volta al giorno. Per la dose standard di 45 mg una volta al giorno, è disponibile una compressa rivestita con film da 45 mg. Il trattamento deve essere proseguito finché il paziente non evidenzia progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

I pazienti devono essere monitorati per valutare la risposta al trattamento in base alle linee guida standard di buona pratica clinica.

Valutare l'interruzione del trattamento con ponatinib qualora il paziente non evidenzia una risposta ematologica completa entro 3 mesi (90 giorni).

Il rischio di eventi vascolari occlusivi potrebbe essere dose-dipendente. Non sono disponibili dati sufficienti a formulare raccomandazioni formali relative alla riduzione della dose (in assenza di eventi avversi) in pazienti con LMC in fase cronica (FC) che abbiano ottenuto una Risposta Citogenetica Maggiore. Se si considera una riduzione della dose, nella valutazione individuale del beneficio/rischio si deve tenere conto dei seguenti fattori: rischio cardiovascolare, effetti indesiderati del trattamento con ponatinib, tempo necessario ad ottenere una risposta citogenetica e livelli di trascrizione di BCR-ABL (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). In caso di riduzione della dose, si raccomanda un monitoraggio attento della risposta.

Gestione delle tossicità

Per gestire le tossicità ematologiche e non ematologiche, devono essere considerate modifiche della dose o interruzioni del trattamento. In presenza di reazioni avverse severe si deve interrompere il trattamento.

Nel caso di pazienti che presentano risoluzione o attenuazione della severità delle reazioni avverse, è possibile riprendere il trattamento con Iclusig aumentando gradualmente la dose fino a riportarla alla dose giornaliera utilizzata prima dell'insorgenza della reazione avversa, se clinicamente appropriato.

Per una dose di 30 mg o 15 mg una volta al giorno, sono disponibili compresse rivestite con film da 15 mg e da 30 mg.

Mielosoppressione

Le modifiche della dose nel caso di neutropenia ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) e di trombocitopenia (piastrine $< 50 \times 10^9/l$) non correlate alla leucemia sono riepilogate nella Tabella 1.

Tabella 1 Modifiche della dose per mielosoppressione

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ o piastrine $< 50 \times 10^9/l$	Prima manifestazione: <ul style="list-style-type: none">Sospendere Iclusig e riprendere con la dose iniziale di 45 mg dopo il recupero fino a $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ e piastrine $\geq 75 \times 10^9/l$
	Seconda manifestazione: <ul style="list-style-type: none">Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ e piastrine $\geq 75 \times 10^9/l$
	Terza manifestazione: <ul style="list-style-type: none">Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ e piastrine $\geq 75 \times 10^9/l$

*ANC = conta assoluta dei neutrofili

Occlusione vascolare

In un paziente con sospetto sviluppo di un evento occlusivo arterioso o venoso, il trattamento con Iclusig deve essere immediatamente interrotto. Dopo la risoluzione dell'evento, la decisione di riprendere la terapia con Iclusig deve basarsi su una valutazione del beneficio-rischio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'ipertensione potrebbe contribuire al rischio di eventi trombotici arteriosi. Laddove non fosse possibile controllare l'ipertensione con la terapia, il trattamento con Iclusig dovrà essere temporaneamente interrotto.

Pancreatite

Le modifiche raccomandate per le reazioni avverse pancreatiche sono riepilogate nella Tabella 2.

Tabella 2 Modifiche della dose per pancreatite e aumento di lipasi/amilasi

Pancreatite di grado 2 e/o aumento asintomatico di lipasi/amilasi	Proseguire Iclusig alla stessa dose
Aumento asintomatico di grado 3 o 4 di lipasi/amilasi ($> 2,0 \times \text{IULN}^*$) soltanto	Esordio a 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a \leq grado 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) Recidiva a 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a \leq grado 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) Recidiva a 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Considerare la sospensione di Iclusig
Pancreatite di grado 3	Esordio a 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a $<$ grado 2 Recidiva a 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a $<$ grado 2 Recidiva a 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Considerare la sospensione di Iclusig
Pancreatite di grado 4	Interrompere Iclusig
*IULN = limite massimo istituzionale normale	

Tossicità epatica

Può essere richiesto di sospendere o interrompere la somministrazione della dose, come descritto nella Tabella 3.

Tabella 3 Modifiche della dose raccomandata in caso di tossicità epatica

Aumento delle transaminasi epatiche $> 3 \times \text{ULN}^*$	Esordio a 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e monitorare la funzionalità epatica Riprendere Iclusig con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a \leq grado 1 ($< 3 \times \text{ULN}$) o ritorno al grado pre-trattamento
Grado 2 persistente (più di 7 giorni)	Esordio a 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a \leq grado 1 o ritorno al grado pre-trattamento
Grado 3 o maggiore	Esordio a 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Interrompere Iclusig
Aumento di AST o ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ in concomitanza con aumento di bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$ e fosfatasi alcalina $< 2 \times \text{ULN}$	Interrompere Iclusig
*ULN = limite massimo normale per il laboratorio	

Pazienti anziani

Dei 449 pazienti inclusi nello studio clinico su Iclusig, 155 (35%) erano di età ≥ 65 anni. Rispetto ai pazienti di età < 65 anni, i pazienti più anziani hanno maggiori probabilità di presentare reazioni avverse.

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica possono ricevere la dose iniziale raccomandata. Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

L'escrezione renale non rappresenta una via principale nell'eliminazione di ponatinib. Iclusig non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. I pazienti con clearance della creatinina stimata di ≥ 50 ml/min dovrebbero essere in grado di ricevere in modo sicuro Iclusig, senza aggiustamenti della dose. Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con clearance della creatinina stimata di < 50 ml/min, o affetti da nefropatia allo stadio terminale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Iclusig nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite intere. I pazienti non devono frantumare né sciogliere le compresse. Iclusig può essere assunto con o senza cibo.

I pazienti devono essere avvertiti di non ingerire il contenitore con l'essiccante contenuto nel flacone.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni avverse importanti

Mielosoppressione

Iclusig è associato a trombocitopenia, neutropenia e anemia severa (grado 3 o 4 secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute). La frequenza di tali eventi avversi è maggiore nei pazienti con LMC in fase accelerata (LMC-FA) o LMC in fase blastica (LMC-FB)/LLA Ph+, rispetto alla LMC in fase cronica (LMC-FC). Si deve eseguire un esame emocromocitometrico ogni 2 settimane per i primi 3 mesi, e successivamente ogni mese o come clinicamente indicato. La mielosoppressione è stata generalmente reversibile e solitamente gestibile sospendendo temporaneamente Iclusig o riducendone la dose (vedere paragrafo 4.2).

Occlusione vascolare

In pazienti trattati con Iclusig si sono verificate trombosi e occlusioni arteriose e venose, tra cui infarto del miocardio fatale, ictus, occlusioni vascolari della retina associate, in alcuni casi, a compromissione permanente della capacità visiva o perdita permanente della vista, stenosi dei grandi vasi arteriosi del cervello, severa vasculopatia periferica, stenosi dell'arteria renale (associata a un peggioramento dell'ipertensione, labile o resistente a trattamento) e necessità di procedure di rivascolarizzazione urgenti. Tali eventi si sono manifestati in pazienti con o senza fattori di rischio cardiovascolare, inclusi pazienti di età uguale o inferiore a 50 anni. Gli eventi avversi di occlusione vascolare sono stati più frequenti con l'aumento dell'età e nei pazienti con precedente storia di ischemia, ipertensione, diabete o iperlipidemia.

Il rischio di eventi vascolari occlusivi potrebbe essere dose-dipendente (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Nella sperimentazione di fase 2, nel 23% dei pazienti si sono verificate reazioni avverse con occlusione arteriosa e venosa (frequenze emergenti dal trattamento). Alcuni pazienti hanno manifestato più di 1 tipo di evento. Reazioni avverse con occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate nel 9,6%, 7,3% e 6,9% dei pazienti trattati con Iclusig, rispettivamente (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni avverse con occlusione venosa si sono verificate nel 5,0% dei pazienti (frequenze emergenti dal trattamento).

Nella sperimentazione di fase 2, nel 18% dei pazienti si sono verificate reazioni avverse gravi con occlusione arteriosa e venosa (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni avverse gravi con occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate nel 6,7%, 5,6% e 5,1% dei pazienti trattati con Iclusig, rispettivamente (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni avverse gravi con occlusione venosa si sono verificate nel 4,5% dei pazienti (frequenze emergenti dal trattamento) (vedere paragrafo 4.8).

Iclusig non deve essere usato in pazienti con una storia di infarto del miocardio, precedente rivascolarizzazione o ictus, a meno che il potenziale beneficio del trattamento superi il potenziale rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). In questi pazienti, sarà necessario considerare anche opzioni terapeutiche alternative prima di iniziare il trattamento con ponatinib.

Prima di iniziare il trattamento con ponatinib è necessario valutare il profilo cardiovascolare del paziente, compresa l'anamnesi e l'esame obiettivo, e i fattori di rischio cardiovascolare devono essere gestiti attivamente. Durante il trattamento con ponatinib si deve continuare a monitorare il profilo cardiovascolare e deve essere ottimizzata la terapia medica e di supporto per le condizioni che contribuiscono ad aumentare il rischio cardiovascolare.

Si deve effettuare un monitoraggio finalizzato a rilevare evidenze di tromboembolia e occlusione vascolare e in caso di visione ridotta od offuscata è necessario eseguire un esame oftalmologico (incluso l'esame del fundus). In caso di occlusione vascolare Iclusig deve essere interrotto immediatamente. La decisione di riprendere la terapia con Iclusig deve basarsi su una valutazione del beneficio-rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Ipertensione

L'ipertensione potrebbe contribuire al rischio di eventi trombotici arteriosi, inclusa stenosi dell'arteria renale. Durante il trattamento con Iclusig, durante ogni visita clinica si deve monitorare e gestire la pressione sanguigna e l'ipertensione deve essere trattata fino alla sua normalizzazione. Laddove non fosse possibile controllare l'ipertensione con la terapia, il trattamento con Iclusig deve essere temporaneamente interrotto (vedere paragrafo 4.2).

In caso di significativo peggioramento dell'ipertensione, labile o resistente a trattamento, interrompere il trattamento e sottoporre il paziente ad accertamenti diretti a verificare l'eventuale presenza di una stenosi dell'arteria renale.

Ipertensione emergente dal trattamento (incluse le crisi ipertensive) è stata rilevata in pazienti trattati con Iclusig. I pazienti potrebbero richiedere un intervento clinico urgente per l'ipertensione associata a confusione, mal di testa, dolore al torace o respiro corto.

Insufficienza cardiaca congestizia

Insufficienza cardiaca grave e letale o disfunzione del ventricolo sinistro si sono verificate in pazienti trattati con Iclusig, inclusi eventi correlati a precedenti eventi occlusivi vascolari. Monitorare i pazienti per i segni o sintomi coerenti con quelli dell'insufficienza cardiaca e trattarli come indicato clinicamente, compresa l'interruzione del trattamento con Iclusig. Valutare l'interruzione del trattamento con ponatinib in pazienti che sviluppano insufficienza cardiaca grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Pancreatite e lipasi sierica

Iclusig è associato a pancreatite. La frequenza della pancreatite è maggiore nei primi 2 mesi d'uso. Controllare la lipasi sierica ogni 2 settimane per i primi 2 mesi, e in seguito periodicamente. Potrebbe essere necessario interrompere o ridurre la dose. Se gli aumenti della lipasi sono accompagnati da sintomi addominali, Iclusig deve essere sospeso e i pazienti valutati per verificare l'evidenza di pancreatite (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda cautela nel caso di pazienti con anamnesi di pancreatite o abuso di alcolici. I pazienti con ipertrigliceridemia severa o molto severa devono essere adeguatamente gestiti per ridurre il rischio di pancreatite.

Epatotossicità

Iclusig può portare ad aumenti dei livelli di ALT, AST, bilirubina e fosfatasi alcalina. È stata osservata insufficienza epatica (anche ad esito fatale). Prima di iniziare il trattamento eseguire gli esami per la funzionalità epatica e monitorarli periodicamente, come clinicamente indicato.

Emorragie

Eventi di sanguinamento ed emorragici gravi, compresi quelli mortali, si sono verificati in pazienti trattati con Iclusig. L'incidenza degli eventi di sanguinamento gravi è risultata superiore in pazienti con LMC-FA, LMC-FB e LLA Ph+. L'emorragia cerebrale e l'emorragia gastrointestinale sono stati gli eventi di sanguinamento gravi riportati con maggiore frequenza. La maggior parte degli eventi emorragici, ma non tutti, si sono verificati in pazienti con trombocitopenia di grado 3/4. In caso di eventi emorragici seri o severi, interrompere il trattamento con Iclusig e procedere ad una valutazione.

Riattivazione della epatite B

La riattivazione della epatite B nei pazienti che sono portatori cronici di questo virus si è verificata dopo che questi pazienti hanno ricevuto gli inibitori della tirosina-chinasi Bcr-Abl. Alcuni casi hanno portato a insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale.

I pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV prima di cominciare il trattamento con Iclusig. Gli esperti delle malattie epatiche e del trattamento dell'epatite B devono essere consultati prima che il trattamento venga iniziato in pazienti con sierologia positiva all'epatite B (inclusi quelli con malattia attiva) e per pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV durante il trattamento. I portatori di HBV che richiedono il trattamento con Iclusig devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi dell'infezione attiva da HBV per tutto il corso della terapia e per alcuni mesi dopo la fine della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni con medicinali

Si deve prestare attenzione all'uso concomitante di Iclusig con inibitori moderati e forti del CYP3A e induttori moderati e forti del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di ponatinib con agenti anticoagulanti deve essere affrontato con cautela in pazienti che possono essere a rischio di sanguinamento (vedere "Mielosoppressione" e "Emorragie"). Non sono stati condotti studi formali sull'uso del ponatinib associato a medicinali anticoagulanti.

Prolungamento del QT

L'effetto di Iclusig sull'allungamento dell'intervallo QT è stato valutato in 39 pazienti affetti da leucemia, senza che si sia osservato un prolungamento del QT clinicamente significativo (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, non è stato condotto uno studio approfondito sul QT, pertanto non è possibile escludere un effetto clinicamente significativo sul QT.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica possono ricevere la dose iniziale raccomandata. Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale

Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con clearance della creatinina stimata di < 50 ml/min o affetti da nefropatia allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.2).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sostanze che possono aumentare le concentrazioni sieriche di ponatinib

Inibitori del CYP3A

Ponatinib è metabolizzato dal CYP3A4.

La somministrazione concomitante di una singola dose orale di 15 mg di Iclusig in presenza di ketoconazolo (400 mg al giorno), un forte inibitore del CYP3A, ha portato a modesti aumenti dell'esposizione sistemica a ponatinib, con valori $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} per ponatinib più alti rispettivamente del 78% e del 47% rispetto ai valori riscontrati con la somministrazione del solo ponatinib.

Si deve prestare attenzione e considerare la riduzione a 30 mg della dose iniziale di Iclusig nell'uso concomitante con forti inibitori del CYP3A come claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazolo e succo di pompelmo.

Sostanze che possono ridurre le concentrazioni sieriche di ponatinib

Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di una singola dose di Iclusig da 45 mg in presenza di rifampina (600 mg/die), un forte induttore del CYP3A, a 19 volontari sani ha ridotto la $AUC_{0-\infty}$ e la C_{max} di ponatinib rispettivamente del 62% e del 42%, a confronto con la somministrazione del solo ponatinib.

La somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4, come carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina e erba di San Giovanni (iperico) con ponatinib deve essere evitata, ricercando delle alternative all'induttore del CYP3A4, a meno che il beneficio superi il possibile rischio di sottoesposizione a ponatinib.

Sostanze le cui concentrazioni sieriche possono essere alterate da ponatinib

Substrati di trasportatori

In vitro, ponatinib è un inibitore di P-gp e di BCRP. Pertanto, ponatinib potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di substrati di P-gp (ad es. digossina, dabigatran, colchicina, pravastatina) o BCRP (ad es. metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina) somministrati in concomitanza e potenziare il loro effetto terapeutico e le reazioni avverse. Si raccomanda uno stretto controllo clinico quando ponatinib è somministrato con questi medicinali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione maschile e femminile

Alle donne in età fertile trattate con Iclusig deve essere consigliato di non iniziare una gravidanza e agli uomini trattati con Iclusig di evitare di concepire figli durante il trattamento. Durante il trattamento deve essere adottato un metodo contraccettivo efficace. Non è noto se ponatinib influisca sull'efficacia dei contraccettivi ormonali sistemici. Deve essere usato un metodo anticoncezionale alternativo o supplementare.

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti a supportare l'uso di Iclusig in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Iclusig deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario. Se utilizzato durante la gravidanza, le pazienti devono essere informate del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se Iclusig sia escreto nel latte materno. I dati farmacodinamici e tossicologici disponibili non possono escludere la potenziale escrezione nel latte materno. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante la terapia con Iclusig.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di ponatinib sulla fertilità umana. Nel ratto, il trattamento con ponatinib ha mostrato effetti sulla fertilità femminile, mentre quella maschile non è stata influenzata (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di questi dati per la fertilità umana non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Iclusig altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Reazioni avverse come letargia, capogiri e offuscamento della vista sono state associate con Iclusig. Pertanto, si deve raccomandare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse descritte in questa sezione sono state identificate in uno studio multicentrico internazionale in aperto, a braccio singolo, in 449 pazienti con LMC e LLA Ph+ resistenti o intolleranti alla precedente terapia con TKI, inclusi pazienti con una mutazione BCR-ABL T315I. Tutti i pazienti hanno ricevuto 45 mg di Iclusig una volta al giorno. Aggiustamenti della dose fino a 30 mg una volta al giorno, o 15 mg una volta al giorno, erano consentiti per gestire la tossicità del trattamento. Alla data di riferimento, tutti i pazienti in trattamento sono stati sottoposti ad un periodo minimo di follow-up di 27 mesi. La durata mediana del trattamento con Iclusig è stata 866 giorni nei pazienti con LMC-FC, 590 giorni nei pazienti con LMC-FA e 86 giorni nei pazienti con LMC-FB/LLA Ph+. L'intensità mediana della dose era 36 mg o l'80% della dose attesa di 45 mg.

Le reazioni avverse gravi più comuni >1% (frequenze emergenti dal trattamento) sono state polmonite (6,5%), pancreatite (5,6%), piressia (4,2%), dolore addominale (4,0%), infarto del miocardio (3,6%), fibrillazione atriale (3,3%), anemia (3,3%), riduzione della conta piastrinica (3,1%), neutropenia febbrile (2,9%), insufficienza cardiaca (2,0%), aumento della lipasi (1,8%), dispnea (1,6%), diarrea (1,6%), riduzione della conta dei neutrofili (1,3%), pancitopenia (1,3%) e versamento pericardico (1,3%).

Reazioni avverse gravi con occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate rispettivamente nel 6,7%, 5,6% e 5,1% dei pazienti trattati con Iclusig (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni gravi con occlusione venosa si sono verificate nel 4,5% dei pazienti (frequenze emergenti dal trattamento).

Nel complesso, le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) sono state riduzione della conta piastrinica, rash, secchezza cutanea e dolore addominale.

Reazioni avverse con occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate rispettivamente nel 9,6%, 7,3% e 6,9% dei pazienti trattati con Iclusig (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni con occlusione venosa si sono verificate nel 5,0% dei pazienti (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni avverse con occlusione globale venosa e arteriosa si sono verificate nel 23% dei pazienti trattati con Iclusig nella sperimentazione di fase 2, con reazioni avverse gravi verificatesi nel 18% dei pazienti. Alcuni pazienti hanno manifestato più di un tipo di evento.

Le percentuali di eventi avversi correlati al trattamento che hanno portato alla sospensione erano 14% nella LMC-FC, 7% nella LMC-FA e 4% nella LMC-FB/LLA Ph+.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in tutti i pazienti con LMC e LLA Ph+ sono presentate nella Tabella 4. Le categorie di frequenza sono molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4 Reazioni avverse osservate in pazienti con LMC e LLA Ph+ – frequenza riportata per incidenza degli eventi emergenti dal trattamento

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	infezione delle vie respiratorie superiori
	Comune	polmonite, sepsi, follicolite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	anemia, conta delle piastrine diminuita, conta dei neutrofili diminuita
	Comune	pancitopenia, neutropenia febbrile, conta dei leucociti diminuita
Patologie endocrine	Comune	ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	appetito ridotto
	Comune	disidratazione, ritenzione idrica, ipocalcemia, iperglicemia, iperuricemia, ipofosfatemia, ipertrigliceridemia, ipokaliemia, peso diminuito
	Non comune	sindrome da lisi tumorale
Disturbi psichiatrici	Molto comune	insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	cefalea, capogiro
	Comune	accidente cerebrovascolare, infarto cerebrale, neuropatia periferica, letargia, emicrania, iperestesia, ipoestesia, parestesia, attacco ischemico transitorio
	Non comune	stenosi dell'arteria cerebrale
Patologie dell'occhio	Comune	visione offuscata, secchezza oculare, edema periorbitale, edema delle palpebre
	Non comune	trombosi della vena retinica, occlusione della vena retinica, occlusione dell'arteria retinica, compromissione della visione
Patologie cardiache	Comune	insufficienza cardiaca, infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica, angina pectoris, versamento pericardico, fibrillazione atriale, frazione di eiezione ridotta
	Non comune	ischemia miocardica, sindrome coronarica acuta, fastidio cardiaco, cardiomiopatia ischemica, arteriospasma coronarico, disfunzione del ventricolo sinistro, flutter atriale
Patologie vascolari	Molto comune	ipertensione
	Comune	malattia occlusiva arteriosa periferica, ischemia periferica, stenosi di arteria periferica, claudicazione intermittente, trombosi venosa profonda, vampata di calore, rossore
	Non comune	scarsa circolazione periferica, infarto della milza, embolia venosa, trombosi venosa, crisi ipertensiva, stenosi dell'arteria renale

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	dispnea, tosse
	Comune	embolia polmonare, versamento pleurico, epistassi, disfonia, ipertensione polmonare
Patologie gastrointestinali	Molto comune	dolore addominale, diarrea, vomito, costipazione, nausea, lipasi aumentata
	Comune	pancreatite, amilasi aumentata, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite, dispepsia, distensione dell'addome, fastidio addominale, bocca secca
	Non comune	emorragia gastrica
Disturbi epatobiliari	Molto comune	alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata
	Comune	bilirubina ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata
	Non comune	epatotossicità, insufficienza epatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	eruzione cutanea, cute secca
	Comune	esantema pruriginoso, eruzione esfoliativa, eritema, alopecia, prurito, esfoliazione della cute, sudorazione notturna, iperidrosi, petecchie, ecchimosi, dolore cutaneo, dermatite esfoliativa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	dolore osseo, artralgia, mialgia, dolore agli arti, dolore alla schiena, spasmi muscolari
	Comune	dolore muscoloscheletrico, dolore al collo, dolore toracico muscolo-scheletrico
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	affaticamento, astenia, edema periferico, ipertensione, dolore
	Comune	brividi, malattia simil-influenzale, dolore toracico non cardiaco, massa, edema del volto

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Occlusione vascolare (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

In pazienti trattati con Iclusig si è verificata occlusione vascolare grave, tra cui eventi cardiovascolari, cerebrovascolari e vascolari periferici ed eventi trombotici venosi. Tali eventi si sono manifestati in pazienti con o senza fattori di rischio cardiovascolare, inclusi pazienti di età uguale o inferiore a 50 anni. Gli eventi avversi di occlusione vascolare sono stati più frequenti con l'aumento dell'età e nei pazienti con precedente storia di ischemia, ipertensione, diabete o iperlipidemia.

Mielosoppressione

La mielosoppressione è stata riportata comunemente in tutte le popolazioni di pazienti. La frequenza di trombocitopenia, di neutropenia e di anemia, di grado 3 o 4 è stata maggiore nei pazienti con LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+, rispetto ai pazienti con LMC-FC (vedere Tabella 5). È stata riferita mielosoppressione in pazienti sia con valori basali di laboratorio nella norma sia con pregresse anomalie di laboratorio.

L'interruzione a causa di mielosoppressione è stata infrequente (trombocitopenia 4,5%, neutropenia e anemia < 1% ciascuna).

Riattivazione della epatite B

La riattivazione dell'epatite B è stata riportata in associazione con Bcr-Abl TKIs. Alcuni casi hanno avuto come conseguenza insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 5 Incidenza di anomalie di grado 3/4* rilevanti dal punto di vista clinico in $\geq 2\%$ dei pazienti in ogni gruppo di malattia

Analisi di laboratorio	Tutti i pazienti (N=449) (%)	LMC-FC (N=270) (%)	LMC-FA (N=85) (%)	LMC-FB/LLA Ph+ (N=94) (%)
Ematologia				
Trombocitopenia (riduzione della conta piastrinica)	40	35	49	46
Neutropenia (riduzione di ANC)	34	23	52	52
Leucopenia (riduzione di WBC)	25	12	37	53
Anemia (riduzione di Hgb)	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28
Biochimica				
Aumento delle lipasi	13	12	13	14
Riduzione del fosforo	9	9	12	9
Aumento del glucosio	7	7	12	1
Aumento dell'ALT	6	4	8	7
Riduzione del sodio	5	5	6	2
Aumento dell'AST	4	3	6	3
Aumento del potassio	2	2	1	3
Aumento della fosfatasi alcalina	2	1	4	2
Bilirubina	1	< 1	2	1
Riduzione del potassio	2	< 1	5	2
Aumento delle amilasi	3	3	2	3
Riduzione del calcio	1	< 1	2	1
ALT = alanina aminotransferasi; ANC = conta assoluta dei neutrofilo; AST = aspartato aminotransferasi; Hgb = emoglobina; WBC = conta leucocitaria. *Segnalate utilizzando i Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute versione 4.0.				

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono emerse segnalazioni isolate di sovradosaggio non intenzionale con Iclusig. Dosi singole di 165 mg e una dose stimata di 540 mg in due pazienti non hanno portato a reazioni avverse clinicamente significative. Dosi multiple di 90 mg al giorno per 12 giorni in un paziente hanno portato a polmonite, risposta infiammatoria sistemica, fibrillazione atriale e moderato versamento pericardico asintomatico. Il trattamento è stato interrotto, gli eventi si sono risolti e Iclusig è stato riavviato a una dose di 45 mg una volta al giorno. Nell'eventualità di sovradosaggio con Iclusig, il paziente deve essere posto sotto osservazione e deve ricevere le terapie di supporto del caso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antineoplastico, inibitori delle protein-chinasi, codice ATC: L01XE24

Ponatinib è un potente inibitore di tutti i BCR-ABL con elementi strutturali, compreso un triplo legame carbonio-carbonio, che rendono possibile un legame ad alta affinità ai BCR-ABL nativi e alle forme mutanti delle ABL chinasi. Ponatinib inibisce l'attività tirosin-chinasica di ABL e del mutante ABL T315I con valori IC_{50} rispettivamente di 0,4 e 2,0 nM. In saggi cellulari, ponatinib è stato in grado di superare la resistenza a imatinib, dasatinib e nilotinib mediata da mutazioni del dominio chinasico BCR-ABL. In studi preclinici sulla mutagenesi, la concentrazione di ponatinib sufficiente per inibire nella misura di più del 50% la vitalità delle cellule che esprimono tutti i mutanti BCR-ABL testati (compreso T315I) e reprimere la comparsa di cloni mutanti, è stata 40 nM. In un saggio cellulare di mutagenesi accelerata non sono state rilevate mutazioni in BCR-ABL in grado di conferire resistenza a 40 nM di ponatinib.

Ponatinib ha prodotto una contrazione tumorale ed una prolungata sopravvivenza in topi portatori di tumori che esprimevano BCR-ABL nativo o mutanti T315I.

A dosi di 30 mg o più, tipicamente le concentrazioni plasmatiche minime di ponatinib allo *steady-state* superano 21 ng/ml (40 nM). A dosi di 15 mg o più, 32 pazienti su 34 (94%) hanno evidenziato una riduzione di $\geq 50\%$ della fosforilazione CRK-like (CRKL), un biomarcatore dell'inibizione di BCR-ABL, all'interno di cellule mononucleate del sangue periferico. Ponatinib inibisce l'attività di altre chinasi clinicamente rilevanti con valori di IC_{50} inferiori a 20 nM e ha dimostrato attività cellulare contro RET, FLT3, e KIT e membri delle famiglie chinasiche FGFR, PDGFR e VEGFR.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di Iclusig nei pazienti con LMC e LLA Ph+ resistenti o intolleranti a precedente terapia con inibitori delle tirosinchinasi (TKI) sono state valutate in uno studio multicentrico internazionale in aperto a singolo braccio. Tutti i pazienti hanno ricevuto 45 mg di Iclusig una volta al giorno, con la possibilità di ridurre e interrompere le dosi e di riprenderle e aumentarle in fase successiva. I pazienti sono stati assegnati a una di sei coorti in base alla fase della malattia (LMC-FC, LMC-FA o LMC-FB/LLA Ph+), resistenza o intolleranza (R/I) a dasatinib o nilotinib, e presenza della mutazione T315I. Questo studio è tuttora in corso.

La resistenza nella LMC-FC è stata definita come mancato raggiungimento di una risposta ematologica completa (entro 3 mesi), una risposta citogenetica minore (entro 6 mesi) o una risposta citogenetica maggiore (entro 12 mesi) con il trattamento con dasatinib o nilotinib. Sono stati considerati resistenti anche i pazienti con LMC-FC che hanno avuto perdita della risposta o sviluppo di una mutazione nel dominio chinasico in assenza di una risposta citogenetica completa o progressione a LMC-FA o LMC-FB in qualunque momento durante la terapia con dasatinib o nilotinib. La resistenza nella LMC-FA e nella LMC-FB/LLA Ph+ è stata definita come mancato raggiungimento di una risposta ematologica maggiore (LMC-FA entro 3 mesi, LMC-FB/LLA Ph+ entro 1 mese), perdita di risposta ematologica maggiore (in qualunque momento), o sviluppo di mutazioni nel dominio chinasico in assenza di una risposta ematologica maggiore durante la terapia con dasatinib o nilotinib.

L'intolleranza è stata definita come sospensione di dasatinib o nilotinib a causa di tossicità nonostante la gestione ottimale, in assenza di una risposta citogenetica completa per i pazienti con LMC-FC o di una risposta ematologica maggiore per i pazienti con LMC-FA, LMC-FB o LLA Ph+.

L'endpoint primario di efficacia nella LMC-FC era la risposta citogenetica maggiore (MCyR), che includeva risposte citogenetiche complete e parziali (CCyR e PCyR). Gli endpoint secondari di efficacia nella LMC-FC erano la risposta ematologica completa (CHR) e la risposta molecolare maggiore (MMR).

L'endpoint primario di efficacia nella LMC-FA e nella LMC-FB/LLA Ph+ era la risposta ematologica maggiore (MaHR), definita come una risposta ematologica completa (CHR) o nessuna evidenza di leucemia (NEL). Gli endpoint secondari di efficacia nella LMC-FA e nella LMC-FB/LLA Ph+ erano la MCyR e la MMR.

Per tutti i pazienti, ulteriori endpoint secondari di efficacia comprendevano: conferma di MCyR, tempo alla risposta, durata della risposta, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza complessiva.

Lo studio ha arruolato 449 pazienti, 444 dei quali sono stati eleggibili per l'analisi: 267 pazienti con LMC-FC (Coorte R/I: n=203, Coorte T315I: n=64), 83 pazienti con LMC-FA (Coorte R/I: n=65, Coorte T315I: n=18) e 62 pazienti con LMC-FB (Coorte R/I: n=38, Coorte T315I: n=24) e 32 pazienti con LLA Ph+ (Coorte R/I: n=10, Coorte T315I: n=22). Solo il 26% dei pazienti con LMC-FC presentava una peggiora MCyR o una risposta migliore (MCyR, MMR o CMR) al precedente trattamento con dasatinib o nilotinib, e solo il 21% e 24% dei pazienti rispettivamente con LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ presentava una peggiora MaHR o una risposta migliore (MaHR, MCyR, MMR o CMR). Le caratteristiche demografiche al basale sono descritte di seguito, nella Tabella 6.

Tabella 6 Caratteristiche demografiche e patologiche

Caratteristiche dei pazienti all'ingresso nello studio	Popolazione totale di sicurezza N=449
Età	
Mediana, anni (range)	59 (18-94)
Sesso, n (%)	
Maschi	238 (53%)
Razza, n (%)	
Asiatici	59 (13%)
Neri/Afroamericani	25 (6%)
Bianchi	352 (78%)
Altri	13 (3%)
Stato di validità ECOG, n (%)	
ECOG=0 oppure 1	414 (92%)
Anamnesi patologica	
Tempo mediano dalla diagnosi alla prima dose, anni (range)	6,09 (0,33-28,47)
Resistenti a precedente terapia con TKI ^a *, n (%)	374 (88%)
Precedente terapia con TKI - numero di regimi, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutazione BCR-ABL rilevata all'ingresso nello studio, n (%) ^b	
Nessuna	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
^a * su 427 pazienti che riferivano precedente terapia TKI con dasatinib o nilotinib	
^b Fra i pazienti con una o più mutazioni del dominio chinasi BCR-ABL rilevate all'ingresso nello studio, sono state rilevate 37 mutazioni uniche.	

Complessivamente, il 55% dei pazienti ha avuto una o più mutazioni del dominio chinasi BCR-ABL all'ingresso nello studio. Le mutazioni più frequenti erano: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) ed E359V (4%). Nel 67% dei pazienti con LMC-FC nella coorte R/I, non sono state rilevate mutazioni all'ingresso nello studio.

I risultati relativi all'efficacia sono riepilogati nelle Tabelle 7, 8 e 9.

Tabella 7 Efficacia di Iclusig in pazienti resistenti o intolleranti con LMC in fase cronica

	Totale (N=267)	Resistenti o Intolleranti	
		Coorte R/I (N=203)	Coorte T315I (N=64)
Risposta citogenetica			
Maggiore (MCyR) ^a % (IC 95%)	56% (50-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (CCyR) % (IC 95%)	46% (40-53)	40% (34-48)	66% (53-77)
Risposta molecolare maggiore^b % (IC 95%)	38% (32-44)	32% (26-39)	58% (45-70)
^a L'endpoint primario per le coorti di LMC-FC era la MCyR, che combina risposte citogenetiche sia complete (Assenza di cellule Ph+ rilevabili), sia parziali (Cellule Ph+ fra 1% e 35%). ^b Misurata nel sangue periferico. Definita come un rapporto $\leq 0,1\%$ tra BCR-ABL e trascritti di ABL sulla Scala Internazionale (SI) (ossia $\leq 0,1\%$ BCR-ABL ^{SI} ; i pazienti devono avere il trascritto b2a2/b3a2 (p210)), nel sangue periferico, misurato mediante reazione a catena delle polimerasi con transcriptasi inversa quantitativa (qRT PCR). Data di cut-off della banca dati: 06 gennaio 2014.			

I pazienti con LMC-FC che avevano ricevuto un minor numero di precedenti trattamenti con TKI, hanno ottenuto risposte citogenetiche, ematologiche e molecolari superiori. Dei pazienti con LMC-FC trattati precedentemente con uno, due, tre o quattro TKI, rispettivamente il 75% (12/16), 67% (66/98), 45% (64/141) e 58% (7/12) hanno ottenuto una MCyR durante la terapia con Iclusig.

Dei pazienti con LMC-FC con assenza di mutazioni rilevate all'ingresso nello studio, il 49% (66/136) ha ottenuto una MCyR.

Per tutte le mutazioni BCR-ABL rilevate all'ingresso nello studio in più di un paziente con LMC-FC, è stata ottenuta una MCyR dopo terapia con Iclusig.

Nei pazienti con LMC-FC che hanno conseguito una MCyR, il tempo mediano alla MCyR è stato 84 giorni (range: 49-334 giorni), e nei pazienti che hanno conseguito una MMR, il tempo mediano alla MMR è stato 168 giorni (range: 55-965 giorni). Alla data di redazione del resoconto aggiornato con un follow-up minimo per tutti i pazienti in trattamento di 27 mesi, le durate mediane di MCyR e MMR non erano state ancora raggiunte. In base alle stime di Kaplan-Meier, si prevede che l'87% (IC 95%: [78%-92%]) dei pazienti con LMC-FC (durata media del trattamento: 866 giorni) che hanno ottenuto una MCyR e il 66% (IC 95%: [55%-75%]) dei pazienti con LMC-FC che hanno ottenuto una MMR manterranno tale risposta a 24 mesi.

Tabella 8 Efficacia di Iclusig in pazienti resistenti o intolleranti con LMC in fase avanzata

	LMC in fase accelerata			LMC in fase blastica		
	Totale (N=83)	Resistenti o Intolleranti		Totale (N=62)	Resistenti o Intolleranti	
		Coorte R/I (N=65)	Coorte T315I (N=18)		Coorte R/I (N=38)	Coorte T315I (N=24)
Percentuale di risposta ematologica						
Maggiore ^a (MaHR) % (IC 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Completa ^b (CHR) % (IC 95%)	49% (38-61)	48% (35-61)	33% (13-59)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Risposta citogenetica maggiore^c						
% (IC 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a L'endpoint primario per le coorti di LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ era la MaHR, che combina risposte ematologiche complete e assenza di evidenze di leucemia. ^b CHR: WBC ≤ ULN istituzionale, ANC ≥ 1000/mm ³ , piastrine ≥ 100.000/mm ³ , assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, blasti midollari ≤ 5%, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili < 5% nel sangue periferico, nessun coinvolgimento extramidollare (compresa assenza di epatomegalia o splenomegalia). ^c La MCyR combina risposte citogenetiche sia complete (Assenza di cellule Ph+ rilevabili), sia parziali (Cellule Ph+ fra 1% e 35%). Data di cut-off della banca dati: 06 gennaio 2014.						

Tabella 9 Efficacia di Iclusig in pazienti resistenti o intolleranti con LLA Ph+

	Totale (N=32)	Resistenti o Intolleranti	
		Coorte R/I (N=10)	Coorte T315I (N=22)
Percentuale di risposta ematologica			
Maggiore ^a (MaHR) % (IC 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa ^b (CHR) % (IC 95%)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Risposta citogenetica maggiore^c			
% (IC 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a L'endpoint primario per le coorti di LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ era la MaHR, che combina risposte ematologiche complete e assenza di evidenze di leucemia. ^b CHR: WBC ≤ ULN istituzionale, ANC ≥ 1000/mm ³ , piastrine ≥ 100.000/mm ³ , assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, blasti midollari ≤ 5%, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili < 5% nel sangue periferico, nessun coinvolgimento extramidollare (compresa assenza di epatomegalia o splenomegalia). ^c La MCyR combina risposte citogenetiche sia complete (Assenza di cellule Ph+ rilevabili), sia parziali (Cellule Ph+ fra 1% e 35%). Data di cut-off della banca dati: 06 gennaio 2014.			

Il tempo mediano alla MaHR in pazienti con LMC-FA, LMC-FB e LLA Ph+ è stato rispettivamente 21 giorni (range: 12-176 giorni) e 29 giorni (range: 12-113 giorni), e 20 giorni (range: 11-168 giorni). Alla data di redazione del resoconto aggiornato con un periodo minimo di follow-up di 27 mesi per tutti i pazienti in trattamento, la durata mediana della MaHR per i pazienti con LMC-FA (durata mediana del trattamento: 590 giorni), LMC-FB (durata mediana del trattamento: 89 giorni), e LLA Ph+ (durata mediana del trattamento: 81 giorni) è stata stimata rispettivamente in 13,1 mesi (range: 1,2-35,8+ mesi), 6,1 mesi (range: 1,8-31,8+ mesi), e 3,3 mesi (range: 1,8-13,0 mesi).

Per tutti i pazienti arruolati nella sperimentazione di fase 2, la relazione intensità di dose-sicurezza ha indicato incrementi significativi degli eventi avversi di grado ≥ 3 (insufficienza cardiaca, trombosi arteriosa, ipertensione, trombocitopenia, pancreatite, neutropenia, eruzione cutanea, aumento degli enzimi ALT, AST e della lipasi, mielosoppressione) nell'intervallo di dose 15-45 mg una volta al giorno.

L'analisi della relazione intensità di dose-sicurezza nella sperimentazione di fase 2 ha indicato che dopo la correzione delle covarianti, l'intensità globale della dose è associata in modo significativo ad un aumento del rischio di occlusione vascolare, con un rapporto stimato di circa 1,6 per ogni incremento di 15 mg. Inoltre, i risultati dell'analisi di regressione logistica dei dati di pazienti arruolati nella sperimentazione di fase 1, suggeriscono una relazione tra l'esposizione sistemica (AUC) e l'insorgenza di eventi trombotici arteriosi. Pertanto, una riduzione della dose porta a prevedere una riduzione del rischio di eventi occlusivi vascolari ma l'analisi ha suggerito che potrebbe esserci un effetto di 'carry over' delle dosi maggiori, il che potrebbe richiedere diversi mesi prima che la riduzione della dose porti ad una effettiva riduzione del rischio. Altre covariate che evidenziano un'associazione statisticamente significativa con l'insorgenza di eventi occlusivi vascolari in questa analisi sono l'anamnesi di eventi ischemici e l'età.

Riduzione della dose in pazienti LMC-FC

Nella sperimentazione di fase 2, dopo l'insorgenza di eventi avversi sono raccomandate riduzioni della dose; inoltre, ad ottobre 2013 sono state introdotte in questa sperimentazione nuove raccomandazioni per una riduzione della dose prospettica in tutti i pazienti LMC-FC in assenza di eventi avversi, e ciò allo scopo di ridurre il rischio di eventi occlusivi vascolari.

Sicurezza

Nella sperimentazione di fase 2, 87 pazienti LMC-FC hanno evidenziato una MCyR alla dose di 45 mg, 45 pazienti LMC-FC hanno evidenziato una MCyR dopo una riduzione della dose a 30 mg, prevalentemente per eventi avversi.

Eventi occlusivi vascolari sono stati rilevati in 44 dei suddetti 132 pazienti. La maggior parte di questi eventi si è verificata alla dose a cui il paziente ha ottenuto la risposta MCyR; un numero minore di eventi si è verificato dopo la riduzione della dose.

Tabella 10 Primi eventi avversi occlusivi vascolari in pazienti LMC-FC che hanno ottenuto una MCyR a 45 mg o 30 mg (estrazione dei dati 7 aprile 2014)

	Dose più recente all'insorgenza del primo evento occlusivo vascolare		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR ottenuta a 45 mg (N=87)	19	6	0
MCyR ottenuta a 30 mg (N=45)	1	13	5

Efficacia

Sono disponibili dati preliminari della sperimentazione di fase 2 sulla conservazione della risposta (MCyR e MMR) in tutti i pazienti LMC-FC sottoposti alla riduzione della dose per un motivo qualsiasi. Nella Tabella 11 sono riportati tali dati relativi ai pazienti che hanno ottenuto una risposta MCyR e MMR a 45 mg; dati simili sono disponibili per i pazienti che hanno ottenuto una risposta MCyR e MMR a 30 mg.

La maggior parte dei pazienti sottoposti a riduzione della dose hanno conservato la risposta (MCyR e MMR) per tutta la durata del follow-up attualmente disponibile. La maggior parte dei pazienti sottoposti ad una riduzione finale della dose a 15 mg sono stati trattati inizialmente per un periodo con una dose ridotta a 30 mg. Una percentuale di pazienti non è stata sottoposta ad alcuna riduzione della dose in base a valutazioni individuali del rapporto beneficio/rischio.

Ulteriori dati sulla conservazione della risposta sono richiesti per poter emettere una raccomandazione formale relativa alle modifiche della dose in assenza di un evento avverso come strategia di minimizzazione del rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Tabella 11 Conservazione della risposta in pazienti LMC-FC che hanno ottenuto una MCyR o MMR alla dose di 45 mg (estrazione dei dati 7 aprile 2014)

	MCyR ottenuta a 45 mg (N=87)		MMR ottenuta a 45 mg (N=63)	
	Numero di pazienti	MCyR conservata	Numero di pazienti	MMR conservata
Nessuna riduzione della dose	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Riduzione della dose a 30 mg soltanto	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ giorno 90 riduzione a 30 mg	21	20 (95%)	11	10 (91%)
≥ giorno 180 riduzione a 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ giorno 360 riduzione a 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Qualunque tipo di riduzione della dose a 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ giorno 90 riduzione a 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ giorno 180 riduzione a 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ giorno 360 riduzione a 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

L'attività antileucemica di Iclusig è stata valutata anche in uno studio di Fase I sull'incremento della dose, che ha incluso 65 pazienti con LMC e LLA Ph+ e che è tuttora in svolgimento. Su 43 pazienti con LMC-FC, 31 hanno conseguito una MCyR con una durata mediana di follow-up pari a 25,3 mesi (range: 1,7-38,4 mesi). Alla data di riferimento, 25 pazienti con LMC-FC risultavano in MCyR (la durata mediana della MCyR non era stata raggiunta).

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di Iclusig sul prolungamento dell'intervallo QT è stato valutato in 39 pazienti con leucemia, i quali hanno ricevuto 30 mg, 45 mg o 60 mg di Iclusig una volta al giorno. ECG seriali in triplicato sono stati effettuati al basale e allo *steady-state* per valutare l'effetto di ponatinib sugli intervalli QT. Nello studio non sono stati rilevati cambiamenti clinicamente significativi nell'intervallo QTc medio (ossia > 20 ms) dal basale. Inoltre, i modelli farmacocinetici-farmacodinamici non mostrano alcuna relazione esposizione-effetto, con un cambiamento medio del QTcF stimato di -6,4 ms (intervallo superiore di confidenza -0,9 ms) alla C_{max} per il gruppo di 60 mg.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Iclusig nei bambini dalla nascita a meno di un anno di età per la LMC e la LLA Ph+. L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Iclusig nei pazienti pediatrici da 1 anno a meno di 18 anni di età per la LMC e la LLA Ph+ (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni di picco di ponatinib sono state osservate circa 4 ore dopo la somministrazione orale. Entro l'intervallo delle dosi rilevanti dal punto di vista clinico valutate nei pazienti (da 15 mg a 60 mg), ponatinib ha evidenziato aumenti proporzionali alla dose sia nella C_{max} sia nella AUC. Le

medie geometriche (CV%) delle esposizioni C_{max} e $AUC_{(0-\tau)}$ ottenute per ponatinib a 45 mg giornalieri allo *steady-state* sono state rispettivamente 77 ng/ml (50%) e 1296 ng·hr/ml (48%). Dopo un pasto ad elevato e a basso apporto di grassi, le esposizioni plasmatiche a ponatinib (C_{max} e AUC) non variavano rispetto alle condizioni a digiuno. Iclusig può essere somministrato con o senza cibo. La somministrazione concomitante di Iclusig con un potente inibitore della secrezione acida gastrica ha portato a una lieve riduzione della C_{max} di ponatinib senza alcuna riduzione della $AUC_{0-\infty}$.

Distribuzione

Ponatinib è altamente legato (>99%) alle proteine plasmatiche *in vitro*. Il rapporto sangue/plasma di ponatinib è 0,96. Ponatinib non è rimosso dalla somministrazione concomitante di ibuprofene, nifedipina, propranololo, acido salicilico o warfarin. A dosi giornaliere di 45 mg, la media geometrica (CV%) del volume di distribuzione apparente allo *steady-state* è 1101 L (94%), il che suggerisce che ponatinib è distribuito estesamente nello spazio extravascolare. Studi *in vitro* indicano che ponatinib non è un substrato oppure è un substrato debole, sia per P-gp che per la proteina di resistenza del carcinoma mammario BCRP. Ponatinib non è un substrato per i polipeptidi di trasporto degli anioni organici umani OATP1B1, OATP1B3 e il trasportatore dei cationi organici OCT-1.

Biotrasformazione

Ponatinib è metabolizzato in un acido carbossilico inattivo dalle esterasi e/o amidasi, e metabolizzato dal CYP3A4 in un metabolita N-desmetilico 4 volte meno attivo rispetto a ponatinib. L'acido carbossilico e il metabolita N-desmetilico comprendono rispettivamente il 58% e il 2% dei livelli circolanti di ponatinib.

A concentrazioni sieriche terapeutiche, ponatinib non inibisce OATP1B1 o OATP1B3, OCT1 o OCT2, i trasportatori di anioni organici OAT1 o OAT3, o la pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP) *in vitro*. Pertanto, le interazioni cliniche del medicinale è improbabile si verifichino come risultato dell'inibizione mediata da ponatinib dei substrati di questi trasportatori. Studi *in vitro* indicano come improbabile il verificarsi di interazioni cliniche del medicinale come risultato dell'inibizione mediata da ponatinib del metabolismo dei substrati per CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A o CYP2D6.

Uno studio *in vitro* sugli epatociti umani ha indicato anche come improbabile il verificarsi di interazioni cliniche del medicinale come risultato dell'induzione mediata da ponatinib del metabolismo di substrati per CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A.

Eliminazione

Dopo dosi singole e multiple di 45 mg di Iclusig, l'emivita terminale di eliminazione di ponatinib è stata 22 ore e normalmente le condizioni di *steady-state* vengono raggiunte entro 1 settimana di somministrazione continua. Con la monosomministrazione giornaliera, le esposizioni plasmatiche a ponatinib aumentano di circa 1,5 volte tra la prima dose e le condizioni di *steady-state*. Sebbene le esposizioni plasmatiche al ponatinib siano aumentate ai livelli dello *steady-state* con somministrazione continua, un'analisi farmacocinetica di popolazione ha permesso di prevedere un aumento limitato nella clearance orale apparente nelle prime due settimane di somministrazione continua, il che non è considerato clinicamente rilevante. Ponatinib viene eliminato prevalentemente nelle feci. Dopo una singola dose orale di ponatinib marcato con [^{14}C], circa l'87% della radioattività viene recuperata nelle feci, e circa il 5% nelle urine. Il ponatinib immodificato rappresentava il 24% e < 1% della dose somministrata rispettivamente nelle feci e nelle urine, il resto della dose è costituito da metaboliti.

Compromissione renale

Iclusig non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Sebbene l'escrezione renale non sia una via principale dell'eliminazione di ponatinib, la possibilità che la compromissione renale moderata o severa influisca sull'eliminazione epatica non è stata determinata (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Una singola dose di 30 mg di ponatinib è stata somministrata a pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa e a volontari sani con funzionalità epatica nella norma. La C_{max} di ponatinib è stata paragonabile nei pazienti con lieve compromissione epatica e nei volontari sani con funzionalità

epatica normale. Nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, la C_{max} e la $AUC_{0-\infty}$ di ponatinib sono state inferiori e l'emivita plasmatica di eliminazione di ponatinib è stata prolungata nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata e severa, ma in modo clinicamente non significativo rispetto ai volontari sani con funzionalità epatica normale.

Dai dati *in vitro* non è emersa alcuna differenza nel legame del farmaco con le proteine plasmatiche in campioni plasmatici di soggetti sani e soggetti con compromissione epatica (lieve, moderata e severa). Rispetto ai volontari sani con funzionalità epatica nella norma, non sono state osservate differenze di rilievo della farmacocinetica di ponatinib nei pazienti con compromissione epatica di vario grado. Non è necessaria una riduzione della dose iniziale di Iclusig nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non sono stati condotti studi su Iclusig a dosi superiori a 30 mg in pazienti con compromissione epatica (classi Child-Pugh A, B e C).

Fattori intrinseci che influenzano la farmacocinetica di ponatinib

Non sono stati condotti studi specifici per valutare gli effetti di sesso, età, etnia e peso corporeo sulla farmacocinetica di ponatinib. Un'analisi farmacocinetica di popolazione integrata condotta per ponatinib suggerisce che l'età può essere predittiva di variabilità della clearance orale apparente (CL/F) di ponatinib. Il sesso, l'etnia e il peso corporeo non sono risultati predittivi nella spiegazione della variabilità interindividuale della farmacocinetica di ponatinib.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Iclusig è stato valutato in studi di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione, fototossicità e carcinogenicità.

Ponatinib non ha evidenziato proprietà genotossiche quando è stato valutato nei sistemi standard *in vitro* e *in vivo*.

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono descritte di seguito.

Deplezione degli organi linfoidi è stata osservata in studi di tossicità con dosi ripetute nei ratti e nelle scimmie cynomolgus. Gli effetti si sono dimostrati reversibili dopo sospensione del trattamento.

Alterazioni iper-/ipoplastiche dei condrociti nella fisi sono state rilevate in studi di tossicità con dosi ripetute nei ratti.

Nel ratto sono stati riscontrati cambiamenti infiammatori accompagnati da aumenti di neutrofili, monociti, eosinofili e fibrinogeno nelle ghiandole prepuziali e clitoridee in seguito a somministrazione cronica.

Alterazioni cutanee, sotto forma di croste, ipercheratosi o eritema, sono state osservate all'interno di studi di tossicità nelle scimmie cynomolgus. Gli studi di tossicità nel ratto hanno evidenziato cute secca e squamosa.

In uno studio sui ratti, negli animali trattati con 5 e 10 mg/Kg di ponatinib sono stati osservati edema corneale diffuso con infiltrazione neutrofilica e alterazioni iperplastiche nell'epitelio lenticolare, che suggeriscono una lieve reazione fototossica.

Nelle scimmie cynomolgus, lo studio di tossicità con singole dosi in singoli animali trattati con 5 e 45 mg/kg, e lo studio di 4 settimane sulla tossicità a dosi ripetute con 1, 2,5 e 5 mg/kg hanno

evidenziato soffio al cuore sistolico senza esiti macroscopici o microscopici. Non è nota la rilevanza clinica di questo risultato.

Nelle scimmie cynomolgus, è stata osservata nello studio di 4 settimane sulla tossicità con dosi ripetute atrofia follicolare della tiroide, accompagnata prevalentemente da una riduzione dei livelli di T3 e una tendenza all'aumento dei livelli di TSH.

Da studi di tossicità con dosi ripetute nelle scimmie cynomolgus sono emersi esiti microscopici correlati a ponatinib nelle ovaie (aumentata atresia follicolare) e nei testicoli (minima degenerazione delle cellule germinali) negli animali trattati con 5 mg/kg di ponatinib.

In studi di *safety pharmacology* nei ratti trattati con dosi di 3, 10 e 30 mg/kg, ponatinib ha prodotto aumenti della diuresi e delle escrezioni di elettroliti, e causato un calo dello svuotamento gastrico.

Nel ratto, a dosi tossiche per le madri è stata osservata tossicità embrio-fetale sotto forma di perdita post-impianto, ridotto peso corporeo fetale e alterazioni multiple di tessuti molli e scheletro. Sono inoltre emerse alterazioni multiple a carico dei tessuti molli e dello scheletro con dosi non tossiche per le madri.

In uno studio sulla fertilità condotto nei ratti maschi e femmine, a livelli posologici corrispondenti alle esposizioni cliniche nell'uomo, i parametri di fertilità femminile sono risultati ridotti. Nei ratti femmine sono state segnalate evidenze di perdita di embrioni pre- e post-impianto e pertanto ponatinib potrebbe compromettere la fertilità femminile. Non sono stati osservati effetti sui parametri di fertilità nei ratti maschi. La rilevanza clinica di questi dati per la fertilità umana non è nota.

Nei ratti giovani è stata osservata mortalità correlata agli effetti infiammatori negli animali trattati con 3 mg/kg/die, e riduzioni dell'aumento ponderale sono state osservate con dosi di 0,75, 1,5 e 3 mg/kg/die durante la fase di trattamento pre-svezzamento e la fase iniziale post-svezzamento. Nello studio di tossicità nei ratti giovani, ponatinib non ha negativamente influenzato i parametri importanti dello sviluppo.

In uno studio sulla carcinogenicità della durata di due anni condotto su ratti maschi e femmine, la somministrazione orale di ponatinib alle dosi di 0,05, 0,1 e 0,2 mg/kg/die nei maschi e alle dosi di 0,2 e 0,4 mg/kg/die nelle femmine non ha determinato alcun effetto tumorigenico. La dose di 0,8 mg/kg/die nelle femmine ha determinato un livello di esposizione plasmatica generalmente inferiore o equivalente all'esposizione umana a dosi comprese tra 15 mg/die e 45 mg/die. A tale dose è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di carcinoma squamocellulare del glande clitorideo. La rilevanza clinica di questo dato per la specie umana non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Talco
Macrogol 4000
Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flacone contiene un contenitore sigillato in cui è inserito un setaccio molecolare essiccante. Tenere il contenitore all'interno del flacone.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo di chiusura a vite, contenenti 30, 60 o 180 compresse rivestite con film, con un contenitore di plastica in cui è inserito un setaccio molecolare essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Manipolazione

I pazienti devono essere avvertiti di non ingerire il contenitore con l'essiccante contenuto nel flacone.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/839/001
EU/1/13/839/002
EU/1/13/839/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Iclusig 30 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di ponatinib (come cloridrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, bianca, biconvessa, rotonda, con diametro di circa 8 mm con la dicitura "C7" impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iclusig è indicato in pazienti adulti affetti da:

- leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, accelerata o blastica resistenti a dasatinib o nilotinib; intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato; oppure nei quali è stata identificata la mutazione **T315I**
- leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) resistenti a dasatinib; intolleranti a dasatinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato; oppure nei quali è stata identificata la mutazione **T315I**.

Vedere paragrafi 4.2 per la valutazione del profilo cardiovascolare prima dell'inizio della terapia e 4.4 per situazioni in cui può essere valutato un trattamento alternativo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti affetti da leucemia. Se clinicamente indicato, durante il trattamento è consentito un appropriato supporto ematologico, come trasfusioni piastriniche e fattori di crescita ematopoietica.

Prima di iniziare il trattamento con ponatinib si deve valutare il profilo cardiovascolare del paziente, tra cui l'anamnesi e l'esame obiettivo, e i fattori di rischio cardiovascolare devono essere gestiti attivamente. Durante il trattamento con ponatinib si deve continuare a monitorare il profilo cardiovascolare e deve essere ottimizzata la terapia medica e di supporto per le condizioni che contribuiscono al rischio cardiovascolare.

Posologia

La dose raccomandata inizialmente è 45 mg di ponatinib una volta al giorno. Per la dose standard di 45 mg una volta al giorno, è disponibile una compressa rivestita con film da 45 mg. Il trattamento deve essere proseguito finché il paziente non evidenzia progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

I pazienti devono essere monitorati per valutare la risposta al trattamento in base alle linee guida standard di buona pratica clinica.

Valutare l'interruzione del trattamento con ponatinib qualora il paziente non evidenzia una risposta ematologica completa entro 3 mesi (90 giorni).

Il rischio di eventi vascolari occlusivi potrebbe essere dose-dipendente. Non sono disponibili dati sufficienti a formulare raccomandazioni formali relative alla riduzione della dose (in assenza di eventi avversi) in pazienti con LMC in fase cronica (FC) che abbiano ottenuto una Risposta Citogenetica Maggiore. Se si considera una riduzione della dose, nella valutazione individuale del beneficio/rischio si deve tenere conto dei seguenti fattori: rischio cardiovascolare, effetti indesiderati del trattamento con ponatinib, tempo necessario ad ottenere una risposta citogenetica e livelli di trascrizione di BCR-ABL (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). In caso di riduzione della dose, si raccomanda un monitoraggio attento della risposta.

Gestione delle tossicità

Per gestire le tossicità ematologiche e non ematologiche, devono essere considerate modifiche della dose o interruzioni del trattamento. In presenza di reazioni avverse severe si deve interrompere il trattamento.

Nel caso di pazienti che presentano risoluzione o attenuazione della severità delle reazioni avverse, è possibile riprendere il trattamento con Iclusig aumentando gradualmente la dose fino a riportarla alla dose giornaliera utilizzata prima dell'insorgenza della reazione avversa, se clinicamente appropriato.

Per una dose di 30 mg o 15 mg una volta al giorno, sono disponibili compresse rivestite con film da 15 mg e da 30 mg.

Mielosoppressione

Le modifiche della dose nel caso di neutropenia ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) e di trombocitopenia (piastrine $< 50 \times 10^9/l$) non correlate alla leucemia sono riepilogate nella Tabella 1.

Tabella 1 Modifiche della dose per mielosoppressione

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ o piastrine $< 50 \times 10^9/l$	Prima manifestazione: <ul style="list-style-type: none">Sospendere Iclusig e riprendere con la dose iniziale di 45 mg dopo il recupero fino a $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ e piastrine $\geq 75 \times 10^9/l$
	Seconda manifestazione: <ul style="list-style-type: none">Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ e piastrine $\geq 75 \times 10^9/l$
	Terza manifestazione: <ul style="list-style-type: none">Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ e piastrine $\geq 75 \times 10^9/l$

*ANC = conta assoluta dei neutrofili

Occlusione vascolare

In un paziente con sospetto sviluppo di un evento occlusivo arterioso o venoso, il trattamento con Iclusig deve essere immediatamente interrotto. Dopo la risoluzione dell'evento, la decisione di riprendere la terapia con Iclusig deve basarsi su una valutazione del beneficio-rischio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'ipertensione potrebbe contribuire al rischio di eventi trombotici arteriosi. Laddove non fosse possibile controllare l'ipertensione con la terapia, il trattamento con Iclusig dovrà essere temporaneamente interrotto.

Pancreatite

Le modifiche raccomandate per le reazioni avverse pancreatiche sono riepilogate nella Tabella 2.

Tabella 2 Modifiche della dose per pancreatite e aumento di lipasi/amilasi

Pancreatite di grado 2 e/o aumento asintomatico di lipasi/amilasi	Proseguire Iclusig alla stessa dose
Aumento asintomatico di grado 3 o 4 di lipasi/amilasi ($> 2,0 \times \text{IULN}^*$) soltanto	Esordio a 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a \leq grado 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) Recidiva a 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a \leq grado 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) Recidiva a 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Considerare la sospensione di Iclusig
Pancreatite di grado 3	Esordio a 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a $<$ grado 2 Recidiva a 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a $<$ grado 2 Recidiva a 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Considerare la sospensione di Iclusig
Pancreatite di grado 4	Interrompere Iclusig
*IULN = limite massimo istituzionale normale	

Tossicità epatica

Può essere richiesto di sospendere o interrompere la somministrazione della dose, come descritto nella Tabella 3.

Tabella 3 Modifiche della dose raccomandata in caso di tossicità epatica

Aumento delle transaminasi epatiche $> 3 \times \text{ULN}^*$	Esordio a 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e monitorare la funzionalità epatica Riprendere Iclusig con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a \leq grado 1 ($< 3 \times \text{ULN}$) o ritorno al grado pre-trattamento
Grado 2 persistente (più di 7 giorni)	Esordio a 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a \leq grado 1 o ritorno al grado pre-trattamento
Grado 3 o maggiore	Esordio a 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Interrompere Iclusig
Aumento di AST o ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ in concomitanza con aumento di bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$ e fosfatasi alcalina $< 2 \times \text{ULN}$	Interrompere Iclusig
*ULN = limite massimo normale per il laboratorio	

Pazienti anziani

Dei 449 pazienti inclusi nello studio clinico su Iclusig, 155 (35%) erano di età ≥ 65 anni. Rispetto ai pazienti di età < 65 anni, i pazienti più anziani hanno maggiori probabilità di presentare reazioni avverse.

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica possono ricevere la dose iniziale raccomandata. Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

L'escrezione renale non rappresenta una via principale nell'eliminazione di ponatinib. Iclusig non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. I pazienti con clearance della creatinina stimata di ≥ 50 ml/min dovrebbero essere in grado di ricevere in modo sicuro Iclusig, senza aggiustamenti della dose. Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con clearance della creatinina stimata di < 50 ml/min, o affetti da nefropatia allo stadio terminale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Iclusig nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite intere. I pazienti non devono frantumare né sciogliere le compresse. Iclusig può essere assunto con o senza cibo.

I pazienti devono essere avvertiti di non ingerire il contenitore con l'essiccante contenuto nel flacone.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni avverse importanti

Mielosoppressione

Iclusig è associato a trombocitopenia, neutropenia e anemia severa (grado 3 o 4 secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute). La frequenza di tali eventi avversi è maggiore nei pazienti con LMC in fase accelerata (LMC-FA) o LMC in fase blastica (LMC-FB)/LLA Ph+, rispetto alla LMC in fase cronica (LMC-FC). Si deve eseguire un esame emocromocitometrico ogni 2 settimane per i primi 3 mesi, e successivamente ogni mese o come clinicamente indicato. La mielosoppressione è stata generalmente reversibile e solitamente gestibile sospendendo temporaneamente Iclusig o riducendone la dose (vedere paragrafo 4.2).

Occlusione vascolare

In pazienti trattati con Iclusig si sono verificate trombosi e occlusioni arteriose e venose, tra cui infarto del miocardio fatale, ictus, occlusioni vascolari della retina associate, in alcuni casi, a compromissione permanente della capacità visiva o perdita permanente della vista, stenosi dei grandi vasi arteriosi del cervello, severa vasculopatia periferica, stenosi dell'arteria renale (associata a un peggioramento dell'ipertensione, labile o resistente a trattamento) e necessità di procedure di rivascolarizzazione urgenti. Tali eventi si sono manifestati in pazienti con o senza fattori di rischio cardiovascolare, inclusi pazienti di età uguale o inferiore a 50 anni. Gli eventi avversi di occlusione vascolare sono stati più frequenti con l'aumento dell'età e nei pazienti con precedente storia di ischemia, ipertensione, diabete o iperlipidemia.

Il rischio di eventi vascolari occlusivi potrebbe essere dose-dipendente (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Nella sperimentazione di fase 2, nel 23% dei pazienti si sono verificate reazioni avverse con occlusione arteriosa e venosa (frequenze emergenti dal trattamento). Alcuni pazienti hanno manifestato più di 1 tipo di evento. Reazioni avverse con occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate nel 9,6%, 7,3% e 6,9% dei pazienti trattati con Iclusig, rispettivamente (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni avverse con occlusione venosa si sono verificate nel 5,0% dei pazienti (frequenze emergenti dal trattamento).

Nella sperimentazione di fase 2, nel 18% dei pazienti si sono verificate reazioni avverse gravi con occlusione arteriosa e venosa (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni avverse gravi con occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate nel 6,7%, 5,6% e 5,1% dei pazienti trattati con Iclusig, rispettivamente (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni avverse gravi con occlusione venosa si sono verificate nel 4,5% dei pazienti (frequenze emergenti dal trattamento) (vedere paragrafo 4.8).

Iclusig non deve essere usato in pazienti con una storia di infarto del miocardio, precedente rivascolarizzazione o ictus, a meno che il potenziale beneficio del trattamento superi il potenziale rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). In questi pazienti, sarà necessario considerare anche opzioni terapeutiche alternative prima di iniziare il trattamento con ponatinib.

Prima di iniziare il trattamento con ponatinib è necessario valutare il profilo cardiovascolare del paziente, compresa l'anamnesi e l'esame obiettivo, e i fattori di rischio cardiovascolare devono essere gestiti attivamente. Durante il trattamento con ponatinib si deve continuare a monitorare il profilo cardiovascolare e deve essere ottimizzata la terapia medica e di supporto per le condizioni che contribuiscono ad aumentare il rischio cardiovascolare.

Si deve effettuare un monitoraggio finalizzato a rilevare evidenze di tromboembolia e occlusione vascolare e in caso di visione ridotta od offuscata è necessario eseguire un esame oftalmologico (incluso l'esame del fundus). In caso di occlusione vascolare Iclusig deve essere interrotto immediatamente. La decisione di riprendere la terapia con Iclusig deve basarsi su una valutazione del beneficio-rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Ipertensione

L'ipertensione potrebbe contribuire al rischio di eventi trombotici arteriosi, inclusa stenosi dell'arteria renale. Durante il trattamento con Iclusig, durante ogni visita clinica si deve monitorare e gestire la pressione sanguigna e l'ipertensione deve essere trattata fino alla sua normalizzazione. Laddove non fosse possibile controllare l'ipertensione con la terapia, il trattamento con Iclusig deve essere temporaneamente interrotto (vedere paragrafo 4.2).

In caso di significativo peggioramento dell'ipertensione, labile o resistente a trattamento, interrompere il trattamento e sottoporre il paziente ad accertamenti diretti a verificare l'eventuale presenza di una stenosi dell'arteria renale.

Ipertensione emergente dal trattamento (incluse le crisi ipertensive) è stata rilevata in pazienti trattati con Iclusig. I pazienti potrebbero richiedere un intervento clinico urgente per l'ipertensione associata a confusione, mal di testa, dolore al torace o respiro corto.

Insufficienza cardiaca congestizia

Insufficienza cardiaca grave e letale o disfunzione del ventricolo sinistro si sono verificate in pazienti trattati con Iclusig, inclusi eventi correlati a precedenti eventi occlusivi vascolari. Monitorare i pazienti per i segni o sintomi coerenti con quelli dell'insufficienza cardiaca e trattarli come indicato clinicamente, compresa l'interruzione del trattamento con Iclusig. Valutare l'interruzione del trattamento con ponatinib in pazienti che sviluppano insufficienza cardiaca grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Pancreatite e lipasi sierica

Iclusig è associato a pancreatite. La frequenza della pancreatite è maggiore nei primi 2 mesi d'uso. Controllare la lipasi sierica ogni 2 settimane per i primi 2 mesi, e in seguito periodicamente. Potrebbe essere necessario interrompere o ridurre la dose. Se gli aumenti della lipasi sono accompagnati da sintomi addominali, Iclusig deve essere sospeso e i pazienti valutati per verificare l'evidenza di pancreatite (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda cautela nel caso di pazienti con anamnesi di pancreatite o abuso di alcolici. I pazienti con ipertrigliceridemia severa o molto severa devono essere adeguatamente gestiti per ridurre il rischio di pancreatite.

Epatotossicità

Iclusig può portare ad aumenti dei livelli di ALT, AST, bilirubina e fosfatasi alcalina. È stata osservata insufficienza epatica (anche ad esito fatale). Prima di iniziare il trattamento eseguire gli esami per la funzionalità epatica e monitorarli periodicamente, come clinicamente indicato.

Emorragie

Eventi di sanguinamento ed emorragici gravi, compresi quelli mortali, si sono verificati in pazienti trattati con Iclusig. L'incidenza degli eventi di sanguinamento gravi è risultata superiore in pazienti con LMC-FA, LMC-FB e LLA Ph+. L'emorragia cerebrale e l'emorragia gastrointestinale sono stati gli eventi di sanguinamento gravi riportati con maggiore frequenza. La maggior parte degli eventi emorragici, ma non tutti, si sono verificati in pazienti con trombocitopenia di grado 3/4. In caso di eventi emorragici seri o severi, interrompere il trattamento con Iclusig e procedere ad una valutazione.

Riattivazione della epatite B

La riattivazione della epatite B nei pazienti che sono portatori cronici di questo virus si è verificata dopo che questi pazienti hanno ricevuto gli inibitori della tirosina-chinasi Bcr-Abl. Alcuni casi hanno portato a insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale.

I pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV prima di cominciare il trattamento con Iclusig. Gli esperti delle malattie epatiche e del trattamento dell'epatite B devono essere consultati prima che il trattamento venga iniziato in pazienti con sierologia positiva all'epatite B (inclusi quelli con malattia attiva) e per pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV durante il trattamento. I portatori di HBV che richiedono il trattamento con Iclusig devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi dell'infezione attiva da HBV per tutto il corso della terapia e per alcuni mesi dopo la fine della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni con medicinali

Si deve prestare attenzione all'uso concomitante di Iclusig con inibitori moderati e forti del CYP3A e induttori moderati e forti del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di ponatinib con agenti anticoagulanti deve essere affrontato con cautela in pazienti che possono essere a rischio di sanguinamento (vedere "Mielosoppressione" e "Emorragie"). Non sono stati condotti studi formali sull'uso del ponatinib associato a medicinali anticoagulanti.

Prolungamento del QT

L'effetto di Iclusig sull'allungamento dell'intervallo QT è stato valutato in 39 pazienti affetti da leucemia, senza che si sia osservato un prolungamento del QT clinicamente significativo (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, non è stato condotto uno studio approfondito sul QT, pertanto non è possibile escludere un effetto clinicamente significativo sul QT.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica possono ricevere la dose iniziale raccomandata. Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale

Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con clearance della creatinina stimata di < 50 ml/min o affetti da nefropatia allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.2).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sostanze che possono aumentare le concentrazioni sieriche di ponatinib

Inibitori del CYP3A

Ponatinib è metabolizzato dal CYP3A4.

La somministrazione concomitante di una singola dose orale di 15 mg di Iclusig in presenza di ketoconazolo (400 mg al giorno), un forte inibitore del CYP3A, ha portato a modesti aumenti dell'esposizione sistemica a ponatinib, con valori $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} per ponatinib più alti rispettivamente del 78% e del 47% rispetto ai valori riscontrati con la somministrazione del solo ponatinib.

Si deve prestare attenzione e considerare la riduzione a 30 mg della dose iniziale di Iclusig nell'uso concomitante con forti inibitori del CYP3A come claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazolo e succo di pompelmo.

Sostanze che possono ridurre le concentrazioni sieriche di ponatinib

Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di una singola dose di Iclusig da 45 mg in presenza di rifampina (600 mg/die), un forte induttore del CYP3A, a 19 volontari sani ha ridotto la $AUC_{0-\infty}$ e la C_{max} di ponatinib rispettivamente del 62% e del 42%, a confronto con la somministrazione del solo ponatinib.

La somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4, come carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina e erba di San Giovanni (iperico) con ponatinib deve essere evitata, ricercando delle alternative all'induttore del CYP3A4, a meno che il beneficio superi il possibile rischio di sottoesposizione a ponatinib.

Sostanze le cui concentrazioni sieriche possono essere alterate da ponatinib

Substrati di trasportatori

In vitro, ponatinib è un inibitore di P-gp e di BCRP. Pertanto, ponatinib potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di substrati di P-gp (ad es. digossina, dabigatran, colchicina, pravastatina) o BCRP (ad es. metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina) somministrati in concomitanza e potenziare il loro effetto terapeutico e le reazioni avverse. Si raccomanda uno stretto controllo clinico quando ponatinib è somministrato con questi medicinali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione maschile e femminile

Alle donne in età fertile trattate con Iclusig deve essere consigliato di non iniziare una gravidanza e agli uomini trattati con Iclusig di evitare di concepire figli durante il trattamento. Durante il trattamento deve essere adottato un metodo contraccettivo efficace. Non è noto se ponatinib influisca sull'efficacia dei contraccettivi ormonali sistemici. Deve essere usato un metodo anticoncezionale alternativo o supplementare.

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti a supportare l'uso di Iclusig in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Iclusig deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario. Se utilizzato durante la gravidanza, le pazienti devono essere informate del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se Iclusig sia escreto nel latte materno. I dati farmacodinamici e tossicologici disponibili non possono escludere la potenziale escrezione nel latte materno. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante la terapia con Iclusig.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di ponatinib sulla fertilità umana. Nel ratto, il trattamento con ponatinib ha mostrato effetti sulla fertilità femminile, mentre quella maschile non è stata influenzata (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di questi dati per la fertilità umana non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Iclusig altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Reazioni avverse come letargia, capogiri e offuscamento della vista sono state associate con Iclusig. Pertanto, si deve raccomandare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse descritte in questa sezione sono state identificate in uno studio multicentrico internazionale in aperto, a braccio singolo, in 449 pazienti con LMC e LLA Ph+ resistenti o intolleranti alla precedente terapia con TKI, inclusi pazienti con una mutazione BCR-ABL T315I. Tutti i pazienti hanno ricevuto 45 mg di Iclusig una volta al giorno. Aggiustamenti della dose fino a 30 mg una volta al giorno, o 15 mg una volta al giorno, erano consentiti per gestire la tossicità del trattamento. Alla data di riferimento, tutti i pazienti in trattamento sono stati sottoposti ad un periodo minimo di follow-up di 27 mesi. La durata mediana del trattamento con Iclusig è stata 866 giorni nei pazienti con LMC-FC, 590 giorni nei pazienti con LMC-FA e 86 giorni nei pazienti con LMC-FB/LLA Ph+. L'intensità mediana della dose era 36 mg o l'80% della dose attesa di 45 mg.

Le reazioni avverse gravi più comuni >1% (frequenze emergenti dal trattamento) sono state polmonite (6,5%), pancreatite (5,6%), piressia (4,2%), dolore addominale (4,0%), infarto del miocardio (3,6%), fibrillazione atriale (3,3%), anemia (3,3%), riduzione della conta piastrinica (3,1%), neutropenia febbrile (2,9%), insufficienza cardiaca (2,0%), aumento della lipasi (1,8%), dispnea (1,6%), diarrea (1,6%), riduzione della conta dei neutrofili (1,3%), pancitopenia (1,3%) e versamento pericardico (1,3%).

Reazioni avverse gravi con occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate rispettivamente nel 6,7%, 5,6% e 5,1% dei pazienti trattati con Iclusig (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni gravi con occlusione venosa si sono verificate nel 4,5% dei pazienti (frequenze emergenti dal trattamento).

Nel complesso, le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) sono state riduzione della conta piastrinica, rash, secchezza cutanea e dolore addominale.

Reazioni avverse con occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate rispettivamente nel 9,6%, 7,3% e 6,9% dei pazienti trattati con Iclusig (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni con occlusione venosa si sono verificate nel 5,0% dei pazienti (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni avverse con occlusione globale venosa e arteriosa si sono verificate nel 23% dei pazienti trattati con Iclusig nella sperimentazione di fase 2, con reazioni avverse gravi verificatesi nel 18% dei pazienti. Alcuni pazienti hanno manifestato più di un tipo di evento.

Le percentuali di eventi avversi correlati al trattamento che hanno portato alla sospensione erano 14% nella LMC-FC, 7% nella LMC-FA e 4% nella LMC-FB/LLA Ph+.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in tutti i pazienti con LMC e LLA Ph+ sono presentate nella Tabella 4. Le categorie di frequenza sono molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4 Reazioni avverse osservate in pazienti con LMC e LLA Ph+ – frequenza riportata per incidenza degli eventi emergenti dal trattamento

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	infezione delle vie respiratorie superiori
	Comune	polmonite, sepsi, follicolite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	anemia, conta delle piastrine diminuita, conta dei neutrofili diminuita
	Comune	pancitopenia, neutropenia febbrile, conta dei leucociti diminuita
Patologie endocrine	Comune	ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	appetito ridotto
	Comune	disidratazione, ritenzione idrica, ipocalcemia, iperglicemia, iperuricemia, ipofosfatemia, ipertrigliceridemia, ipokaliemia, peso diminuito
	Non comune	sindrome da lisi tumorale
Disturbi psichiatrici	Molto comune	insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	cefalea, capogiro
	Comune	accidente cerebrovascolare, infarto cerebrale, neuropatia periferica, letargia, emicrania, iperestesia, ipoestesia, parestesia, attacco ischemico transitorio
	Non comune	stenosi dell'arteria cerebrale
Patologie dell'occhio	Comune	visione offuscata, secchezza oculare, edema periorbitale, edema delle palpebre
	Non comune	trombosi della vena retinica, occlusione della vena retinica, occlusione dell'arteria retinica, compromissione della visione
Patologie cardiache	Comune	insufficienza cardiaca, infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica, angina pectoris, versamento pericardico, fibrillazione atriale, frazione di eiezione ridotta
	Non comune	ischemia miocardica, sindrome coronarica acuta, fastidio cardiaco, cardiomiopatia ischemica, arteriospasma coronarico, disfunzione del ventricolo sinistro, flutter atriale
Patologie vascolari	Molto comune	ipertensione
	Comune	malattia occlusiva arteriosa periferica, ischemia periferica, stenosi di arteria periferica, claudicazione intermittente, trombosi venosa profonda, vampata di calore, rossore
	Non comune	scarsa circolazione periferica, infarto della milza, embolia venosa, trombosi venosa, crisi ipertensiva, stenosi dell'arteria renale

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	dispnea, tosse
	Comune	embolia polmonare, versamento pleurico, epistassi, disfonia, ipertensione polmonare
Patologie gastrointestinali	Molto comune	dolore addominale, diarrea, vomito, costipazione, nausea, lipasi aumentata
	Comune	pancreatite, amilasi aumentata, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite, dispepsia, distensione dell'addome, fastidio addominale, bocca secca
	Non comune	emorragia gastrica
Disturbi epatobiliari	Molto comune	alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata
	Comune	bilirubina ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata
	Non comune	epatotossicità, insufficienza epatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	eruzione cutanea, cute secca
	Comune	esantema pruriginoso, eruzione esfoliativa, eritema, alopecia, prurito, esfoliazione della cute, sudorazione notturna, iperidrosi, petecchie, ecchimosi, dolore cutaneo, dermatite esfoliativa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	dolore osseo, artralgia, mialgia, dolore agli arti, dolore alla schiena, spasmi muscolari
	Comune	dolore muscoloscheletrico, dolore al collo, dolore toracico muscolo-scheletrico
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	affaticamento, astenia, edema periferico, ipertensione, dolore
	Comune	brividi, malattia simil-influenzale, dolore toracico non cardiaco, massa, edema del volto

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Occlusione vascolare (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

In pazienti trattati con Iclusig si è verificata occlusione vascolare grave, tra cui eventi cardiovascolari, cerebrovascolari e vascolari periferici ed eventi trombotici venosi. Tali eventi si sono manifestati in pazienti con o senza fattori di rischio cardiovascolare, inclusi pazienti di età uguale o inferiore a 50 anni. Gli eventi avversi di occlusione vascolare sono stati più frequenti con l'aumento dell'età e nei pazienti con precedente storia di ischemia, ipertensione, diabete o iperlipidemia.

Mielosoppressione

La mielosoppressione è stata riportata comunemente in tutte le popolazioni di pazienti. La frequenza di trombocitopenia, di neutropenia e di anemia, di grado 3 o 4 è stata maggiore nei pazienti con LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+, rispetto ai pazienti con LMC-FC (vedere Tabella 5). È stata riferita mielosoppressione in pazienti sia con valori basali di laboratorio nella norma sia con pregresse anomalie di laboratorio.

L'interruzione a causa di mielosoppressione è stata infrequente (trombocitopenia 4,5%, neutropenia e anemia < 1% ciascuna).

Riattivazione della epatite B

La riattivazione dell'epatite B è stata riportata in associazione con Bcr-Abl TKIs. Alcuni casi hanno avuto come conseguenza insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 5 Incidenza di anomalie di grado 3/4* rilevanti dal punto di vista clinico in $\geq 2\%$ dei pazienti in ogni gruppo di malattia

Analisi di laboratorio	Tutti i pazienti (N=449) (%)	LMC-FC (N=270) (%)	LMC-FA (N=85) (%)	LMC-FB/LLA Ph+ (N=94) (%)
Ematologia				
Trombocitopenia (riduzione della conta piastrinica)	40	35	49	46
Neutropenia (riduzione di ANC)	34	23	52	52
Leucopenia (riduzione di WBC)	25	12	37	53
Anemia (riduzione di Hgb)	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28
Biochimica				
Aumento delle lipasi	13	12	13	14
Riduzione del fosforo	9	9	12	9
Aumento del glucosio	7	7	12	1
Aumento dell'ALT	6	4	8	7
Riduzione del sodio	5	5	6	2
Aumento dell'AST	4	3	6	3
Aumento del potassio	2	2	1	3
Aumento della fosfatasi alcalina	2	1	4	2
Bilirubina	1	< 1	2	1
Riduzione del potassio	2	< 1	5	2
Aumento delle amilasi	3	3	2	3
Riduzione del calcio	1	< 1	2	1
ALT = alanina aminotransferasi; ANC = conta assoluta dei neutrofilo; AST = aspartato aminotransferasi; Hgb = emoglobina; WBC = conta leucocitaria. *Segnalate utilizzando i Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute versione 4.0.				

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono emerse segnalazioni isolate di sovradosaggio non intenzionale con Iclusig. Dosi singole di 165 mg e una dose stimata di 540 mg in due pazienti non hanno portato a reazioni avverse clinicamente significative. Dosi multiple di 90 mg al giorno per 12 giorni in un paziente hanno portato a polmonite, risposta infiammatoria sistemica, fibrillazione atriale e moderato versamento pericardico asintomatico. Il trattamento è stato interrotto, gli eventi si sono risolti e Iclusig è stato riavviato a una dose di 45 mg una volta al giorno. Nell'eventualità di sovradosaggio con Iclusig, il paziente deve essere posto sotto osservazione e deve ricevere le terapie di supporto del caso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antineoplastico, inibitori delle protein-chinasi, codice ATC: L01XE24

Ponatinib è un potente inibitore di tutti i BCR-ABL con elementi strutturali, compreso un triplo legame carbonio-carbonio, che rendono possibile un legame ad alta affinità ai BCR-ABL nativi e alle forme mutanti delle ABL chinasi. Ponatinib inibisce l'attività tirosin-chinasica di ABL e del mutante ABL T315I con valori IC_{50} rispettivamente di 0,4 e 2,0 nM. In saggi cellulari, ponatinib è stato in grado di superare la resistenza a imatinib, dasatinib e nilotinib mediata da mutazioni del dominio chinasico BCR-ABL. In studi preclinici sulla mutagenesi, la concentrazione di ponatinib sufficiente per inibire nella misura di più del 50% la vitalità delle cellule che esprimono tutti i mutanti BCR-ABL testati (compreso T315I) e reprimere la comparsa di cloni mutanti, è stata 40 nM. In un saggio cellulare di mutagenesi accelerata non sono state rilevate mutazioni in BCR-ABL in grado di conferire resistenza a 40 nM di ponatinib.

Ponatinib ha prodotto una contrazione tumorale ed una prolungata sopravvivenza in topi portatori di tumori che esprimevano BCR-ABL nativo o mutanti T315I.

A dosi di 30 mg o più, tipicamente le concentrazioni plasmatiche minime di ponatinib allo *steady-state* superano 21 ng/ml (40 nM). A dosi di 15 mg o più, 32 pazienti su 34 (94%) hanno evidenziato una riduzione di $\geq 50\%$ della fosforilazione CRK-like (CRKL), un biomarcatore dell'inibizione di BCR-ABL, all'interno di cellule mononucleate del sangue periferico. Ponatinib inibisce l'attività di altre chinasi clinicamente rilevanti con valori di IC_{50} inferiori a 20 nM e ha dimostrato attività cellulare contro RET, FLT3, e KIT e membri delle famiglie chinasiche FGFR, PDGFR e VEGFR.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di Iclusig nei pazienti con LMC e LLA Ph+ resistenti o intolleranti a precedente terapia con inibitori delle tirosinchinasi (TKI) sono state valutate in uno studio multicentrico internazionale in aperto a singolo braccio. Tutti i pazienti hanno ricevuto 45 mg di Iclusig una volta al giorno, con la possibilità di ridurre e interrompere le dosi e di riprenderle e aumentarle in fase successiva. I pazienti sono stati assegnati a una di sei coorti in base alla fase della malattia (LMC-FC, LMC-FA o LMC-FB/LLA Ph+), resistenza o intolleranza (R/I) a dasatinib o nilotinib, e presenza della mutazione T315I. Questo studio è tuttora in corso.

La resistenza nella LMC-FC è stata definita come mancato raggiungimento di una risposta ematologica completa (entro 3 mesi), una risposta citogenetica minore (entro 6 mesi) o una risposta citogenetica maggiore (entro 12 mesi) con il trattamento con dasatinib o nilotinib. Sono stati considerati resistenti anche i pazienti con LMC-FC che hanno avuto perdita della risposta o sviluppo di una mutazione nel dominio chinasico in assenza di una risposta citogenetica completa o progressione a LMC-FA o LMC-FB in qualunque momento durante la terapia con dasatinib o nilotinib. La resistenza nella LMC-FA e nella LMC-FB/LLA Ph+ è stata definita come mancato raggiungimento di una risposta ematologica maggiore (LMC-FA entro 3 mesi, LMC-FB/LLA Ph+ entro 1 mese), perdita di risposta ematologica maggiore (in qualunque momento), o sviluppo di mutazioni nel dominio chinasico in assenza di una risposta ematologica maggiore durante la terapia con dasatinib o nilotinib.

L'intolleranza è stata definita come sospensione di dasatinib o nilotinib a causa di tossicità nonostante la gestione ottimale, in assenza di una risposta citogenetica completa per i pazienti con LMC-FC o di una risposta ematologica maggiore per i pazienti con LMC-FA, LMC-FB o LLA Ph+.

L'endpoint primario di efficacia nella LMC-FC era la risposta citogenetica maggiore (MCyR), che includeva risposte citogenetiche complete e parziali (CCyR e PCyR). Gli endpoint secondari di efficacia nella LMC-FC erano la risposta ematologica completa (CHR) e la risposta molecolare maggiore (MMR).

L'endpoint primario di efficacia nella LMC-FA e nella LMC-FB/LLA Ph+ era la risposta ematologica maggiore (MaHR), definita come una risposta ematologica completa (CHR) o nessuna evidenza di leucemia (NEL). Gli endpoint secondari di efficacia nella LMC-FA e nella LMC-FB/LLA Ph+ erano la MCyR e la MMR.

Per tutti i pazienti, ulteriori endpoint secondari di efficacia comprendevano: conferma di MCyR, tempo alla risposta, durata della risposta, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza complessiva.

Lo studio ha arruolato 449 pazienti, 444 dei quali sono stati eleggibili per l'analisi: 267 pazienti con LMC-FC (Coorte R/I: n=203, Coorte T315I: n=64), 83 pazienti con LMC-FA (Coorte R/I: n=65, Coorte T315I: n=18) e 62 pazienti con LMC-FB (Coorte R/I: n=38, Coorte T315I: n=24) e 32 pazienti con LLA Ph+ (Coorte R/I: n=10, Coorte T315I: n=22). Solo il 26% dei pazienti con LMC-FC presentava una peggiora MCyR o una risposta migliore (MCyR, MMR o CMR) al precedente trattamento con dasatinib o nilotinib, e solo il 21% e 24% dei pazienti rispettivamente con LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ presentava una peggiora MaHR o una risposta migliore (MaHR, MCyR, MMR o CMR). Le caratteristiche demografiche al basale sono descritte di seguito, nella Tabella 6.

Tabella 6 Caratteristiche demografiche e patologiche

Caratteristiche dei pazienti all'ingresso nello studio	Popolazione totale di sicurezza N=449
Età	
Mediana, anni (range)	59 (18-94)
Sesso, n (%)	
Maschi	238 (53%)
Razza, n (%)	
Asiatici	59 (13%)
Neri/Afroamericani	25 (6%)
Bianchi	352 (78%)
Altri	13 (3%)
Stato di validità ECOG, n (%)	
ECOG=0 oppure 1	414 (92%)
Anamnesi patologica	
Tempo mediano dalla diagnosi alla prima dose, anni (range)	6,09 (0,33-28,47)
Resistenti a precedente terapia con TKI ^a *, n (%)	374 (88%)
Precedente terapia con TKI - numero di regimi, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutazione BCR-ABL rilevata all'ingresso nello studio, n (%) ^b	
Nessuna	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
^a * su 427 pazienti che riferivano precedente terapia TKI con dasatinib o nilotinib	
^b Fra i pazienti con una o più mutazioni del dominio chinasi BCR-ABL rilevate all'ingresso nello studio, sono state rilevate 37 mutazioni uniche.	

Complessivamente, il 55% dei pazienti ha avuto una o più mutazioni del dominio chinasi BCR-ABL all'ingresso nello studio. Le mutazioni più frequenti erano: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) ed E359V (4%). Nel 67% dei pazienti con LMC-FC nella coorte R/I, non sono state rilevate mutazioni all'ingresso nello studio.

I risultati relativi all'efficacia sono riepilogati nelle Tabelle 7, 8 e 9.

Tabella 7 Efficacia di Iclusig in pazienti resistenti o intolleranti con LMC in fase cronica

	Totale (N=267)	Resistenti o Intolleranti	
		Coorte R/I (N=203)	Coorte T315I (N=64)
Risposta citogenetica			
Maggiore (MCyR) ^a % (IC 95%)	56% (50-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (CCyR) % (IC 95%)	46% (40-53)	40% (34-48)	66% (53-77)
Risposta molecolare maggior^b % (IC 95%)	38% (32-44)	32% (26-39)	58% (45-70)
<p>^a L'endpoint primario per le coorti di LMC-FC era la MCyR, che combina risposte citogenetiche sia complete (Assenza di cellule Ph+ rilevabili), sia parziali (Cellule Ph+ fra 1% e 35%).</p> <p>^b Misurata nel sangue periferico. Definita come un rapporto $\leq 0,1\%$ tra BCR-ABL e trascritti di ABL sulla Scala Internazionale (SI) (ossia $\leq 0,1\%$ BCR-ABL^{SI}; i pazienti devono avere il trascritto b2a2/b3a2 (p210)), nel sangue periferico, misurato mediante reazione a catena delle polimerasi con transcriptasi inversa quantitativa (qRT PCR).</p> <p>Data di cut-off della banca dati: 06 gennaio 2014.</p>			

I pazienti con LMC-FC che avevano ricevuto un minor numero di precedenti trattamenti con TKI, hanno ottenuto risposte citogenetiche, ematologiche e molecolari superiori. Dei pazienti con LMC-FC trattati precedentemente con uno, due, tre o quattro TKI, rispettivamente il 75% (12/16), 67% (66/98), 45% (64/141) e 58% (7/12) hanno ottenuto una MCyR durante la terapia con Iclusig.

Dei pazienti con LMC-FC con assenza di mutazioni rilevate all'ingresso nello studio, il 49% (66/136) ha ottenuto una MCyR.

Per tutte le mutazioni BCR-ABL rilevate all'ingresso nello studio in più di un paziente con LMC-FC, è stata ottenuta una MCyR dopo terapia con Iclusig.

Nei pazienti con LMC-FC che hanno conseguito una MCyR, il tempo mediano alla MCyR è stato 84 giorni (range: 49-334 giorni), e nei pazienti che hanno conseguito una MMR, il tempo mediano alla MMR è stato 168 giorni (range: 55-965 giorni). Alla data di redazione del resoconto aggiornato con un follow-up minimo per tutti i pazienti in trattamento di 27 mesi, le durate mediane di MCyR e MMR non erano state ancora raggiunte. In base alle stime di Kaplan-Meier, si prevede che l'87% (IC 95%: [78%-92%]) dei pazienti con LMC-FC (durata media del trattamento: 866 giorni) che hanno ottenuto una MCyR e il 66% (IC 95%: [55%-75%]) dei pazienti con LMC-FC che hanno ottenuto una MMR manterranno tale risposta a 24 mesi.

Tabella 8 Efficacia di Iclusig in pazienti resistenti o intolleranti con LMC in fase avanzata

	LMC in fase accelerata			LMC in fase blastica		
	Totale (N=83)	Resistenti o Intolleranti		Totale (N=62)	Resistenti o Intolleranti	
		Coorte R/I (N=65)	Coorte T315I (N=18)		Coorte R/I (N=38)	Coorte T315I (N=24)
Percentuale di risposta ematologica						
Maggiore ^a (MaHR) % (IC 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Completa ^b (CHR) % (IC 95%)	49% (38-61)	48% (35-61)	33% (13-59)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Risposta citogenetica maggiore^c						
% (IC 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a L'endpoint primario per le coorti di LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ era la MaHR, che combina risposte ematologiche complete e assenza di evidenze di leucemia. ^b CHR: WBC ≤ ULN istituzionale, ANC ≥ 1000/mm ³ , piastrine ≥ 100.000/mm ³ , assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, blasti midollari ≤ 5%, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili < 5% nel sangue periferico, nessun coinvolgimento extramidollare (compresa assenza di epatomegalia o splenomegalia). ^c La MCyR combina risposte citogenetiche sia complete (Assenza di cellule Ph+ rilevabili), sia parziali (Cellule Ph+ fra 1% e 35%). Data di cut-off della banca dati: 06 gennaio 2014.						

Tabella 9 Efficacia di Iclusig in pazienti resistenti o intolleranti con LLA Ph+

	Totale (N=32)	Resistenti o Intolleranti	
		Coorte R/I (N=10)	Coorte T315I (N=22)
Percentuale di risposta ematologica			
Maggiore ^a (MaHR) % (IC 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa ^b (CHR) % (IC 95%)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Risposta citogenetica maggiore^c			
% (IC 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a L'endpoint primario per le coorti di LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ era la MaHR, che combina risposte ematologiche complete e assenza di evidenze di leucemia. ^b CHR: WBC ≤ ULN istituzionale, ANC ≥ 1000/mm ³ , piastrine ≥ 100.000/mm ³ , assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, blasti midollari ≤ 5%, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili < 5% nel sangue periferico, nessun coinvolgimento extramidollare (compresa assenza di epatomegalia o splenomegalia). ^c La MCyR combina risposte citogenetiche sia complete (Assenza di cellule Ph+ rilevabili), sia parziali (Cellule Ph+ fra 1% e 35%). Data di cut-off della banca dati: 06 gennaio 2014.			

Il tempo mediano alla MaHR in pazienti con LMC-FA, LMC-FB e LLA Ph+ è stato rispettivamente 21 giorni (range: 12-176 giorni) e 29 giorni (range: 12-113 giorni), e 20 giorni (range: 11-168 giorni). Alla data di redazione del resoconto aggiornato con un periodo minimo di follow-up di 27 mesi per tutti i pazienti in trattamento, la durata mediana della MaHR per i pazienti con LMC-FA (durata mediana del trattamento: 590 giorni), LMC-FB (durata mediana del trattamento: 89 giorni), e LLA Ph+ (durata mediana del trattamento: 81 giorni) è stata stimata rispettivamente in 13,1 mesi (range: 1,2-35,8+ mesi), 6,1 mesi (range: 1,8-31,8+ mesi), e 3,3 mesi (range: 1,8-13,0 mesi).

Per tutti i pazienti arruolati nella sperimentazione di fase 2, la relazione intensità di dose-sicurezza ha indicato incrementi significativi degli eventi avversi di grado ≥ 3 (insufficienza cardiaca, trombosi arteriosa, ipertensione, trombocitopenia, pancreatite, neutropenia, eruzione cutanea, aumento degli enzimi ALT, AST e della lipasi, mielosoppressione) nell'intervallo di dose 15-45 mg una volta al giorno.

L'analisi della relazione intensità di dose-sicurezza nella sperimentazione di fase 2 ha indicato che dopo la correzione delle covarianti, l'intensità globale della dose è associata in modo significativo ad un aumento del rischio di occlusione vascolare, con un rapporto stimato di circa 1,6 per ogni incremento di 15 mg. Inoltre, i risultati dell'analisi di regressione logistica dei dati di pazienti arruolati nella sperimentazione di fase 1, suggeriscono una relazione tra l'esposizione sistemica (AUC) e l'insorgenza di eventi trombotici arteriosi. Pertanto, una riduzione della dose porta a prevedere una riduzione del rischio di eventi occlusivi vascolari ma l'analisi ha suggerito che potrebbe esserci un effetto di 'carry over' delle dosi maggiori, il che potrebbe richiedere diversi mesi prima che la riduzione della dose porti ad una effettiva riduzione del rischio. Altre covariate che evidenziano un'associazione statisticamente significativa con l'insorgenza di eventi occlusivi vascolari in questa analisi sono l'anamnesi di eventi ischemici e l'età.

Riduzione della dose in pazienti LMC-FC

Nella sperimentazione di fase 2, dopo l'insorgenza di eventi avversi sono raccomandate riduzioni della dose; inoltre, ad ottobre 2013 sono state introdotte in questa sperimentazione nuove raccomandazioni per una riduzione della dose prospettica in tutti i pazienti LMC-FC in assenza di eventi avversi, e ciò allo scopo di ridurre il rischio di eventi occlusivi vascolari.

Sicurezza

Nella sperimentazione di fase 2, 87 pazienti LMC-FC hanno evidenziato una MCyR alla dose di 45 mg, 45 pazienti LMC-FC hanno evidenziato una MCyR dopo una riduzione della dose a 30 mg, prevalentemente per eventi avversi.

Eventi occlusivi vascolari sono stati rilevati in 44 dei suddetti 132 pazienti. La maggior parte di questi eventi si è verificata alla dose a cui il paziente ha ottenuto la risposta MCyR; un numero minore di eventi si è verificato dopo la riduzione della dose.

Tabella 10 Primi eventi avversi occlusivi vascolari in pazienti LMC-FC che hanno ottenuto una MCyR a 45 mg o 30 mg (estrazione dei dati 7 aprile 2014)

	Dose più recente all'insorgenza del primo evento occlusivo vascolare		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR ottenuta a 45 mg (N=87)	19	6	0
MCyR ottenuta a 30 mg (N=45)	1	13	5

Efficacia

Sono disponibili dati preliminari della sperimentazione di fase 2 sulla conservazione della risposta (MCyR e MMR) in tutti i pazienti LMC-FC sottoposti alla riduzione della dose per un motivo qualsiasi. Nella Tabella 11 sono riportati tali dati relativi ai pazienti che hanno ottenuto una risposta MCyR e MMR a 45 mg; dati simili sono disponibili per i pazienti che hanno ottenuto una risposta MCyR e MMR a 30 mg.

La maggior parte dei pazienti sottoposti a riduzione della dose hanno conservato la risposta (MCyR e MMR) per tutta la durata del follow-up attualmente disponibile. La maggior parte dei pazienti sottoposti ad una riduzione finale della dose a 15 mg sono stati trattati inizialmente per un periodo con una dose ridotta a 30 mg. Una percentuale di pazienti non è stata sottoposta ad alcuna riduzione della dose in base a valutazioni individuali del rapporto beneficio/rischio.

Ulteriori dati sulla conservazione della risposta sono richiesti per poter emettere una raccomandazione formale relativa alle modifiche della dose in assenza di un evento avverso come strategia di minimizzazione del rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Tabella 11 Conservazione della risposta in pazienti LMC-FC che hanno ottenuto una MCyR o MMR alla dose di 45 mg (estrazione dei dati 7 aprile 2014)

	MCyR ottenuta a 45 mg (N=87)		MMR ottenuta a 45 mg (N=63)	
	Numero di pazienti	MCyR conservata	Numero di pazienti	MMR conservata
Nessuna riduzione della dose	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Riduzione della dose a 30 mg soltanto	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ giorno 90 riduzione a 30 mg	21	20 (95%)	11	10 (91%)
≥ giorno 180 riduzione a 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ giorno 360 riduzione a 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Qualunque tipo di riduzione della dose a 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ giorno 90 riduzione a 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ giorno 180 riduzione a 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ giorno 360 riduzione a 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

L'attività antileucemica di Iclusig è stata valutata anche in uno studio di Fase I sull'incremento della dose, che ha incluso 65 pazienti con LMC e LLA Ph+ e che è tuttora in svolgimento. Su 43 pazienti con LMC-FC, 31 hanno conseguito una MCyR con una durata mediana di follow-up pari a 25,3 mesi (range: 1,7-38,4 mesi). Alla data di riferimento, 25 pazienti con LMC-FC risultavano in MCyR (la durata mediana della MCyR non era stata raggiunta).

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di Iclusig sul prolungamento dell'intervallo QT è stato valutato in 39 pazienti con leucemia, i quali hanno ricevuto 30 mg, 45 mg o 60 mg di Iclusig una volta al giorno. ECG seriali in triplicato sono stati effettuati al basale e allo *steady-state* per valutare l'effetto di ponatinib sugli intervalli QT. Nello studio non sono stati rilevati cambiamenti clinicamente significativi nell'intervallo QTc medio (ossia > 20 ms) dal basale. Inoltre, i modelli farmacocinetici-farmacodinamici non mostrano alcuna relazione esposizione-effetto, con un cambiamento medio del QTcF stimato di -6,4 ms (intervallo superiore di confidenza -0,9 ms) alla C_{max} per il gruppo di 60 mg.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Iclusig nei bambini dalla nascita a meno di un anno di età per la LMC e la LLA Ph+. L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Iclusig nei pazienti pediatrici da 1 anno a meno di 18 anni di età per la LMC e la LLA Ph+ (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni di picco di ponatinib sono state osservate circa 4 ore dopo la somministrazione orale. Entro l'intervallo delle dosi rilevanti dal punto di vista clinico valutate nei pazienti (da 15 mg a 60 mg), ponatinib ha evidenziato aumenti proporzionali alla dose sia nella C_{max} sia nella AUC. Le

medie geometriche (CV%) delle esposizioni C_{max} e $AUC_{(0-\tau)}$ ottenute per ponatinib a 45 mg giornalieri allo *steady-state* sono state rispettivamente 77 ng/ml (50%) e 1296 ng·hr/ml (48%). Dopo un pasto ad elevato e a basso apporto di grassi, le esposizioni plasmatiche a ponatinib (C_{max} e AUC) non variavano rispetto alle condizioni a digiuno. Iclusig può essere somministrato con o senza cibo. La somministrazione concomitante di Iclusig con un potente inibitore della secrezione acida gastrica ha portato a una lieve riduzione della C_{max} di ponatinib senza alcuna riduzione della $AUC_{0-\infty}$.

Distribuzione

Ponatinib è altamente legato (>99%) alle proteine plasmatiche *in vitro*. Il rapporto sangue/plasma di ponatinib è 0,96. Ponatinib non è rimosso dalla somministrazione concomitante di ibuprofene, nifedipina, propranololo, acido salicilico o warfarin. A dosi giornaliere di 45 mg, la media geometrica (CV%) del volume di distribuzione apparente allo *steady-state* è 1101 L (94%), il che suggerisce che ponatinib è distribuito estesamente nello spazio extravascolare. Studi *in vitro* indicano che ponatinib non è un substrato oppure è un substrato debole, sia per P-gp che per la proteina di resistenza del carcinoma mammario BCRP. Ponatinib non è un substrato per i polipeptidi di trasporto degli anioni organici umani OATP1B1, OATP1B3 e il trasportatore dei cationi organici OCT-1.

Biotrasformazione

Ponatinib è metabolizzato in un acido carbossilico inattivo dalle esterasi e/o amidasi, e metabolizzato dal CYP3A4 in un metabolita N-desmetilico 4 volte meno attivo rispetto a ponatinib. L'acido carbossilico e il metabolita N-desmetilico comprendono rispettivamente il 58% e il 2% dei livelli circolanti di ponatinib.

A concentrazioni sieriche terapeutiche, ponatinib non inibisce OATP1B1 o OATP1B3, OCT1 o OCT2, i trasportatori di anioni organici OAT1 o OAT3, o la pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP) *in vitro*. Pertanto, le interazioni cliniche del medicinale è improbabile si verifichino come risultato dell'inibizione mediata da ponatinib dei substrati di questi trasportatori. Studi *in vitro* indicano come improbabile il verificarsi di interazioni cliniche del medicinale come risultato dell'inibizione mediata da ponatinib del metabolismo dei substrati per CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A o CYP2D6.

Uno studio *in vitro* sugli epatociti umani ha indicato anche come improbabile il verificarsi di interazioni cliniche del medicinale come risultato dell'induzione mediata da ponatinib del metabolismo di substrati per CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A.

Eliminazione

Dopo dosi singole e multiple di 45 mg di Iclusig, l'emivita terminale di eliminazione di ponatinib è stata 22 ore e normalmente le condizioni di *steady-state* vengono raggiunte entro 1 settimana di somministrazione continua. Con la monosomministrazione giornaliera, le esposizioni plasmatiche a ponatinib aumentano di circa 1,5 volte tra la prima dose e le condizioni di *steady-state*. Sebbene le esposizioni plasmatiche al ponatinib siano aumentate ai livelli dello *steady-state* con somministrazione continua, un'analisi farmacocinetica di popolazione ha permesso di prevedere un aumento limitato nella clearance orale apparente nelle prime due settimane di somministrazione continua, il che non è considerato clinicamente rilevante. Ponatinib viene eliminato prevalentemente nelle feci. Dopo una singola dose orale di ponatinib marcato con [^{14}C], circa l'87% della radioattività viene recuperata nelle feci, e circa il 5% nelle urine. Il ponatinib immodificato rappresentava il 24% e < 1% della dose somministrata rispettivamente nelle feci e nelle urine, il resto della dose è costituito da metaboliti.

Compromissione renale

Iclusig non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Sebbene l'escrezione renale non sia una via principale dell'eliminazione di ponatinib, la possibilità che la compromissione renale moderata o severa influisca sull'eliminazione epatica non è stata determinata (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Una singola dose di 30 mg di ponatinib è stata somministrata a pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa e a volontari sani con funzionalità epatica nella norma. La C_{max} di ponatinib è stata paragonabile nei pazienti con lieve compromissione epatica e nei volontari sani con funzionalità

epatica normale. Nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, la C_{max} e la $AUC_{0-\infty}$ di ponatinib sono state inferiori e l'emivita plasmatica di eliminazione di ponatinib è stata prolungata nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata e severa, ma in modo clinicamente non significativo rispetto ai volontari sani con funzionalità epatica normale.

Dai dati *in vitro* non è emersa alcuna differenza nel legame del farmaco con le proteine plasmatiche in campioni plasmatici di soggetti sani e soggetti con compromissione epatica (lieve, moderata e severa). Rispetto ai volontari sani con funzionalità epatica nella norma, non sono state osservate differenze di rilievo della farmacocinetica di ponatinib nei pazienti con compromissione epatica di vario grado. Non è necessaria una riduzione della dose iniziale di Iclusig nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non sono stati condotti studi su Iclusig a dosi superiori a 30 mg in pazienti con compromissione epatica (classi Child-Pugh A, B e C).

Fattori intrinseci che influenzano la farmacocinetica di ponatinib

Non sono stati condotti studi specifici per valutare gli effetti di sesso, età, etnia e peso corporeo sulla farmacocinetica di ponatinib. Un'analisi farmacocinetica di popolazione integrata condotta per ponatinib suggerisce che l'età può essere predittiva di variabilità della clearance orale apparente (CL/F) di ponatinib. Il sesso, l'etnia e il peso corporeo non sono risultati predittivi nella spiegazione della variabilità interindividuale della farmacocinetica di ponatinib.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Iclusig è stato valutato in studi di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione, fototossicità e carcinogenicità.

Ponatinib non ha evidenziato proprietà genotossiche quando è stato valutato nei sistemi standard *in vitro* e *in vivo*.

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono descritte di seguito.

Deplezione degli organi linfoidi è stata osservata in studi di tossicità con dosi ripetute nei ratti e nelle scimmie cynomolgus. Gli effetti si sono dimostrati reversibili dopo sospensione del trattamento.

Alterazioni iper-/ipoplastiche dei condrociti nella fisi sono state rilevate in studi di tossicità con dosi ripetute nei ratti.

Nel ratto sono stati riscontrati cambiamenti infiammatori accompagnati da aumenti di neutrofilii, monociti, eosinofili e fibrinogeno nelle ghiandole prepuziali e clitoridee in seguito a somministrazione cronica.

Alterazioni cutanee, sotto forma di croste, ipercheratosi o eritema, sono state osservate all'interno di studi di tossicità nelle scimmie cynomolgus. Gli studi di tossicità nel ratto hanno evidenziato cute secca e squamosa.

In uno studio sui ratti, negli animali trattati con 5 e 10 mg/Kg di ponatinib sono stati osservati edema corneale diffuso con infiltrazione neutrofilica e alterazioni iperplastiche nell'epitelio lenticolare, che suggeriscono una lieve reazione fototossica.

Nelle scimmie cynomolgus, lo studio di tossicità con singole dosi in singoli animali trattati con 5 e 45 mg/kg, e lo studio di 4 settimane sulla tossicità a dosi ripetute con 1, 2,5 e 5 mg/kg hanno

evidenziato soffio al cuore sistolico senza esiti macroscopici o microscopici. Non è nota la rilevanza clinica di questo risultato.

Nelle scimmie cynomolgus, è stata osservata nello studio di 4 settimane sulla tossicità con dosi ripetute atrofia follicolare della tiroide, accompagnata prevalentemente da una riduzione dei livelli di T3 e una tendenza all'aumento dei livelli di TSH.

Da studi di tossicità con dosi ripetute nelle scimmie cynomolgus sono emersi esiti microscopici correlati a ponatinib nelle ovaie (aumentata atresia follicolare) e nei testicoli (minima degenerazione delle cellule germinali) negli animali trattati con 5 mg/kg di ponatinib.

In studi di *safety pharmacology* nei ratti trattati con dosi di 3, 10 e 30 mg/kg, ponatinib ha prodotto aumenti della diuresi e delle escrezioni di elettroliti, e causato un calo dello svuotamento gastrico.

Nel ratto, a dosi tossiche per le madri è stata osservata tossicità embrio-fetale sotto forma di perdita post-impianto, ridotto peso corporeo fetale e alterazioni multiple di tessuti molli e scheletro. Sono inoltre emerse alterazioni multiple a carico dei tessuti molli e dello scheletro con dosi non tossiche per le madri.

In uno studio sulla fertilità condotto nei ratti maschi e femmine, a livelli posologici corrispondenti alle esposizioni cliniche nell'uomo, i parametri di fertilità femminile sono risultati ridotti. Nei ratti femmine sono state segnalate evidenze di perdita di embrioni pre- e post-impianto e pertanto ponatinib potrebbe compromettere la fertilità femminile. Non sono stati osservati effetti sui parametri di fertilità nei ratti maschi. La rilevanza clinica di questi dati per la fertilità umana non è nota.

Nei ratti giovani è stata osservata mortalità correlata agli effetti infiammatori negli animali trattati con 3 mg/kg/die, e riduzioni dell'aumento ponderale sono state osservate con dosi di 0,75, 1,5 e 3 mg/kg/die durante la fase di trattamento pre-svezzamento e la fase iniziale post-svezzamento. Nello studio di tossicità nei ratti giovani, ponatinib non ha negativamente influenzato i parametri importanti dello sviluppo.

In uno studio sulla carcinogenicità della durata di due anni condotto su ratti maschi e femmine, la somministrazione orale di ponatinib alle dosi di 0,05, 0,1 e 0,2 mg/kg/die nei maschi e alle dosi di 0,2 e 0,4 mg/kg/die nelle femmine non ha determinato alcun effetto tumorigenico. La dose di 0,8 mg/kg/die nelle femmine ha determinato un livello di esposizione plasmatica generalmente inferiore o equivalente all'esposizione umana a dosi comprese tra 15 mg/die e 45 mg/die. A tale dose è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di carcinoma squamocellulare del glande clitorideo. La rilevanza clinica di questo dato per la specie umana non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Talco
Macrogol 4000
Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flacone contiene un contenitore sigillato in cui è inserito un setaccio molecolare essiccante. Tenere il contenitore all'interno del flacone.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo di chiusura a vite, contenenti 30 compresse rivestite con film, con un contenitore di plastica in cui è inserito un setaccio molecolare essiccante.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Manipolazione

I pazienti devono essere avvertiti di non ingerire il contenitore con l'essiccante contenuto nel flacone.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/839/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Iclusig 45 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 45 mg di ponatinib (come cloridrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 120 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, bianca, biconvessa, rotonda, con diametro di circa 9 mm con la dicitura "AP4" impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iclusig è indicato in pazienti adulti affetti da:

- leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, accelerata o blastica resistenti a dasatinib o nilotinib; intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato; oppure nei quali è stata identificata la mutazione **T315I**
- leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) resistenti a dasatinib; intolleranti a dasatinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato; oppure nei quali è stata identificata la mutazione **T315I**.

Vedere paragrafi 4.2 per la valutazione del profilo cardiovascolare prima dell'inizio della terapia e 4.4 per situazioni in cui può essere valutato un trattamento alternativo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti affetti da leucemia. Se clinicamente indicato, durante il trattamento è consentito un appropriato supporto ematologico, come trasfusioni piastriniche e fattori di crescita ematopoietica.

Prima di iniziare il trattamento con ponatinib si deve valutare il profilo cardiovascolare del paziente, tra cui l'anamnesi e l'esame obiettivo, e i fattori di rischio cardiovascolare devono essere gestiti attivamente. Durante il trattamento con ponatinib si deve continuare a monitorare il profilo cardiovascolare e deve essere ottimizzata la terapia medica e di supporto per le condizioni che contribuiscono al rischio cardiovascolare.

Posologia

La dose raccomandata inizialmente è 45 mg di ponatinib una volta al giorno. Per la dose standard di 45 mg una volta al giorno, è disponibile una compressa rivestita con film da 45 mg. Il trattamento deve essere proseguito finché il paziente non evidenzia progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

I pazienti devono essere monitorati per valutare la risposta al trattamento in base alle linee guida standard di buona pratica clinica.

Valutare l'interruzione del trattamento con ponatinib qualora il paziente non evidenzia una risposta ematologica completa entro 3 mesi (90 giorni).

Il rischio di eventi vascolari occlusivi potrebbe essere dose-dipendente. Non sono disponibili dati sufficienti a formulare raccomandazioni formali relative alla riduzione della dose (in assenza di eventi avversi) in pazienti con LMC in fase cronica (FC) che abbiano ottenuto una Risposta Citogenetica Maggiore. Se si considera una riduzione della dose, nella valutazione individuale del beneficio/rischio si deve tenere conto dei seguenti fattori: rischio cardiovascolare, effetti indesiderati del trattamento con ponatinib, tempo necessario ad ottenere una risposta citogenetica e livelli di trascrizione di BCR-ABL (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). In caso di riduzione della dose, si raccomanda un monitoraggio attento della risposta.

Gestione delle tossicità

Per gestire le tossicità ematologiche e non ematologiche, devono essere considerate modifiche della dose o interruzioni del trattamento. In presenza di reazioni avverse severe si deve interrompere il trattamento.

Nel caso di pazienti che presentano risoluzione o attenuazione della severità delle reazioni avverse, è possibile riprendere il trattamento con Iclusig aumentando gradualmente la dose fino a riportarla alla dose giornaliera utilizzata prima dell'insorgenza della reazione avversa, se clinicamente appropriato.

Per una dose di 30 mg o 15 mg una volta al giorno, sono disponibili compresse rivestite con film da 15 mg e da 30 mg.

Mielosoppressione

Le modifiche della dose nel caso di neutropenia ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) e di trombocitopenia (piastrine $< 50 \times 10^9/l$) non correlate alla leucemia sono riepilogate nella Tabella 1.

Tabella 1 Modifiche della dose per mielosoppressione

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ o piastrine $< 50 \times 10^9/l$	Prima manifestazione: <ul style="list-style-type: none">Sospendere Iclusig e riprendere con la dose iniziale di 45 mg dopo il recupero fino a $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ e piastrine $\geq 75 \times 10^9/l$
	Seconda manifestazione: <ul style="list-style-type: none">Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ e piastrine $\geq 75 \times 10^9/l$
	Terza manifestazione: <ul style="list-style-type: none">Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ e piastrine $\geq 75 \times 10^9/l$

*ANC = conta assoluta dei neutrofili

Occlusione vascolare

In un paziente con sospetto sviluppo di un evento occlusivo arterioso o venoso, il trattamento con Iclusig deve essere immediatamente interrotto. Dopo la risoluzione dell'evento, la decisione di riprendere la terapia con Iclusig deve basarsi su una valutazione del beneficio-rischio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'ipertensione potrebbe contribuire al rischio di eventi trombotici arteriosi. Laddove non fosse possibile controllare l'ipertensione con la terapia, il trattamento con Iclusig dovrà essere temporaneamente interrotto.

Pancreatite

Le modifiche raccomandate per le reazioni avverse pancreatiche sono riepilogate nella Tabella 2.

Tabella 2 Modifiche della dose per pancreatite e aumento di lipasi/amilasi

Pancreatite di grado 2 e/o aumento asintomatico di lipasi/amilasi	Proseguire Iclusig alla stessa dose
Aumento asintomatico di grado 3 o 4 di lipasi/amilasi ($> 2,0 \times \text{IULN}^*$) soltanto	Esordio a 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a \leq grado 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) Recidiva a 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a \leq grado 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) Recidiva a 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Considerare la sospensione di Iclusig
Pancreatite di grado 3	Esordio a 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a $<$ grado 2 Recidiva a 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a $<$ grado 2 Recidiva a 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Considerare la sospensione di Iclusig
Pancreatite di grado 4	Interrompere Iclusig
*IULN = limite massimo istituzionale normale	

Tossicità epatica

Può essere richiesto di sospendere o interrompere la somministrazione della dose, come descritto nella Tabella 3.

Tabella 3 Modifiche della dose raccomandata in caso di tossicità epatica

Aumento delle transaminasi epatiche $> 3 \times \text{ULN}^*$	Esordio a 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e monitorare la funzionalità epatica Riprendere Iclusig con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a \leq grado 1 ($< 3 \times \text{ULN}$) o ritorno al grado pre-trattamento Esordio a 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Iclusig e riprendere con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a \leq grado 1 o ritorno al grado pre-trattamento Esordio a 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Interrompere Iclusig
Grado 2 persistente (più di 7 giorni)	
Grado 3 o maggiore	
Aumento di AST o ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ in concomitanza con aumento di bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$ e fosfatasi alcalina $< 2 \times \text{ULN}$	Interrompere Iclusig

*ULN = limite massimo normale per il laboratorio

Pazienti anziani

Dei 449 pazienti inclusi nello studio clinico su Iclusig, 155 (35%) erano di età ≥ 65 anni. Rispetto ai pazienti di età < 65 anni, i pazienti più anziani hanno maggiori probabilità di presentare reazioni avverse.

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica possono ricevere la dose iniziale raccomandata. Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

L'escrezione renale non rappresenta una via principale nell'eliminazione di ponatinib. Iclusig non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. I pazienti con clearance della creatinina stimata di ≥ 50 ml/min dovrebbero essere in grado di ricevere in modo sicuro Iclusig, senza aggiustamenti della dose. Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con clearance della creatinina stimata di < 50 ml/min, o affetti da nefropatia allo stadio terminale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Iclusig nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite intere. I pazienti non devono frantumare né sciogliere le compresse. Iclusig può essere assunto con o senza cibo.

I pazienti devono essere avvertiti di non ingerire il contenitore con l'essiccante contenuto nel flacone.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni avverse importanti

Mielosoppressione

Iclusig è associato a trombocitopenia, neutropenia e anemia severa (grado 3 o 4 secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute). La frequenza di tali eventi avversi è maggiore nei pazienti con LMC in fase accelerata (LMC-FA) o LMC in fase blastica (LMC-FB)/LLA Ph+, rispetto alla LMC in fase cronica (LMC-FC). Si deve eseguire un esame emocromocitometrico ogni 2 settimane per i primi 3 mesi, e successivamente ogni mese o come clinicamente indicato. La mielosoppressione è stata generalmente reversibile e solitamente gestibile sospendendo temporaneamente Iclusig o riducendone la dose (vedere paragrafo 4.2).

Occlusione vascolare

In pazienti trattati con Iclusig si sono verificate trombosi e occlusioni arteriose e venose, tra cui infarto del miocardio fatale, ictus, occlusioni vascolari della retina associate, in alcuni casi, a compromissione permanente della capacità visiva o perdita permanente della vista, stenosi dei grandi vasi arteriosi del cervello, severa vasculopatia periferica, stenosi dell'arteria renale (associata a un peggioramento dell'ipertensione, labile o resistente a trattamento) e necessità di procedure di rivascolarizzazione urgenti. Tali eventi si sono manifestati in pazienti con o senza fattori di rischio cardiovascolare, inclusi pazienti di età uguale o inferiore a 50 anni. Gli eventi avversi di occlusione vascolare sono stati più frequenti con l'aumento dell'età e nei pazienti con precedente storia di ischemia, ipertensione, diabete o iperlipidemia.

Il rischio di eventi vascolari occlusivi potrebbe essere dose-dipendente (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Nella sperimentazione di fase 2, nel 23% dei pazienti si sono verificate reazioni avverse con occlusione arteriosa e venosa (frequenze emergenti dal trattamento). Alcuni pazienti hanno manifestato più di 1 tipo di evento. Reazioni avverse con occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate nel 9,6%, 7,3% e 6,9% dei pazienti trattati con Iclusig, rispettivamente (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni avverse con occlusione venosa si sono verificate nel 5,0% dei pazienti (frequenze emergenti dal trattamento).

Nella sperimentazione di fase 2, nel 18% dei pazienti si sono verificate reazioni avverse gravi con occlusione arteriosa e venosa (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni avverse gravi con occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate nel 6,7%, 5,6% e 5,1% dei pazienti trattati con Iclusig, rispettivamente (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni avverse gravi con occlusione venosa si sono verificate nel 4,5% dei pazienti (frequenze emergenti dal trattamento) (vedere paragrafo 4.8).

Iclusig non deve essere usato in pazienti con una storia di infarto del miocardio, precedente rivascolarizzazione o ictus, a meno che il potenziale beneficio del trattamento superi il potenziale rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). In questi pazienti, sarà necessario considerare anche opzioni terapeutiche alternative prima di iniziare il trattamento con ponatinib.

Prima di iniziare il trattamento con ponatinib è necessario valutare il profilo cardiovascolare del paziente, compresa l'anamnesi e l'esame obiettivo, e i fattori di rischio cardiovascolare devono essere gestiti attivamente. Durante il trattamento con ponatinib si deve continuare a monitorare il profilo cardiovascolare e deve essere ottimizzata la terapia medica e di supporto per le condizioni che contribuiscono ad aumentare il rischio cardiovascolare.

Si deve effettuare un monitoraggio finalizzato a rilevare evidenze di tromboembolia e occlusione vascolare e in caso di visione ridotta od offuscata è necessario eseguire un esame oftalmologico (incluso l'esame del fundus). In caso di occlusione vascolare Iclusig deve essere interrotto immediatamente. La decisione di riprendere la terapia con Iclusig deve basarsi su una valutazione del beneficio-rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Ipertensione

L'ipertensione potrebbe contribuire al rischio di eventi trombotici arteriosi, inclusa stenosi dell'arteria renale. Durante il trattamento con Iclusig, durante ogni visita clinica si deve monitorare e gestire la pressione sanguigna e l'ipertensione deve essere trattata fino alla sua normalizzazione. Laddove non fosse possibile controllare l'ipertensione con la terapia, il trattamento con Iclusig deve essere temporaneamente interrotto (vedere paragrafo 4.2).

In caso di significativo peggioramento dell'ipertensione, labile o resistente a trattamento, interrompere il trattamento e sottoporre il paziente ad accertamenti diretti a verificare l'eventuale presenza di una stenosi dell'arteria renale.

Ipertensione emergente dal trattamento (incluse le crisi ipertensive) è stata rilevata in pazienti trattati con Iclusig. I pazienti potrebbero richiedere un intervento clinico urgente per l'ipertensione associata a confusione, mal di testa, dolore al torace o respiro corto.

Insufficienza cardiaca congestizia

Insufficienza cardiaca grave e letale o disfunzione del ventricolo sinistro si sono verificate in pazienti trattati con Iclusig, inclusi eventi correlati a precedenti eventi occlusivi vascolari. Monitorare i pazienti per i segni o sintomi coerenti con quelli dell'insufficienza cardiaca e trattarli come indicato clinicamente, compresa l'interruzione del trattamento con Iclusig. Valutare l'interruzione del trattamento con ponatinib in pazienti che sviluppano insufficienza cardiaca grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Pancreatite e lipasi sierica

Iclusig è associato a pancreatite. La frequenza della pancreatite è maggiore nei primi 2 mesi d'uso. Controllare la lipasi sierica ogni 2 settimane per i primi 2 mesi, e in seguito periodicamente. Potrebbe essere necessario interrompere o ridurre la dose. Se gli aumenti della lipasi sono accompagnati da sintomi addominali, Iclusig deve essere sospeso e i pazienti valutati per verificare l'evidenza di pancreatite (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda cautela nel caso di pazienti con anamnesi di pancreatite o abuso di alcolici. I pazienti con ipertrigliceridemia severa o molto severa devono essere adeguatamente gestiti per ridurre il rischio di pancreatite.

Epatotossicità

Iclusig può portare ad aumenti dei livelli di ALT, AST, bilirubina e fosfatasi alcalina. È stata osservata insufficienza epatica (anche ad esito fatale). Prima di iniziare il trattamento eseguire gli esami per la funzionalità epatica e monitorarli periodicamente, come clinicamente indicato.

Emorragie

Eventi di sanguinamento ed emorragici gravi, compresi quelli mortali, si sono verificati in pazienti trattati con Iclusig. L'incidenza degli eventi di sanguinamento gravi è risultata superiore in pazienti con LMC-FA, LMC-FB e LLA Ph+. L'emorragia cerebrale e l'emorragia gastrointestinale sono stati gli eventi di sanguinamento gravi riportati con maggiore frequenza. La maggior parte degli eventi emorragici, ma non tutti, si sono verificati in pazienti con trombocitopenia di grado 3/4. In caso di eventi emorragici seri o severi, interrompere il trattamento con Iclusig e procedere ad una valutazione.

Riattivazione della epatite B

La riattivazione della epatite B nei pazienti che sono portatori cronici di questo virus si è verificata dopo che questi pazienti hanno ricevuto gli inibitori della tirosina-chinasi Bcr-Abl. Alcuni casi hanno portato a insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale.

I pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV prima di cominciare il trattamento con Iclusig. Gli esperti delle malattie epatiche e del trattamento dell'epatite B devono essere consultati prima che il trattamento venga iniziato in pazienti con sierologia positiva all'epatite B (inclusi quelli con malattia attiva) e per pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV durante il trattamento. I portatori di HBV che richiedono il trattamento con Iclusig devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi dell'infezione attiva da HBV per tutto il corso della terapia e per alcuni mesi dopo la fine della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni con medicinali

Si deve prestare attenzione all'uso concomitante di Iclusig con inibitori moderati e forti del CYP3A e induttori moderati e forti del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di ponatinib con agenti anticoagulanti deve essere affrontato con cautela in pazienti che possono essere a rischio di sanguinamento (vedere "Mielosoppressione" e "Emorragie"). Non sono stati condotti studi formali sull'uso del ponatinib associato a medicinali anticoagulanti.

Prolungamento del QT

L'effetto di Iclusig sull'allungamento dell'intervallo QT è stato valutato in 39 pazienti affetti da leucemia, senza che si sia osservato un prolungamento del QT clinicamente significativo (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, non è stato condotto uno studio approfondito sul QT, pertanto non è possibile escludere un effetto clinicamente significativo sul QT.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica possono ricevere la dose iniziale raccomandata. Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Compromissione renale

Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con clearance della creatinina stimata di < 50 ml/min o affetti da nefropatia allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.2).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sostanze che possono aumentare le concentrazioni sieriche di ponatinib

Inibitori del CYP3A

Ponatinib è metabolizzato dal CYP3A4.

La somministrazione concomitante di una singola dose orale di 15 mg di Iclusig in presenza di ketoconazolo (400 mg al giorno), un forte inibitore del CYP3A, ha portato a modesti aumenti dell'esposizione sistemica a ponatinib, con valori $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} per ponatinib più alti rispettivamente del 78% e del 47% rispetto ai valori riscontrati con la somministrazione del solo ponatinib.

Si deve prestare attenzione e considerare la riduzione a 30 mg della dose iniziale di Iclusig nell'uso concomitante con forti inibitori del CYP3A come claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazolo e succo di pompelmo.

Sostanze che possono ridurre le concentrazioni sieriche di ponatinib

Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di una singola dose di Iclusig da 45 mg in presenza di rifampina (600 mg/die), un forte induttore del CYP3A, a 19 volontari sani ha ridotto la $AUC_{0-\infty}$ e la C_{max} di ponatinib rispettivamente del 62% e del 42%, a confronto con la somministrazione del solo ponatinib.

La somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4, come carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina e erba di San Giovanni (iperico) con ponatinib deve essere evitata, ricercando delle alternative all'induttore del CYP3A4, a meno che il beneficio superi il possibile rischio di sottoesposizione a ponatinib.

Sostanze le cui concentrazioni sieriche possono essere alterate da ponatinib

Substrati di trasportatori

In vitro, ponatinib è un inibitore di P-gp e di BCRP. Pertanto, ponatinib potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di substrati di P-gp (ad es. digossina, dabigatran, colchicina, pravastatina) o BCRP (ad es. metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina) somministrati in concomitanza e potenziare il loro effetto terapeutico e le reazioni avverse. Si raccomanda uno stretto controllo clinico quando ponatinib è somministrato con questi medicinali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione maschile e femminile

Alle donne in età fertile trattate con Iclusig deve essere consigliato di non iniziare una gravidanza e agli uomini trattati con Iclusig di evitare di concepire figli durante il trattamento. Durante il trattamento deve essere adottato un metodo contraccettivo efficace. Non è noto se ponatinib influisca sull'efficacia dei contraccettivi ormonali sistemici. Deve essere usato un metodo anticoncezionale alternativo o supplementare.

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti a supportare l'uso di Iclusig in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Iclusig deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario. Se utilizzato durante la gravidanza, le pazienti devono essere informate del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se Iclusig sia escreto nel latte materno. I dati farmacodinamici e tossicologici disponibili non possono escludere la potenziale escrezione nel latte materno. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante la terapia con Iclusig.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di ponatinib sulla fertilità umana. Nel ratto, il trattamento con ponatinib ha mostrato effetti sulla fertilità femminile, mentre quella maschile non è stata influenzata (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di questi dati per la fertilità umana non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Iclusig altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Reazioni avverse come letargia, capogiri e offuscamento della vista sono state associate con Iclusig. Pertanto, si deve raccomandare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse descritte in questa sezione sono state identificate in uno studio multicentrico internazionale in aperto, a braccio singolo, in 449 pazienti con LMC e LLA Ph+ resistenti o intolleranti alla precedente terapia con TKI, inclusi pazienti con una mutazione BCR-ABL T315I. Tutti i pazienti hanno ricevuto 45 mg di Iclusig una volta al giorno. Aggiustamenti della dose fino a 30 mg una volta al giorno, o 15 mg una volta al giorno, erano consentiti per gestire la tossicità del trattamento. Alla data di riferimento, tutti i pazienti in trattamento sono stati sottoposti ad un periodo minimo di follow-up di 27 mesi. La durata mediana del trattamento con Iclusig è stata 866 giorni nei pazienti con LMC-FC, 590 giorni nei pazienti con LMC-FA e 86 giorni nei pazienti con LMC-FB/LLA Ph+. L'intensità mediana della dose era 36 mg o l'80% della dose attesa di 45 mg.

Le reazioni avverse gravi più comuni >1% (frequenze emergenti dal trattamento) sono state polmonite (6,5%), pancreatite (5,6%), piressia (4,2%), dolore addominale (4,0%), infarto del miocardio (3,6%), fibrillazione atriale (3,3%), anemia (3,3%), riduzione della conta piastrinica (3,1%), neutropenia febbrile (2,9%), insufficienza cardiaca (2,0%), aumento della lipasi (1,8%), dispnea (1,6%), diarrea (1,6%), riduzione della conta dei neutrofili (1,3%), pancitopenia (1,3%) e versamento pericardico (1,3%).

Reazioni avverse gravi con occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate rispettivamente nel 6,7%, 5,6% e 5,1% dei pazienti trattati con Iclusig (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni gravi con occlusione venosa si sono verificate nel 4,5% dei pazienti (frequenze emergenti dal trattamento).

Nel complesso, le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) sono state riduzione della conta piastrinica, rash, secchezza cutanea e dolore addominale.

Reazioni avverse con occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate rispettivamente nel 9,6%, 7,3% e 6,9% dei pazienti trattati con Iclusig (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni con occlusione venosa si sono verificate nel 5,0% dei pazienti (frequenze emergenti dal trattamento). Reazioni avverse con occlusione globale venosa e arteriosa si sono verificate nel 23% dei pazienti trattati con Iclusig nella sperimentazione di fase 2, con reazioni avverse gravi verificatesi nel 18% dei pazienti. Alcuni pazienti hanno manifestato più di un tipo di evento.

Le percentuali di eventi avversi correlati al trattamento che hanno portato alla sospensione erano 14% nella LMC-FC, 7% nella LMC-FA e 4% nella LMC-FB/LLA Ph+.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in tutti i pazienti con LMC e LLA Ph+ sono presentate nella Tabella 4. Le categorie di frequenza sono molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4 Reazioni avverse osservate in pazienti con LMC e LLA Ph+ – frequenza riportata per incidenza degli eventi emergenti dal trattamento

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	infezione delle vie respiratorie superiori
	Comune	polmonite, sepsi, follicolite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	anemia, conta delle piastrine diminuita, conta dei neutrofili diminuita
	Comune	pancitopenia, neutropenia febbrile, conta dei leucociti diminuita
Patologie endocrine	Comune	ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	appetito ridotto
	Comune	disidratazione, ritenzione idrica, ipocalcemia, iperglicemia, iperuricemia, ipofosfatemia, ipertrigliceridemia, ipokaliemia, peso diminuito
	Non comune	sindrome da lisi tumorale
Disturbi psichiatrici	Molto comune	insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	cefalea, capogiro
	Comune	accidente cerebrovascolare, infarto cerebrale, neuropatia periferica, letargia, emicrania, iperestesia, ipoestesia, parestesia, attacco ischemico transitorio
	Non comune	stenosi dell'arteria cerebrale
Patologie dell'occhio	Comune	visione offuscata, secchezza oculare, edema periorbitale, edema delle palpebre
	Non comune	trombosi della vena retinica, occlusione della vena retinica, occlusione dell'arteria retinica, compromissione della visione
Patologie cardiache	Comune	insufficienza cardiaca, infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica, angina pectoris, versamento pericardico, fibrillazione atriale, frazione di eiezione ridotta
	Non comune	ischemia miocardica, sindrome coronarica acuta, fastidio cardiaco, cardiomiopatia ischemica, arteriospasma coronarico, disfunzione del ventricolo sinistro, flutter atriale
Patologie vascolari	Molto comune	ipertensione
	Comune	malattia oclusiva arteriosa periferica, ischemia periferica, stenosi di arteria periferica, claudicazione intermittente, trombosi venosa profonda, vampata di calore, rossore
	Non comune	scarsa circolazione periferica, infarto della milza, embolia venosa, trombosi venosa, crisi ipertensiva, stenosi dell'arteria renale

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	dispnea, tosse
	Comune	embolia polmonare, versamento pleurico, epistassi, disfonia, ipertensione polmonare
Patologie gastrointestinali	Molto comune	dolore addominale, diarrea, vomito, costipazione, nausea, lipasi aumentata
	Comune	pancreatite, amilasi aumentata, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite, dispepsia, distensione dell'addome, fastidio addominale, bocca secca
	Non comune	emorragia gastrica
Disturbi epatobiliari	Molto comune	alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata
	Comune	bilirubina ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata
	Non comune	epatotossicità, insufficienza epatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	eruzione cutanea, cute secca
	Comune	esantema pruriginoso, eruzione esfoliativa, eritema, alopecia, prurito, esfoliazione della cute, sudorazione notturna, iperidrosi, petecchie, ecchimosi, dolore cutaneo, dermatite esfoliativa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	dolore osseo, artralgia, mialgia, dolore agli arti, dolore alla schiena, spasmi muscolari
	Comune	dolore muscoloscheletrico, dolore al collo, dolore toracico muscolo-scheletrico
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	affaticamento, astenia, edema periferico, ipertensione, dolore
	Comune	brividi, malattia simil-influenzale, dolore toracico non cardiaco, massa, edema del volto

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Occlusione vascolare (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

In pazienti trattati con Iclusig si è verificata occlusione vascolare grave, tra cui eventi cardiovascolari, cerebrovascolari e vascolari periferici ed eventi trombotici venosi. Tali eventi si sono manifestati in pazienti con o senza fattori di rischio cardiovascolare, inclusi pazienti di età uguale o inferiore a 50 anni. Gli eventi avversi di occlusione vascolare sono stati più frequenti con l'aumento dell'età e nei pazienti con precedente storia di ischemia, ipertensione, diabete o iperlipidemia.

Mielosoppressione

La mielosoppressione è stata riportata comunemente in tutte le popolazioni di pazienti. La frequenza di trombocitopenia, di neutropenia e di anemia, di grado 3 o 4 è stata maggiore nei pazienti con LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+, rispetto ai pazienti con LMC-FC (vedere Tabella 5). È stata riferita mielosoppressione in pazienti sia con valori basali di laboratorio nella norma sia con pregresse anomalie di laboratorio.

L'interruzione a causa di mielosoppressione è stata infrequente (trombocitopenia 4,5%, neutropenia e anemia < 1% ciascuna).

Riattivazione della epatite B

La riattivazione dell'epatite B è stata riportata in associazione con Bcr-Abl TKIs. Alcuni casi hanno avuto come conseguenza insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 5 Incidenza di anomalie di grado 3/4* rilevanti dal punto di vista clinico in $\geq 2\%$ dei pazienti in ogni gruppo di malattia

Analisi di laboratorio	Tutti i pazienti (N=449) (%)	LMC-FC (N=270) (%)	LMC-FA (N=85) (%)	LMC-FB/LLA Ph+ (N=94) (%)
Ematologia				
Trombocitopenia (riduzione della conta piastrinica)	40	35	49	46
Neutropenia (riduzione di ANC)	34	23	52	52
Leucopenia (riduzione di WBC)	25	12	37	53
Anemia (riduzione di Hgb)	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28
Biochimica				
Aumento delle lipasi	13	12	13	14
Riduzione del fosforo	9	9	12	9
Aumento del glucosio	7	7	12	1
Aumento dell'ALT	6	4	8	7
Riduzione del sodio	5	5	6	2
Aumento dell'AST	4	3	6	3
Aumento del potassio	2	2	1	3
Aumento della fosfatasi alcalina	2	1	4	2
Bilirubina	1	< 1	2	1
Riduzione del potassio	2	< 1	5	2
Aumento delle amilasi	3	3	2	3
Riduzione del calcio	1	< 1	2	1
ALT = alanina aminotransferasi; ANC = conta assoluta dei neutrofilo; AST = aspartato aminotransferasi; Hgb = emoglobina; WBC = conta leucocitaria. *Segnalate utilizzando i Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute versione 4.0.				

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono emerse segnalazioni isolate di sovradosaggio non intenzionale con Iclusig. Dosi singole di 165 mg e una dose stimata di 540 mg in due pazienti non hanno portato a reazioni avverse clinicamente significative. Dosi multiple di 90 mg al giorno per 12 giorni in un paziente hanno portato a polmonite, risposta infiammatoria sistemica, fibrillazione atriale e moderato versamento pericardico asintomatico. Il trattamento è stato interrotto, gli eventi si sono risolti e Iclusig è stato riavviato a una dose di 45 mg una volta al giorno. Nell'eventualità di sovradosaggio con Iclusig, il paziente deve essere posto sotto osservazione e deve ricevere le terapie di supporto del caso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antineoplastico, inibitori delle protein-chinasi, codice ATC: L01XE24

Ponatinib è un potente inibitore di tutti i BCR-ABL con elementi strutturali, compreso un triplo legame carbonio-carbonio, che rendono possibile un legame ad alta affinità ai BCR-ABL nativi e alle forme mutanti delle ABL chinasi. Ponatinib inibisce l'attività tirosin-chinasica di ABL e del mutante ABL T315I con valori IC_{50} rispettivamente di 0,4 e 2,0 nM. In saggi cellulari, ponatinib è stato in grado di superare la resistenza a imatinib, dasatinib e nilotinib mediata da mutazioni del dominio chinasico BCR-ABL. In studi preclinici sulla mutagenesi, la concentrazione di ponatinib sufficiente per inibire nella misura di più del 50% la vitalità delle cellule che esprimono tutti i mutanti BCR-ABL testati (compreso T315I) e reprimere la comparsa di cloni mutanti, è stata 40 nM. In un saggio cellulare di mutagenesi accelerata non sono state rilevate mutazioni in BCR-ABL in grado di conferire resistenza a 40 nM di ponatinib.

Ponatinib ha prodotto una contrazione tumorale ed una prolungata sopravvivenza in topi portatori di tumori che esprimevano BCR-ABL nativo o mutanti T315I.

A dosi di 30 mg o più, tipicamente le concentrazioni plasmatiche minime di ponatinib allo *steady-state* superano 21 ng/ml (40 nM). A dosi di 15 mg o più, 32 pazienti su 34 (94%) hanno evidenziato una riduzione di $\geq 50\%$ della fosforilazione CRK-like (CRKL), un biomarcatore dell'inibizione di BCR-ABL, all'interno di cellule mononucleate del sangue periferico. Ponatinib inibisce l'attività di altre chinasi clinicamente rilevanti con valori di IC_{50} inferiori a 20 nM e ha dimostrato attività cellulare contro RET, FLT3, e KIT e membri delle famiglie chinasiche FGFR, PDGFR e VEGFR.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di Iclusig nei pazienti con LMC e LLA Ph+ resistenti o intolleranti a precedente terapia con inibitori delle tirosinchinasi (TKI) sono state valutate in uno studio multicentrico internazionale in aperto a singolo braccio. Tutti i pazienti hanno ricevuto 45 mg di Iclusig una volta al giorno, con la possibilità di ridurre e interrompere le dosi e di riprenderle e aumentarle in fase successiva. I pazienti sono stati assegnati a una di sei coorti in base alla fase della malattia (LMC-FC, LMC-FA o LMC-FB/LLA Ph+), resistenza o intolleranza (R/I) a dasatinib o nilotinib, e presenza della mutazione T315I. Questo studio è tuttora in corso.

La resistenza nella LMC-FC è stata definita come mancato raggiungimento di una risposta ematologica completa (entro 3 mesi), una risposta citogenetica minore (entro 6 mesi) o una risposta citogenetica maggiore (entro 12 mesi) con il trattamento con dasatinib o nilotinib. Sono stati considerati resistenti anche i pazienti con LMC-FC che hanno avuto perdita della risposta o sviluppo di una mutazione nel dominio chinasico in assenza di una risposta citogenetica completa o progressione a LMC-FA o LMC-FB in qualunque momento durante la terapia con dasatinib o nilotinib. La resistenza nella LMC-FA e nella LMC-FB/LLA Ph+ è stata definita come mancato raggiungimento di una risposta ematologica maggiore (LMC-FA entro 3 mesi, LMC-FB/LLA Ph+ entro 1 mese), perdita di risposta ematologica maggiore (in qualunque momento), o sviluppo di mutazioni nel dominio chinasico in assenza di una risposta ematologica maggiore durante la terapia con dasatinib o nilotinib.

L'intolleranza è stata definita come sospensione di dasatinib o nilotinib a causa di tossicità nonostante la gestione ottimale, in assenza di una risposta citogenetica completa per i pazienti con LMC-FC o di una risposta ematologica maggiore per i pazienti con LMC-FA, LMC-FB o LLA Ph+.

L'endpoint primario di efficacia nella LMC-FC era la risposta citogenetica maggiore (MCyR), che includeva risposte citogenetiche complete e parziali (CCyR e PCyR). Gli endpoint secondari di efficacia nella LMC-FC erano la risposta ematologica completa (CHR) e la risposta molecolare maggiore (MMR).

L'endpoint primario di efficacia nella LMC-FA e nella LMC-FB/LLA Ph+ era la risposta ematologica maggiore (MaHR), definita come una risposta ematologica completa (CHR) o nessuna evidenza di leucemia (NEL). Gli endpoint secondari di efficacia nella LMC-FA e nella LMC-FB/LLA Ph+ erano la MCyR e la MMR.

Per tutti i pazienti, ulteriori endpoint secondari di efficacia comprendevano: conferma di MCyR, tempo alla risposta, durata della risposta, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza complessiva.

Lo studio ha arruolato 449 pazienti, 444 dei quali sono stati eleggibili per l'analisi: 267 pazienti con LMC-FC (Coorte R/I: n=203, Coorte T315I: n=64), 83 pazienti con LMC-FA (Coorte R/I: n=65, Coorte T315I: n=18) e 62 pazienti con LMC-FB (Coorte R/I: n=38, Coorte T315I: n=24) e 32 pazienti con LLA Ph+ (Coorte R/I: n=10, Coorte T315I: n=22). Solo il 26% dei pazienti con LMC-FC presentava una peggiora MCyR o una risposta migliore (MCyR, MMR o CMR) al precedente trattamento con dasatinib o nilotinib, e solo il 21% e 24% dei pazienti rispettivamente con LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ presentava una peggiora MaHR o una risposta migliore (MaHR, MCyR, MMR o CMR). Le caratteristiche demografiche al basale sono descritte di seguito, nella Tabella 6.

Tabella 6 Caratteristiche demografiche e patologiche

Caratteristiche dei pazienti all'ingresso nello studio	Popolazione totale di sicurezza N=449
Età	
Mediana, anni (range)	59 (18-94)
Sesso, n (%)	
Maschi	238 (53%)
Razza, n (%)	
Asiatici	59 (13%)
Neri/Afroamericani	25 (6%)
Bianchi	352 (78%)
Altri	13 (3%)
Stato di validità ECOG, n (%)	
ECOG=0 oppure 1	414 (92%)
Anamnesi patologica	
Tempo mediano dalla diagnosi alla prima dose, anni (range)	6,09 (0,33-28,47)
Resistenti a precedente terapia con TKI ^a *, n (%)	374 (88%)
Precedente terapia con TKI - numero di regimi, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutazione BCR-ABL rilevata all'ingresso nello studio, n (%) ^b	
Nessuna	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
^a * su 427 pazienti che riferivano precedente terapia TKI con dasatinib o nilotinib	
^b Fra i pazienti con una o più mutazioni del dominio chinasi BCR-ABL rilevate all'ingresso nello studio, sono state rilevate 37 mutazioni uniche.	

Complessivamente, il 55% dei pazienti ha avuto una o più mutazioni del dominio chinasi BCR-ABL all'ingresso nello studio. Le mutazioni più frequenti erano: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) ed E359V (4%). Nel 67% dei pazienti con LMC-FC nella coorte R/I, non sono state rilevate mutazioni all'ingresso nello studio.

I risultati relativi all'efficacia sono riepilogati nelle Tabelle 7, 8 e 9.

Tabella 7 Efficacia di Iclusig in pazienti resistenti o intolleranti con LMC in fase cronica

	Totale (N=267)	Resistenti o Intolleranti	
		Coorte R/I (N=203)	Coorte T315I (N=64)
Risposta citogenetica			
Maggiore (MCyR) ^a % (IC 95%)	56% (50-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (CCyR) % (IC 95%)	46% (40-53)	40% (34-48)	66% (53-77)
Risposta molecolare maggior^b % (IC 95%)	38% (32-44)	32% (26-39)	58% (45-70)
^a L'endpoint primario per le coorti di LMC-FC era la MCyR, che combina risposte citogenetiche sia complete (Assenza di cellule Ph+ rilevabili), sia parziali (Cellule Ph+ fra 1% e 35%). ^b Misurata nel sangue periferico. Definita come un rapporto $\leq 0,1\%$ tra BCR-ABL e trascritti di ABL sulla Scala Internazionale (SI) (ossia $\leq 0,1\%$ BCR-ABL ^{SI} ; i pazienti devono avere il trascritto b2a2/b3a2 (p210)), nel sangue periferico, misurato mediante reazione a catena delle polimerasi con transcriptasi inversa quantitativa (qRT PCR). Data di cut-off della banca dati: 06 gennaio 2014.			

I pazienti con LMC-FC che avevano ricevuto un minor numero di precedenti trattamenti con TKI, hanno ottenuto risposte citogenetiche, ematologiche e molecolari superiori. Dei pazienti con LMC-FC trattati precedentemente con uno, due, tre o quattro TKI, rispettivamente il 75% (12/16), 67% (66/98), 45% (64/141) e 58% (7/12) hanno ottenuto una MCyR durante la terapia con Iclusig.

Dei pazienti con LMC-FC con assenza di mutazioni rilevate all'ingresso nello studio, il 49% (66/136) ha ottenuto una MCyR.

Per tutte le mutazioni BCR-ABL rilevate all'ingresso nello studio in più di un paziente con LMC-FC, è stata ottenuta una MCyR dopo terapia con Iclusig.

Nei pazienti con LMC-FC che hanno conseguito una MCyR, il tempo mediano alla MCyR è stato 84 giorni (range: 49-334 giorni), e nei pazienti che hanno conseguito una MMR, il tempo mediano alla MMR è stato 168 giorni (range: 55-965 giorni). Alla data di redazione del resoconto aggiornato con un follow-up minimo per tutti i pazienti in trattamento di 27 mesi, le durate mediane di MCyR e MMR non erano state ancora raggiunte. In base alle stime di Kaplan-Meier, si prevede che l'87% (IC 95%: [78%-92%]) dei pazienti con LMC-FC (durata media del trattamento: 866 giorni) che hanno ottenuto una MCyR e il 66% (IC 95%: [55%-75%]) dei pazienti con LMC-FC che hanno ottenuto una MMR manterranno tale risposta a 24 mesi.

Tabella 8 Efficacia di Iclusig in pazienti resistenti o intolleranti con LMC in fase avanzata

	LMC in fase accelerata			LMC in fase blastica		
	Totale (N=83)	Resistenti o Intolleranti		Totale (N=62)	Resistenti o Intolleranti	
		Coorte R/I (N=65)	Coorte T315I (N=18)		Coorte R/I (N=38)	Coorte T315I (N=24)
Percentuale di risposta ematologica						
Maggiore ^a (MaHR) % (IC 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Completa ^b (CHR) % (IC 95%)	49% (38-61)	48% (35-61)	33% (13-59)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Risposta citogenetica maggiore^c						
% (IC 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a L'endpoint primario per le coorti di LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ era la MaHR, che combina risposte ematologiche complete e assenza di evidenze di leucemia. ^b CHR: WBC ≤ ULN istituzionale, ANC ≥ 1000/mm ³ , piastrine ≥ 100.000/mm ³ , assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, blasti midollari ≤ 5%, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili < 5% nel sangue periferico, nessun coinvolgimento extramidollare (compresa assenza di epatomegalia o splenomegalia). ^c La MCyR combina risposte citogenetiche sia complete (Assenza di cellule Ph+ rilevabili), sia parziali (Cellule Ph+ fra 1% e 35%). Data di cut-off della banca dati: 06 gennaio 2014.						

Tabella 9 Efficacia di Iclusig in pazienti resistenti o intolleranti con LLA Ph+

	Totale (N=32)	Resistenti o Intolleranti	
		Coorte R/I (N=10)	Coorte T315I (N=22)
Percentuale di risposta ematologica			
Maggiore ^a (MaHR) % (IC 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa ^b (CHR) % (IC 95%)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Risposta citogenetica maggiore^c			
% (IC 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a L'endpoint primario per le coorti di LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ era la MaHR, che combina risposte ematologiche complete e assenza di evidenze di leucemia. ^b CHR: WBC ≤ ULN istituzionale, ANC ≥ 1000/mm ³ , piastrine ≥ 100.000/mm ³ , assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, blasti midollari ≤ 5%, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili < 5% nel sangue periferico, nessun coinvolgimento extramidollare (compresa assenza di epatomegalia o splenomegalia). ^c La MCyR combina risposte citogenetiche sia complete (Assenza di cellule Ph+ rilevabili), sia parziali (Cellule Ph+ fra 1% e 35%). Data di cut-off della banca dati: 06 gennaio 2014.			

Il tempo mediano alla MaHR in pazienti con LMC-FA, LMC-FB e LLA Ph+ è stato rispettivamente 21 giorni (range: 12-176 giorni) e 29 giorni (range: 12-113 giorni), e 20 giorni (range: 11-168 giorni). Alla data di redazione del resoconto aggiornato con un periodo minimo di follow-up di 27 mesi per tutti i pazienti in trattamento, la durata mediana della MaHR per i pazienti con LMC-FA (durata mediana del trattamento: 590 giorni), LMC-FB (durata mediana del trattamento: 89 giorni), e LLA Ph+ (durata mediana del trattamento: 81 giorni) è stata stimata rispettivamente in 13,1 mesi (range: 1,2-35,8+ mesi), 6,1 mesi (range: 1,8-31,8+ mesi), e 3,3 mesi (range: 1,8-13,0 mesi).

Per tutti i pazienti arruolati nella sperimentazione di fase 2, la relazione intensità di dose-sicurezza ha indicato incrementi significativi degli eventi avversi di grado ≥ 3 (insufficienza cardiaca, trombosi arteriosa, ipertensione, trombocitopenia, pancreatite, neutropenia, eruzione cutanea, aumento degli enzimi ALT, AST e della lipasi, mielosoppressione) nell'intervallo di dose 15-45 mg una volta al giorno.

L'analisi della relazione intensità di dose-sicurezza nella sperimentazione di fase 2 ha indicato che dopo la correzione delle covarianti, l'intensità globale della dose è associata in modo significativo ad un aumento del rischio di occlusione vascolare, con un rapporto stimato di circa 1,6 per ogni incremento di 15 mg. Inoltre, i risultati dell'analisi di regressione logistica dei dati di pazienti arruolati nella sperimentazione di fase 1, suggeriscono una relazione tra l'esposizione sistemica (AUC) e l'insorgenza di eventi trombotici arteriosi. Pertanto, una riduzione della dose porta a prevedere una riduzione del rischio di eventi occlusivi vascolari ma l'analisi ha suggerito che potrebbe esserci un effetto di 'carry over' delle dosi maggiori, il che potrebbe richiedere diversi mesi prima che la riduzione della dose porti ad una effettiva riduzione del rischio. Altre covariate che evidenziano un'associazione statisticamente significativa con l'insorgenza di eventi occlusivi vascolari in questa analisi sono l'anamnesi di eventi ischemici e l'età.

Riduzione della dose in pazienti LMC-FC

Nella sperimentazione di fase 2, dopo l'insorgenza di eventi avversi sono raccomandate riduzioni della dose; inoltre, ad ottobre 2013 sono state introdotte in questa sperimentazione nuove raccomandazioni per una riduzione della dose prospettica in tutti i pazienti LMC-FC in assenza di eventi avversi, e ciò allo scopo di ridurre il rischio di eventi occlusivi vascolari.

Sicurezza

Nella sperimentazione di fase 2, 87 pazienti LMC-FC hanno evidenziato una MCyR alla dose di 45 mg, 45 pazienti LMC-FC hanno evidenziato una MCyR dopo una riduzione della dose a 30 mg, prevalentemente per eventi avversi.

Eventi occlusivi vascolari sono stati rilevati in 44 dei suddetti 132 pazienti. La maggior parte di questi eventi si è verificata alla dose a cui il paziente ha ottenuto la risposta MCyR; un numero minore di eventi si è verificato dopo la riduzione della dose.

Tabella 10 Primi eventi avversi occlusivi vascolari in pazienti LMC-FC che hanno ottenuto una MCyR a 45 mg o 30 mg (estrazione dei dati 7 aprile 2014)

	Dose più recente all'insorgenza del primo evento occlusivo vascolare		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR ottenuta a 45 mg (N=87)	19	6	0
MCyR ottenuta a 30 mg (N=45)	1	13	5

Efficacia

Sono disponibili dati preliminari della sperimentazione di fase 2 sulla conservazione della risposta (MCyR e MMR) in tutti i pazienti LMC-FC sottoposti alla riduzione della dose per un motivo qualsiasi. Nella Tabella 11 sono riportati tali dati relativi ai pazienti che hanno ottenuto una risposta MCyR e MMR a 45 mg; dati simili sono disponibili per i pazienti che hanno ottenuto una risposta MCyR e MMR a 30 mg.

La maggior parte dei pazienti sottoposti a riduzione della dose hanno conservato la risposta (MCyR e MMR) per tutta la durata del follow-up attualmente disponibile. La maggior parte dei pazienti sottoposti ad una riduzione finale della dose a 15 mg sono stati trattati inizialmente per un periodo con una dose ridotta a 30 mg. Una percentuale di pazienti non è stata sottoposta ad alcuna riduzione della dose in base a valutazioni individuali del rapporto beneficio/rischio.

Ulteriori dati sulla conservazione della risposta sono richiesti per poter emettere una raccomandazione formale relativa alle modifiche della dose in assenza di un evento avverso come strategia di minimizzazione del rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Tabella 11 Conservazione della risposta in pazienti LMC-FC che hanno ottenuto una MCyR o MMR alla dose di 45 mg (estrazione dei dati 7 aprile 2014)

	MCyR ottenuta a 45 mg (N=87)		MMR ottenuta a 45 mg (N=63)	
	Numero di pazienti	MCyR conservata	Numero di pazienti	MMR conservata
Nessuna riduzione della dose	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Riduzione della dose a 30 mg soltanto	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ giorno 90 riduzione a 30 mg	21	20 (95%)	11	10 (91%)
≥ giorno 180 riduzione a 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ giorno 360 riduzione a 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Qualunque tipo di riduzione della dose a 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ giorno 90 riduzione a 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ giorno 180 riduzione a 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ giorno 360 riduzione a 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

L'attività antileucemica di Iclusig è stata valutata anche in uno studio di Fase I sull'incremento della dose, che ha incluso 65 pazienti con LMC e LLA Ph+ e che è tuttora in svolgimento. Su 43 pazienti con LMC-FC, 31 hanno conseguito una MCyR con una durata mediana di follow-up pari a 25,3 mesi (range: 1,7-38,4 mesi). Alla data di riferimento, 25 pazienti con LMC-FC risultavano in MCyR (la durata mediana della MCyR non era stata raggiunta).

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di Iclusig sul prolungamento dell'intervallo QT è stato valutato in 39 pazienti con leucemia, i quali hanno ricevuto 30 mg, 45 mg o 60 mg di Iclusig una volta al giorno. ECG seriali in triplicato sono stati effettuati al basale e allo *steady-state* per valutare l'effetto di ponatinib sugli intervalli QT. Nello studio non sono stati rilevati cambiamenti clinicamente significativi nell'intervallo QTc medio (ossia > 20 ms) dal basale. Inoltre, i modelli farmacocinetici-farmacodinamici non mostrano alcuna relazione esposizione-effetto, con un cambiamento medio del QTcF stimato di -6,4 ms (intervallo superiore di confidenza -0,9 ms) alla C_{max} per il gruppo di 60 mg.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Iclusig nei bambini dalla nascita a meno di un anno di età per la LMC e la LLA Ph+. L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Iclusig nei pazienti pediatrici da 1 anno a meno di 18 anni di età per la LMC e la LLA Ph+ (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni di picco di ponatinib sono state osservate circa 4 ore dopo la somministrazione orale. Entro l'intervallo delle dosi rilevanti dal punto di vista clinico valutate nei pazienti (da 15 mg a 60 mg), ponatinib ha evidenziato aumenti proporzionali alla dose sia nella C_{max} sia nella AUC. Le

medie geometriche (CV%) delle esposizioni C_{max} e $AUC_{(0-\tau)}$ ottenute per ponatinib a 45 mg giornalieri allo *steady-state* sono state rispettivamente 77 ng/ml (50%) e 1296 ng·hr/ml (48%). Dopo un pasto ad elevato e a basso apporto di grassi, le esposizioni plasmatiche a ponatinib (C_{max} e AUC) non variavano rispetto alle condizioni a digiuno. Iclusig può essere somministrato con o senza cibo. La somministrazione concomitante di Iclusig con un potente inibitore della secrezione acida gastrica ha portato a una lieve riduzione della C_{max} di ponatinib senza alcuna riduzione della $AUC_{0-\infty}$.

Distribuzione

Ponatinib è altamente legato (>99%) alle proteine plasmatiche *in vitro*. Il rapporto sangue/plasma di ponatinib è 0,96. Ponatinib non è rimosso dalla somministrazione concomitante di ibuprofene, nifedipina, propranololo, acido salicilico o warfarin. A dosi giornaliere di 45 mg, la media geometrica (CV%) del volume di distribuzione apparente allo *steady-state* è 1101 L (94%), il che suggerisce che ponatinib è distribuito estesamente nello spazio extravascolare. Studi *in vitro* indicano che ponatinib non è un substrato oppure è un substrato debole, sia per P-gp che per la proteina di resistenza del carcinoma mammario BCRP. Ponatinib non è un substrato per i polipeptidi di trasporto degli anioni organici umani OATP1B1, OATP1B3 e il trasportatore dei cationi organici OCT-1.

Biotrasformazione

Ponatinib è metabolizzato in un acido carbossilico inattivo dalle esterasi e/o amidasi, e metabolizzato dal CYP3A4 in un metabolita N-desmetilico 4 volte meno attivo rispetto a ponatinib. L'acido carbossilico e il metabolita N-desmetilico comprendono rispettivamente il 58% e il 2% dei livelli circolanti di ponatinib.

A concentrazioni sieriche terapeutiche, ponatinib non inibisce OATP1B1 o OATP1B3, OCT1 o OCT2, i trasportatori di anioni organici OAT1 o OAT3, o la pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP) *in vitro*. Pertanto, le interazioni cliniche del medicinale è improbabile si verifichino come risultato dell'inibizione mediata da ponatinib dei substrati di questi trasportatori. Studi *in vitro* indicano come improbabile il verificarsi di interazioni cliniche del medicinale come risultato dell'inibizione mediata da ponatinib del metabolismo dei substrati per CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A o CYP2D6.

Uno studio *in vitro* sugli epatociti umani ha indicato anche come improbabile il verificarsi di interazioni cliniche del medicinale come risultato dell'induzione mediata da ponatinib del metabolismo di substrati per CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A.

Eliminazione

Dopo dosi singole e multiple di 45 mg di Iclusig, l'emivita terminale di eliminazione di ponatinib è stata 22 ore e normalmente le condizioni di *steady-state* vengono raggiunte entro 1 settimana di somministrazione continua. Con la monosomministrazione giornaliera, le esposizioni plasmatiche a ponatinib aumentano di circa 1,5 volte tra la prima dose e le condizioni di *steady-state*. Sebbene le esposizioni plasmatiche al ponatinib siano aumentate ai livelli dello *steady-state* con somministrazione continua, un'analisi farmacocinetica di popolazione ha permesso di prevedere un aumento limitato nella clearance orale apparente nelle prime due settimane di somministrazione continua, il che non è considerato clinicamente rilevante. Ponatinib viene eliminato prevalentemente nelle feci. Dopo una singola dose orale di ponatinib marcato con [^{14}C], circa l'87% della radioattività viene recuperata nelle feci, e circa il 5% nelle urine. Il ponatinib immodificato rappresentava il 24% e < 1% della dose somministrata rispettivamente nelle feci e nelle urine, il resto della dose è costituito da metaboliti.

Compromissione renale

Iclusig non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Sebbene l'escrezione renale non sia una via principale dell'eliminazione di ponatinib, la possibilità che la compromissione renale moderata o severa influisca sull'eliminazione epatica non è stata determinata (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Una singola dose di 30 mg di ponatinib è stata somministrata a pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa e a volontari sani con funzionalità epatica nella norma. La C_{max} di ponatinib è stata paragonabile nei pazienti con lieve compromissione epatica e nei volontari sani con funzionalità

epatica normale. Nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, la C_{max} e la $AUC_{0-\infty}$ di ponatinib sono state inferiori e l'emivita plasmatica di eliminazione di ponatinib è stata prolungata nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata e severa, ma in modo clinicamente non significativo rispetto ai volontari sani con funzionalità epatica normale.

Dai dati *in vitro* non è emersa alcuna differenza nel legame del farmaco con le proteine plasmatiche in campioni plasmatici di soggetti sani e soggetti con compromissione epatica (lieve, moderata e severa). Rispetto ai volontari sani con funzionalità epatica nella norma, non sono state osservate differenze di rilievo della farmacocinetica di ponatinib nei pazienti con compromissione epatica di vario grado. Non è necessaria una riduzione della dose iniziale di Iclusig nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Si raccomanda cautela nel somministrare Iclusig a pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non sono stati condotti studi su Iclusig a dosi superiori a 30 mg in pazienti con compromissione epatica (classi Child-Pugh A, B e C).

Fattori intrinseci che influenzano la farmacocinetica di ponatinib

Non sono stati condotti studi specifici per valutare gli effetti di sesso, età, etnia e peso corporeo sulla farmacocinetica di ponatinib. Un'analisi farmacocinetica di popolazione integrata condotta per ponatinib suggerisce che l'età può essere predittiva di variabilità della clearance orale apparente (CL/F) di ponatinib. Il sesso, l'etnia e il peso corporeo non sono risultati predittivi nella spiegazione della variabilità interindividuale della farmacocinetica di ponatinib.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Iclusig è stato valutato in studi di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione, fototossicità e carcinogenicità.

Ponatinib non ha evidenziato proprietà genotossiche quando è stato valutato nei sistemi standard *in vitro* e *in vivo*.

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono descritte di seguito.

Deplezione degli organi linfoidi è stata osservata in studi di tossicità con dosi ripetute nei ratti e nelle scimmie cynomolgus. Gli effetti si sono dimostrati reversibili dopo sospensione del trattamento.

Alterazioni iper-/ipoplastiche dei condrociti nella fisi sono state rilevate in studi di tossicità con dosi ripetute nei ratti.

Nel ratto sono stati riscontrati cambiamenti infiammatori accompagnati da aumenti di neutrofilii, monociti, eosinofili e fibrinogeno nelle ghiandole prepuziali e clitoridee in seguito a somministrazione cronica.

Alterazioni cutanee, sotto forma di croste, ipercheratosi o eritema, sono state osservate all'interno di studi di tossicità nelle scimmie cynomolgus. Gli studi di tossicità nel ratto hanno evidenziato cute secca e squamosa.

In uno studio sui ratti, negli animali trattati con 5 e 10 mg/Kg di ponatinib sono stati osservati edema corneale diffuso con infiltrazione neutrofilica e alterazioni iperplastiche nell'epitelio lenticolare, che suggeriscono una lieve reazione fototossica.

Nelle scimmie cynomolgus, lo studio di tossicità con singole dosi in singoli animali trattati con 5 e 45 mg/kg, e lo studio di 4 settimane sulla tossicità a dosi ripetute con 1, 2,5 e 5 mg/kg hanno

evidenziato soffio al cuore sistolico senza esiti macroscopici o microscopici. Non è nota la rilevanza clinica di questo risultato.

Nelle scimmie cynomolgus, è stata osservata nello studio di 4 settimane sulla tossicità con dosi ripetute atrofia follicolare della tiroide, accompagnata prevalentemente da una riduzione dei livelli di T3 e una tendenza all'aumento dei livelli di TSH.

Da studi di tossicità con dosi ripetute nelle scimmie cynomolgus sono emersi esiti microscopici correlati a ponatinib nelle ovaie (aumentata atresia follicolare) e nei testicoli (minima degenerazione delle cellule germinali) negli animali trattati con 5 mg/kg di ponatinib.

In studi di *safety pharmacology* nei ratti trattati con dosi di 3, 10 e 30 mg/kg, ponatinib ha prodotto aumenti della diuresi e delle escrezioni di elettroliti, e causato un calo dello svuotamento gastrico.

Nel ratto, a dosi tossiche per le madri è stata osservata tossicità embrio-fetale sotto forma di perdita post-impianto, ridotto peso corporeo fetale e alterazioni multiple di tessuti molli e scheletro. Sono inoltre emerse alterazioni multiple a carico dei tessuti molli e dello scheletro con dosi non tossiche per le madri.

In uno studio sulla fertilità condotto nei ratti maschi e femmine, a livelli posologici corrispondenti alle esposizioni cliniche nell'uomo, i parametri di fertilità femminile sono risultati ridotti. Nei ratti femmine sono state segnalate evidenze di perdita di embrioni pre- e post-impianto e pertanto ponatinib potrebbe compromettere la fertilità femminile. Non sono stati osservati effetti sui parametri di fertilità nei ratti maschi. La rilevanza clinica di questi dati per la fertilità umana non è nota.

Nei ratti giovani è stata osservata mortalità correlata agli effetti infiammatori negli animali trattati con 3 mg/kg/die, e riduzioni dell'aumento ponderale sono state osservate con dosi di 0,75, 1,5 e 3 mg/kg/die durante la fase di trattamento pre-svezzamento e la fase iniziale post-svezzamento. Nello studio di tossicità nei ratti giovani, ponatinib non ha negativamente influenzato i parametri importanti dello sviluppo.

In uno studio sulla carcinogenicità della durata di due anni condotto su ratti maschi e femmine, la somministrazione orale di ponatinib alle dosi di 0,05, 0,1 e 0,2 mg/kg/die nei maschi e alle dosi di 0,2 e 0,4 mg/kg/die nelle femmine non ha determinato alcun effetto tumorigenico. La dose di 0,8 mg/kg/die nelle femmine ha determinato un livello di esposizione plasmatica generalmente inferiore o equivalente all'esposizione umana a dosi comprese tra 15 mg/die e 45 mg/die. A tale dose è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di carcinoma squamocellulare del glande clitorideo. La rilevanza clinica di questo dato per la specie umana non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Talco
Macrogol 4000
Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flacone contiene un contenitore sigillato in cui è inserito un setaccio molecolare essiccante. Tenere il contenitore all'interno del flacone.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo di chiusura a vite, contenenti 30 o 90 compresse rivestite con film, con un contenitore di plastica in cui è inserito un setaccio molecolare essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Manipolazione

I pazienti devono essere avvertiti di non ingerire il contenitore con l'essiccante contenuto nel flacone.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate,
Tafarnaubach,
Tredegar, NP22 3AA
Regno Unito

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
Etten-Leur, 4879 AC
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento di un RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Il RMP aggiornato deve essere presentato entro il 24 novembre 2014.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

In ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorda con l'Autorità nazionale competente la forma e il contenuto del programma di formazione, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

Il programma di formazione ha lo scopo di fornire informazioni che possano aiutare nell'identificazione dei pazienti eleggibili per la terapia, far comprendere come utilizzare ponatinib in condizioni di sicurezza, i rischi per i pazienti e le reazioni avverse importanti per le quali si raccomanda il monitoraggio e l'aggiustamento della dose.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in tutti gli Stati membri in cui viene commercializzato l'ICLUSIG sia distribuita la brochure per gli operatori sanitari a tutti i medici che potrebbero prescrivere ICLUSIG.

Elementi chiave contenuti nella brochure per gli operatori sanitari:

- Importanza della valutazione dei rischi prima di iniziare il trattamento con ponatinib.
- Dati disponibili sulla relazione tra dose e rischio di eventi occlusivi vascolari. Fattori di cui tener conto se si considera una riduzione della dose in pazienti LMC-FC che hanno ottenuto una MCyR in assenza di un evento avverso. Raccomandazione di un monitoraggio attento della risposta in caso di riduzione della dose.
- Raccomandazione di considerare l'eventuale interruzione del trattamento con ponatinib qualora dopo 3 mesi (90 giorni) non sia stata ottenuta una risposta ematologica completa.
- Informazioni relative a reazioni avverse importanti per le quali è raccomandato un monitoraggio attento e/o l'aggiustamento della dose, come sottolineato nel RCP: pancreatite, aumento dei livelli di amilasi e lipasi, mielosoppressione, anomalie nei test della funzionalità epatica, emorragia, insufficienza cardiaca/disfunzione ventricolare sinistra, eventi occlusivi vascolari e ipertensione.
- Istruzioni relative alla gestione di eventuali eventi avversi basata sul monitoraggio e l'aggiustamento della dose o la sospensione del trattamento.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro il periodo di tempo stabilito, le misure indicate di seguito:

Descrizione	Data prevista
Al fine di determinare la dose di partenza ottimale per Iclusig e caratterizzare i profili di sicurezza e di efficacia di Iclusig successivi ad eventuali riduzioni della dose dopo l'ottenimento della MCyR in pazienti con LMC-FC, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio sulla variazione della dose.	Giugno 2019

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA ESTERNA ED ETICHETTA PER LA CONFEZIONE DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Iclusig 15 mg compresse rivestite con film
ponatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di ponatinib (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse
60 compresse
180 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Scatola esterna:
Non ingerire il contenitore con l'essiccante contenuto nel flacone.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/839/001	60 compresse rivestite con film
EU/1/13/839/002	180 compresse rivestite con film
EU/1/13/839/005	30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Scatola esterna:
Iclusig 15 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

SCATOLA ESTERNA ED ETICHETTA PER LA CONFEZIONE DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Iclusig 30 mg compresse rivestite con film
ponatinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di ponatinib (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Scatola esterna:

Non ingerire il contenitore con l'essiccante contenuto nel flacone.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/839/006 30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Scatola esterna:
Iclusig 30 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA ESTERNA ED ETICHETTA PER LA CONFEZIONE DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Iclusig 45 mg compresse rivestite con film
ponatinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 45 mg di ponatinib (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse
90 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Scatola esterna:

Non ingerire il contenitore con l'essiccante contenuto nel flacone.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/839/003	30 compresse rivestite con film
EU/1/13/839/004	90 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Scatola esterna:
Iclusig 45 mg

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Iclusig 15 mg compresse rivestite con film
Iclusig 30 mg compresse rivestite con film
Iclusig 45 mg compresse rivestite con film
Ponatinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Iclusig e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Iclusig
3. Come prendere Iclusig
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Iclusig
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Iclusig e a cosa serve

Iclusig è **usato come terapia** negli adulti affetti dai seguenti tipi di **leucemia** che non traggono più beneficio dal trattamento con altri medicinali, o che presentano una particolare differenza genetica nota come mutazione T315I:

- leucemia mieloide cronica (LMC): un tumore del sangue che comporta un numero eccessivo di globuli bianchi anomali nel sangue e nel midollo osseo (dove si formano le cellule del sangue).
- leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph⁺): un tipo di leucemia che comporta un numero eccessivo di globuli bianchi immaturi nel sangue e nel midollo osseo che produce sangue. In questo tipo di leucemia, parte del DNA (materiale genetico) si è riorganizzato fino a creare un cromosoma anomalo, il cromosoma Philadelphia.

Iclusig appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori delle tirosin-chinasi. Nei pazienti affetti da LMC e da LLA Ph⁺, cambiamenti nel DNA generano un segnale con cui l'organismo inizia a produrre globuli bianchi anomali. Iclusig blocca questo segnale, fermando quindi la produzione di tali cellule.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Iclusig

Non prenda Iclusig

- se è **allergico** a ponatinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Iclusig se ha:

- un disturbo al fegato o al pancreas, o una ridotta funzionalità renale.

È possibile che il medico voglia prendere precauzioni supplementari.

- avuto episodi precedenti di abuso di alcool
- avuto un episodio precedente di attacco cardiaco o ictus
- avuto episodi precedenti di coaguli di sangue nei vasi sanguigni
- avuto in precedenza una stenosi dell'arteria renale (un restringimento dei vasi sanguigni in uno o entrambi i reni)
- problemi cardiaci, tra cui insufficienza cardiaca, frequenza cardiaca irregolare e prolungamento del QT
- una pressione sanguigna elevata
- avuto episodi precedenti di sanguinamento
- mai avuto o potrebbe avere in corso un'infezione da epatite B. Questo perché Iclusig potrebbe causare la riattivazione dell'epatite B, che in alcuni casi può essere fatale. I pazienti verranno esaminati attentamente dal medico per i segni di questa infezione prima di iniziare il trattamento.

Il medico eseguirà:

- valutazioni della funzione cardiaca e della condizione di arterie e vene
- un esame emocromocitometrico
Questo sarà ripetuto ogni 2 settimane per i primi 3 mesi dopo l'inizio della terapia. In seguito, i controlli avverranno mensilmente, o secondo le indicazioni del medico.
- controlli della proteina sierica chiamata lipasi
Una proteina del siero chiamata lipasi verrà controllata ogni 2 settimane per i primi 2 mesi, e in seguito periodicamente. Se la lipasi aumenta, potrebbe essere necessario fare una pausa nel trattamento o ridurre la dose.
- esami del fegato
Gli esami della funzionalità del fegato saranno eseguiti periodicamente, come indicato dal medico.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale ai bambini di età inferiore a 18 anni a causa della mancanza di dati.

Altri medicinali e Iclusig

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

I seguenti medicinali possono influire su Iclusig o esserne influenzati:

- **ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo:** medicinali per il trattamento delle infezioni fungine.
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV.
- **claritromicina, telitromicina, troleandomicina:** medicinali per il trattamento delle infezioni batteriche.
- **nefazodone:** un medicinale per il trattamento della depressione.
- **erba di San Giovanni (iperico):** un preparato a base di piante medicinali usato per il trattamento della depressione.
- **carbamazepina:** un medicinale per il trattamento di epilessia, stadi euforici/depressivi e alcuni stati dolorifici.
- **fenobarbital, fenitoina:** medicinali per il trattamento dell'epilessia.
- **rifabutina, rifampicina:** medicinali per il trattamento della tubercolosi o di alcune altre infezioni.
- **digossina:** un medicinale per il trattamento della debolezza cardiaca.
- **dabigatran:** un medicinale per prevenire la formazione di coaguli di sangue.
- **colchicina:** un medicinale per il trattamento degli attacchi di gotta.
- **pravastatina, rosuvastatina:** medicinali per ridurre livelli elevati di colesterolo.

- **metotrexato**: un medicinale per il trattamento di una grave infiammazione articolare (artrite reumatoide), dei tumori e della malattia cutanea chiamata psoriasi.
- **sulfasalazina**: un medicinale per il trattamento di gravi infiammazioni intestinali e articolari di origine reumatica.

Iclusig con cibi e bevande

Evitare prodotti contenenti pompelmo come il succo di frutta al pompelmo.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- **Consigli sulla contraccezione maschile e femminile**
Le donne in età fertile trattate con Iclusig devono evitare la gravidanza. **Gli uomini** trattati con Iclusig devono evitare di concepire figli durante il trattamento. Durante il trattamento deve essere adottato un metodo contraccettivo efficace.
 Usare Iclusig durante la gravidanza **solo se il medico le dice che è assolutamente necessario**, poiché vi sono potenziali rischi per il nascituro.
- **Allattamento**
 Interrompere l'allattamento con latte materno durante la terapia con Iclusig. Non è noto se Iclusig passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Faccia particolare attenzione nel guidare veicoli e utilizzare macchinari, poiché i pazienti che assumono Iclusig possono accusare disturbi della vista, capogiri, sonnolenza e stanchezza.

Iclusig contiene lattosio

Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza allo zucchero del latte (lattosio), lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Iclusig

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La terapia con Iclusig deve essere prescritta da un medico esperto nel trattamento della leucemia.

Iclusig è disponibile come:

- una compressa rivestita con film da 45 mg per la dose raccomandata.
- una compressa rivestita con film da 15 mg e una compressa rivestita con film da 30 mg per gli eventuali aggiustamenti della dose.

La dose iniziale raccomandata è una compressa rivestita con film da 45 mg una volta al giorno.

Il medico può ridurre la dose oppure chiederle di interrompere temporaneamente l'assunzione di Iclusig se:

- il numero dei globuli bianchi chiamati neutrofili si riduce.
- il numero di piastrine si riduce.
- insorge un effetto indesiderato grave, che non interessa il sangue.
 - infiammazione del pancreas.

- aumento dei livelli delle proteine sieriche lipasi o amilasi.
- lei sviluppa problemi al cuore o ai vasi sanguigni.
- lei ha un malattia al fegato

Quando tale effetto si è risolto o è sotto controllo, il trattamento con Iclusig può riprendere alla stessa dose, o a una dose ridotta. Il medico potrebbe valutare la risposta al trattamento a intervalli regolari.

Modalità d'uso

Deglutire le compresse intere, con un bicchiere d'acqua. Le compresse possono essere prese con o senza cibo. Non frantumare né sciogliere le compresse.

Non ingerire il contenitore con l'essiccante contenuto nel flacone.

Durata di assunzione

Accertarsi di prendere Iclusig ogni giorno, fino a quando le è stato prescritto. Si tratta di un trattamento a lungo termine.

Se prende più Iclusig di quanto deve

In questa eventualità, si rivolga immediatamente al medico.

Se dimentica di prendere Iclusig

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva all'orario consueto.

Se interrompe il trattamento con Iclusig

Non smetta di prendere Iclusig senza l'autorizzazione del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

È più probabile che insorgano effetti indesiderati nei pazienti a partire da 65 anni di età.

Consulti immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti gravi effetti indesiderati.

In caso di anomalie nei risultati dei test ematici, contatti immediatamente un medico.

Effetti indesiderati gravi (comuni: interessano da 1 a 10 utilizzatori su 100):

- infezione polmonare
- infiammazione del pancreas. In caso di infiammazione del pancreas, informi immediatamente il medico. I sintomi sono forte dolore allo stomaco e alla schiena.
- febbre, spesso con altri segni di infezione, dovuti ad una riduzione del numero di globuli bianchi
- attacco cardiaco
- variazioni dei livelli ematici:
 - riduzione del numero di globuli rossi (i sintomi includono: debolezza, capogiri, affaticamento)
 - riduzione del numero di piastrine (i sintomi includono: maggiore tendenza a sanguinamento o alla comparsa di lividi)

- riduzione del numero di globuli bianchi denominati neutrofili (i sintomi includono: maggiore tendenza alle infezioni)
- aumento del livello di proteina sierica nota come lipasi
- disturbo del ritmo cardiaco, anomalie della frequenza
- insufficienza cardiaca (i sintomi includono: debolezza, affaticamento, gonfiore delle gambe)
- difficoltà respiratorie
- diarrea
- formazione di un coagulo di sangue in una vena profonda, ostruzione venosa improvvisa, formazione di un coagulo di sangue in un vaso sanguigno del polmone (i sintomi includono: vampate, arrossamento, rossore del volto, difficoltà respiratorie)
- ictus (i sintomi includono: difficoltà nel parlare o nel muoversi, sonnolenza, emicrania, sensazioni anomale)
- problemi alla circolazione sanguigna (i sintomi includono: dolore delle gambe o delle braccia, estremità degli arti fredde)
- maggiore tendenza al sanguinamento o alla comparsa di lividi

Altri possibili effetti indesiderati che possono verificarsi con le seguenti frequenze sono:

Effetti indesiderati molto comuni (interessano più di 1 utilizzatore su 10):

- infezione delle vie respiratorie superiori
- riduzione dell'appetito
- insonnia
- mal di testa, capogiri
- pressione del sangue elevata
- tosse
- diarrea, vomito, stitichezza, nausea
- aumentati livelli ematici di numerosi enzimi del fegato chiamati:
 - alanina aminotransferasi
 - aspartato aminotransferasi
- eruzione cutanea (rash), pelle secca
- dolori alle ossa, alle articolazioni, alla schiena, alle braccia o alle gambe, spasmi muscolari
- affaticamento, accumulo di liquidi a livello delle braccia e/o delle gambe, febbre, dolore

Effetti indesiderati comuni (interessano da 1 a 10 utilizzatori su 100):

- infezione del sangue, infiammazione dei follicoli dei capelli
- riduzione dell'attività della ghiandola tiroide
- ritenzione dei liquidi
- disidratazione
- bassi livelli di calcio, fosfato o potassio nel sangue
- aumento degli zuccheri nel sangue o dei livelli di acido urico nel sangue, livelli elevati di grassi nel sangue (trigliceridi)
- perdita di peso
- mini ictus, infarto cerebrale
- disturbi nervosi nelle braccia e/o gambe (provocano sovente torpore e dolore alle mani e ai piedi)
- letargia, emicrania
- aumentati o ridotti senso del tatto o sensibilità, sensazione anomala quale formicolio, pizzicore e prurito
- vista offuscata, secchezza degli occhi
- edema delle palpebre o intorno agli occhi, causato da eccesso di liquidi
- fastidioso senso di pressione, pienezza, compressione o dolore al centro del torace (angina pectoris)
- palpitazioni
- dolore a una o a entrambe le gambe mentre si cammina o si pratica attività fisica, che scompare dopo qualche minuto di riposo
- vampate, arrossamento

- liquido nel torace (può causare difficoltà respiratorie), sanguinamento dal naso, difficoltà nel produrre suoni vocali, ipertensione polmonare
- aumento dei livelli di enzimi del fegato e del pancreas nel sangue:
 - amilasi
 - fosfatasi alcalina
 - gamma-glutamyltransferasi
- bruciore di stomaco causato da reflusso dei succhi gastrici, infiammazione della bocca, gonfiore addominale o senso di fastidio o indigestione, secchezza della bocca
- aumento del livello di bilirubina nel sangue - la sostanza gialla di degradazione del pigmento del sangue
- dolori ai muscoli, al sistema scheletrico, al collo o al torace
- eruzione cutanea (rash), prurito, desquamazione della pelle, arrossamento, lividi, dolore cutaneo, perdita di capelli
- gonfiore al volto dovuto alla presenza di liquidi in eccesso
- sudorazione notturna, aumento della sudorazione
- dolore al torace non legato al cuore
- incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione
- brividi, sindrome simil-influenzale

Effetti indesiderati non comuni (interessano da 1 a 10 utilizzatori su 1.000):

- disturbi metabolici causati dai prodotti di degradazione delle cellule tumorali morenti
- restringimento delle arterie cerebrali
- ostruzione delle vene dell'occhio, disturbi visivi
- problemi cardiaci, problemi ai vasi sanguigni del muscolo cardiaco, dolore toracico localizzato al lato sinistro, disfunzione del ventricolo sinistro
- restringimento dei vasi sanguigni, circolazione sanguigna inadeguata, aumento improvviso della pressione del sangue
- stenosi dell'arteria renale (restringimento dei vasi sanguigni in uno o entrambi i reni)
- problemi circolatori nella milza
- emorragia dello stomaco (i sintomi includono: dolore allo stomaco, vomito con presenza di sangue)
- danni al fegato, ittero (i sintomi includono: ingiallimento della pelle e degli occhi)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- La ricorrenza (riattivazione) della infezione da epatite B se si è avuta l'epatite B in passato (una infezione del fegato).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Iclusig

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flacone contiene un contenitore di plastica sigillato in cui è inserito un setaccio molecolare essiccante. Tenere il contenitore all'interno del flacone. Non ingerire il contenitore dell'essiccante.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Iclusig

- Il principio attivo è ponatinib.
Ogni compressa rivestita con film da 15 mg contiene 15 mg di ponatinib (come ponatinib cloridrato).
Ogni compressa rivestita con film da 30 mg contiene 30 mg di ponatinib (come ponatinib cloridrato).
Ogni compressa rivestita con film da 45 mg contiene 45 mg di ponatinib (come ponatinib cloridrato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, silice (colloidale anidra), magnesio stearato, talco, macrogol 4000, alcol polivinilico, titanio diossido (E171).

Descrizione dell'aspetto di Iclusig e contenuto della confezione

Iclusig compresse rivestite con film sono compresse bianche, rotonde e arrotondate sui lati superiore e inferiore.

Le compresse rivestite con film da 15 mg di Iclusig hanno un diametro di circa 6 mm e recano impressa la dicitura "A5" su un lato.

Le compresse rivestite con film da 30 mg di Iclusig hanno un diametro di circa 8 mm e recano impressa la dicitura "C7" su un lato.

Le compresse rivestite con film da 45 mg di Iclusig hanno un diametro di circa 9 mm e recano impressa la dicitura "AP4" su un lato.

Iclusig è disponibile in flaconi di plastica, ciascuno contenente un contenitore con un setaccio molecolare essiccante. I flaconi sono confezionati all'interno di una scatola di cartone.

I flaconi di Iclusig da 15 mg contengono 30, 60 o 180 compresse rivestite con film.

I flaconi di Iclusig da 30 mg contengono 30 compresse rivestite con film.

I flaconi di Iclusig da 45 mg contengono 30 o 90 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Str. 378
93055 Regensburg
Germania

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate,
Tafarnaubach,
Tredegar, NP22 3AA
Regno Unito

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
Etten-Leur, 4879 AC
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.