

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Iclusig 15 mg pilloli miksija b'rita
Iclusig 30 mg pilloli miksija b'rita
Iclusig 45 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Iclusig 15 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg ta' ponatinib (bħala hydrochloride).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg lactose monohydrate.

Iclusig 30 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg ta' ponatinib (bħala hydrochloride).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' lactose monohydrate.

Iclusig 45 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 45 mg ta' ponatinib (bħala hydrochloride).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 120 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Iclusig 15 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' lewn bajda, mżaqqa fuq iż-żewġ naħat li ta' madwar 6 mm dijamentru, b' "A5" intaljat fuq naħa minnhom.

Iclusig 30 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' lewn bajda, mżaqqa fuq iż-żewġ naħat li ta' madwar 8 mm dijamentru, b' "C7" intaljat fuq naħa minnhom.

Iclusig 45 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' lewn bajda, mżaqqa fuq iż-żewġ naħat li ta' madwar 9 mm dijamentru, b'"AP4" intaljat fuq naħa minnhom.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Iclusig huwa indikat f'pazjenti adulti b'

- lewkimja mjelojda kronika (CML - *Chronic Myeloid Leukaemia*) fil-fażi kronika, fażi aċċellerata, jew fażi blast li huma reżistenti għal dasatinib jew nilotinib; li huma intolleranti għal dasatinib jew nilotinib, u għal dawk li għalihom kura sussegwenti b'imatinib mhix klinikament xierqa; jew għal dawk li għandhom il-mutazzjoni T315I.

- lewkimja limfoblastika akuta pożittiva għal kromosoma Philadelphia (Ph+ ALL- *Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia*) li huma reżistenti għal dasatinib; li huma intolleranti għal dasatinib u għal dawk li għalihom kura sussegwenti b'imatinib mhix klinikament xierqa; jew għal dawk li għandhom il-mutazzjoni T315I.

Ara sezzjonijiet 4.2 għall-valutazzjoni tal-istat kardjovaskulari qabel il-bidu tat-terapija u 4.4 għal sitwazzjonijiet fejn kura alternattiva tista' tiġi kkunsidrata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fid-dijanżosi u t-trattament ta' pazjenti bil-lewkimja. Appoġġ ematoloġiku bħal trasfużjoni ta' plejtlets u l-fatturi ematopojetici tal-iżvilupp jistgħu jintużaw waqt it-trattament jekk huwa klinikament indikat.

Qabel tibda l-kura b'ponatinib, l-istat kardjovaskulari tal-pazjent għandu jiġi evalwat, inkluż storja medika u eżami fiżiku, u l-fatturi ta' riskju kardjovaskulari għandhom jiġu mmanigjati b'mod attiv. L-istat kardjovaskulari għandu jkompli jiġi mmonitorjat u terapija medika u ta' appoġġ għall-kondizzjonijiet li jikkontribwixxu għal riskju kardjovaskulari għandha tiġi ottimizzata matul il-kura b'ponatinib.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta' 45 mg ta' ponatinib darba kuljum. Għad-doża standard ta' 45 mg darba kuljum, hemm disponibbli pillola miksija b'rita ta' 45 mg. It-trattament għandu jitkompla sakemm il-pazjent ma juri ebda sinjal ta' progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal rispons skont linji gwida klinici standàrd.

It-twaqqif ta' ponatinib għandu jiġi kkunsidrat jekk rispons ematoloġiku komplut ma jkunx seħħ sa 3 xhur (90 jum).

Ir-riskju ta' avvenimenti okklussivi arterjali x'aktarx li huwa relatat mad-doża. It-tnaqqis tad-doża ta' Iclusig għal 15 mg għandu jiġi kkunsidrat għal pazjenti b'CP-CML li jkunu kisbu rispons ċitogenetiku maġġuri b'konsiderazzjoni tal-fatturi li ġejjin fil-valutazzjoni tal-pazjent individwali: riskju kardjovaskulari, effetti sekondarji tat-terapija ta' ponatinib, hin sa rispons, u l-livelli tat-traskrizzjoni ta' BCR-ABL (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Jekk isir tnaqqis fid-doża, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tar-rispons. F'pazjenti b'telf ta' rispons, id-doża ta' Iclusig tista' terġa' tiżdied għad-doża ttollerata preċedentement ta' 30 mg jew 45 mg mill-ħalq darba kuljum.

Immaniġġjar ta' tossiċitajiet

Modifiki fid-doża jew interruzzjoni tad-dożaġġ għandhom jiġu kkunsidrati għall-ġestjoni ta' tossiċitajiet ematoloġici u mhux ematoloġici. F'każ ta' reazzjonijiet avversi severi, il-kura għandha titwaqqaf.

Għal pazjenti li r-reazzjonijiet avversi tagħhom jgħaddu jew jonqsu fis-severità, Iclusig jista' jerġa' jinbeda u tista' tiġi kkunsidrata žieda gradwali fid-doża lura għad-doża ta' kuljum użata qabel ir-reazzjoni avversa, jekk klinikament xieraq.

Għal doża ta' 30 mg jew 15 mg darba kuljum, pilloli miksija b'rita ta' 15 mg u 30 mg huma disponibbli.

Majelosoppressjoni

Modifikazzjonijiet fid-doża għal newtopenija ($ANC^* < 1.0 \times 10^9/L$) u tromboċitopenija (plejtlet $< 50 \times 10^9/L$) li mhumiex relatati ma' lewkimja huma mqassra f'Tabella 1.

Tabella 1 Modifikazzjonijiet tad-Doża għal majelosoppressjoni

ANC* < 1.0 x 10 ⁹ /L jew plejtlets < 50 x 10 ⁹ /L	L-ewwel darba: <ul style="list-style-type: none"> Iclusig għandu jiġi mwaqqaf u jerġa' jiġi mibdi fl-istess doża wara l-irkupru sa ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L u plejtlets ≥ 75 x 10⁹/L
	Okkorrenza mill-ġdid b'45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Iclusig għandu jiġi mwaqqaf u jerġa' jiġi mibdi bi 30 mg wara l-irkupru sakemm ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L u plejtlets ≥ 75 x 10⁹/L
	Okkorrenza mill-ġdid b'30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Iclusig għandu jiġi mwaqqaf u jerġa' jiġi mibdi bi 15 mg wara l-irkupru sakemm ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L u plejtlets ≥ 75 x 10⁹/L
*ANC = absolute neutrophil count – l-għadd assolut ta' newtrofili	

Okklużjoni arterjali u tromboemboliżmu venuż

F'pazjent suspettati li żviluppaw avveniment ta' okklużjoni fl-arterji jew tromboemboliżmu venuż, Iclusig għandu jkun interrott immedjatament. Konsiderazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju għandu jiggwida d-deċiżjoni biex terġa' tinbeda t-terapija ta' Iclusig (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) wara li l-avveniment jgħaddi.

Pressjoni għolja tista' tikkontribwixxi għal riskju ta' avvenimenti okklużivi fl-arterji. Kura b'Iclusig għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-pressjoni għolja ma tkunx ikkontrollata bil-mediċini.

Pankreatite

Modifikazzjonijiet rakkomandati għal reazzjonijiet avversi tal-frixa huma mogħtija fil-qosor f'Tabella 2.

Tabella 2 Modifikazzjonijiet fid-doża għal pankreatite u žieda ta' lipase/amylase

Pankreatite ta' Grad 2 u/jew elevazzjoni mhux sintomatika ta' lipase/amylase	Iclusig għandu jitkompla fl-istess doża
Livell mhux simptomatiku oghla ta' Grad 3 jew 4 ta' lipase/amylase (> 2.0 x IULN*) biss	F'każ li jseħh b'45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Iclusig għandu jiġi mwaqqaf u jerġa' jiġi mibdi bi 30 mg wara l-irkupru għal ≤ Grad 1 (< 1.5 x IULN) F'każ li jseħh bi 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Iclusig għandu jiġi mwaqqaf u jerġa' jiġi mibdi bi 15 mg wara l-irkupru għal ≤ Grad 1 (< 1.5 x IULN) F'każ li jseħh bi 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> It-twaqqif ta' Iclusig għandu jiġi kkunsidrat
Pankreatite ta' Grad 3	F'każ li jseħh b'45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Iclusig għandu jiġi mwaqqaf u jerġa' jiġi mibdi bi 30 mg wara l-irkupru għal < Grad 2 F'każ li jseħh bi 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Iclusig għandu jiġi mwaqqaf u jerġa' jiġi mibdi bi 15 mg wara l-irkupru għal < Grad 2 F'każ li jseħh bi 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> It-twaqqif ta' Iclusig għandu jiġi kkunsidrat
Pankreatite ta' Grad 4	Iclusig għandu jiġi mwaqqaf
*IULN = institution upper limit of normal	

Tossiċità tal-fwied

Jista' jkun meħtieġ li d-doża tiġi interrotta jew titwaqqaf kif deskritt f'Tabella 3.

Tabella 3 Modifiki rakkomandati tad-doża għal tossiċità fil-fwied

<p>Transaminase tal-fwied oġhla $> 3 \times \text{ULN}^*$</p> <p>Grad 2 persistenti (itwal minn 7 ijiem)</p> <p>Grad 3 jew oġhla</p>	<p>F'każ f'45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Iclusig għandu jiġi mwaqqaf u l-funzjoni fil-fwied għandha tiġi mmonitorjata Iclusig għandu jitkompla f'doża ta' 30 mg wara l-irkupru għal \leq Grad 1 ($< 3 \times \text{ULN}$), jew irkupru fi grad ta' qabel it-trattament <p>F'każ ta' 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Iclusig għandu jitwaqqaf u jitkompla b'doża ta' 15 mg wara l-irkupru għal \leq Grad 1, jew irkupru fi grad ta' qabel it-trattament <p>F'każ ta' 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Iclusig għandu jiġi mwaqqaf
<p>Livelli oġhla ta' AST or ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ b'livelli oġhla fl-istess hin ta' bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$ u alkaline phosphatase $< 2 \times \text{ULN}$</p>	<p>Iclusig għandu jiġi mwaqqaf</p>

*ULN = Limitu ta' Fuq tan-Normal (Upper Limit of Normal) għal-laboratorju

Pazjenti anzjani

Mill-449 pazjent fl-istudju kliniku ta' Iclusig, 155 (35%) kellhom ≥ 65 sena. Meta mqabbla ma' pazjenti < 65 sena, il-pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom reazzjonijiet avversi.

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied jistgħu jirċievu d-doża rakkomandata tal-bidu. Kawtela hija rakkomandata meta Iclusig jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-eliminazzjoni mill-kliewi mhix rotta ewlenija għall-eliminazzjoni ta' ponatinib. Iclusig ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Pazjenti bi tneħħija stmata tal-kreatinina ta' ≥ 50 ml/min għandhom ikunu jistgħu jirċievu Iclusig b'mod sigur mingħajr l-ebda aġġustament fid-doża. Hija rakkomandata attenzjoni meta jingħata Iclusig lil pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina stmata ta' < 50 mL/min, jew fl-aħħar stadju tal-mard tal-kliewi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Iclusig f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Iclusig hu għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ. Il-pazjenti m'għandhomx ifarrku jew iħollu l-pilloli. Iclusig jista' jittieħed mal-ikel jew mingħajru.

Il-pazjenti għandhom jiġu avzati biex ma jibilgħux il-kontenitur bid-desikkant li jinsab fil-flixxun.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet avversi importanti

Majelosoppressjoni

Iclusig huwa assoċjat ma' tromboċitopenja, newtrogenja, u anemija severa (Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer Grad 3 jew 4). Il-maġġoranza tal-pazjenti b'anemija jew newtrogenja, bl-għadd tal-plejlits imnaqqas ta' Grad 3 jew 4, żviluppawha

fi żmien l-ewwel tliet xhur ta' trattament. Il-frekwenza ta' dawn il-każijiet huwa akbar f' pazjenti b' CML fil-fażi aċċellerata (AP-CML) jew CML fil-fażi blast (BP-CML)/Ph+ ALL milli fil-fażi kronika ta' CML (CP-CML). L-ghadd komplut tad-demem għandu jittiehed kull 2 ġimagħtejn għall-ewwel 3 xhur u mbagħad kull xahar jew kif indikat klinikament. Il-majelosuppressjoni kienet ġeneralment riversibbli u ġeneralment ġestita billi Iclusig jiġi mwaqqaf temporanjament jew titnaqqas id-doża (ara sezzjoni 4.2).

Okkluzjoni arterjali

Okkluzjoni fl-arterji, inkluż infart mijokardijaku fatali, puplesija, okkluzjonijiet arterjali fir-retina assoċjati f'ċerti każijiet ma' indeboliment viżiv permanenti jew telf tal-vista, stenosi tal-kanali tal-arterji l-kbar tal-moħħ, mard vaskulari periferali sever, stenosi tal-arterja renali (assoċjata ma' pressjoni għolja li taggrava, mhix stabbli jew reżistenti għal trattament), u l-ħtieġa ta' proċeduri ta' rivaskularizzazzjoni urġenti seħħew f' pazjenti kkurati b' Iclusig. Pazjenti bi u mingħajr fatturi ta' riskju kardjovaskulari, inkluż pazjenti b' età ta' 50 sena jew iżgħar, kellhom dawn l-avvenimenti. Avvenimenti avversi ta' okkluzjoni arterjali kienu aktar frekwenti b' żieda fl-età u f' pazjenti bi storja ta' iskemija, pressjoni għolja, dijabete, jew iperlipidemija.

Ir-riskju ta' avvenimenti okklussivi arterjali x'aktarx li huwa relatat mad-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Reazzjonijiet okklussivi avversi fl-arterji inklużi reazzjonijiet serji seħħew fil-prova PACE ta' fażi 2 (ara sezzjoni 4.8). Xi pazjenti kellhom aktar minn tip wieħed ta' avveniment.

Il-hin medjan biex jitfaċċaw l-ewwel każijiet okkluzivi fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali kien ta' 351, 611 u 605 jum rispettivament.

Iclusig m'għandux jintuża f' pazjenti b' passat ta' infart mijokardijaku, vaskularizzazzjoni mill-ġdid preċedenti jew puplesija, sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-kura ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). F' dawn il-pazjenti, għażliet ta' kura alternattiva għandhom jiġu kkunsidrati ukoll qabel ma tinbeda kura b' ponatinib.

Qabel tinbeda l-kura b' ponatinib, l-istat kardjovaskulari tal-pazjent għandu jiġi evalwat, inkluż storja medika u eżami fiżiku, u l-fatturi ta' riskju kardjovaskulari għandhom jiġu mmanigġjati b' mod attiv. L-istat kardjovaskulari għandu jkompli jiġi mmonitorjat u terapija medika u ta' appoġġ għall-kondizzjonijiet li jikkontribwixxu għal riskju kardjovaskulari għandha tiġi ottimizzata matul il-kura b' ponatinib.

Għandu jsir monitoraġġ għall-evidenza ta' okkluzjoni arterjaliu jekk ikun hemm tnaqqis fil-vista jew vista mċajpra, għandu jitwettaq eżami oftalmiku (li jinkludi fundoskopija). Iclusig għandu jitwaqqaf immedjatament f' każ ta' okkluzjoni arterjali. Konsiderazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju għandu jiggwida d-deċiżjoni biex terġa' tinbeda t-terapija ta' Iclusig (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Tromboemboliżmu venuż

Reazzjonijiet tromboemboliċi venuzi avversi inklużi reazzjonijiet serji ġew osservati fil-prova PACE ta' fażi 2 (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jkun hemm monitoraġġ għal evidenza ta' tromboemboliżmu. Iclusig għandu jitwaqqaf immedjatament f' każ ta' tromboemboliżmu. Konsiderazzjoni dwar il-benefiċċju u r-riskju għandha tiggwida deċiżjoni biex it-terapija ta' Iclusig terġa' tinbeda (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Okkluzjonijiet venuzi retinali assoċjati f' xi każijiet ma' indeboliment viżwali permanenti jew telf tal-vista ġew osservati f' pazjenti trattati b' Iclusig. Għandu jsir eżami oftalmiku (li jinkludi fundoskopija) jekk jiġi osservat li l-vista qed tonqos jew ikun hemm vista mċajpra.

Pressjoni għolja

Pressjoni għolja tista' tikkontribwixxi għal riskju ta' avvenimenti trombotiċi fl-arterji, li jinkludu stenosi tal-arterja renali. Matul kura b' Iclusig, il-pressjoni għandha tiġi mmonitorjata u mmanigġjata

f'kull vista klinika u pressjoni għolja għandha tiġi kkurata għan-normal. Kura b'Iclusig għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-pressjoni għolja ma tkunx ikkontrollata bil-medicini (ara sezzjoni 4.2).

F'każ ta' pressjoni għolja li taggrava b'mod sinjifikanti, mhix stabbli jew rezistenti għal trattament, it-trattament għandu jiġi mwaqqaf u l-evalwazzjoni tal-istenosi tal-arterja renali għandha tiġi kkunsidrata.

Pressjoni għolja li dehret mal-kura (li jinkludi kriżi ipertensiva) seħhet f'pazjenti kkurati b'Iclusig. Il-pazjenti jista' jkollhom bżonn intervent kliniku urġenti għall-pressjoni għolja assoċjata ma' konfużjoni, uġiġh ta' ras, uġiġh fis-sider, jew qtugħ ta' nifs.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jipprovwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata Iclusig, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bhall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva

Insuffiċjenza tal-qalb fatali u serja jew disfunzjoni tal-ventriklju tax-xellug seħhew f'pazjenti kkurati b'Iclusig, inklużi avvenimenti marbuta ma' avvenimenti okklussivi vaskulari preċedenti. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati għal sinjali jew sintomi konsistenti ma' insuffiċjenza tal-qalb u għandhom jiġu kkurati kif indikat klinikament, inkluż interruzzjoni ta' Iclusig. Il-waqfien ta' ponatinib f'pazjenti li jżviluppaw insuffiċjenza tal-qalb serja għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Il-pankreatite u lipase fis-serum

Iclusig huwa assoċjat ma' pankreatite. Il-frekwenza ta' pankreatite hi oġhla fl-ewwel xahrejn ta' użu. Iċċekkja l-lipase fis-serum kull ġimagħtejn għall-ewwel xahrejn u mbagħad perjodikament wara dan. Il-waqfien tad-doża jew tnaqqis jista' jkun meħtieġ. Jekk livelli oġhla ta' lipase jkunu akkumpanjati minn sintomi addominali, Iclusig għandu jitwaqqaf u l-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal evidenza ta' pankreatite (ara sezzjoni 4.2). Kawtela hija rakkomandata f'pazjenti bi storja ta' pankreatite jew abbuż mill-alkoħol. Pazjenti b'ipertrigliceridemija severa jew severa hafna għandhom jiġu mmaniġġjati kif meħtieġ biex jitnaqqas ir-riskju ta' pankreatite.

Tossiċità tal-fwied

Iclusig jista' jirriżulta f'livelli oġhla ta' ALT, AST, bilirubin u, alkaline phosphatase. Il-maġġoranza tal-pazjenti li kellhom każ ta' epatotossiċità kellhom l-ewwel każ tagħhom fl-ewwel sena ta' trattament. Kienet osservata insuffiċjenza tal-fwied (li tinkludi mewt). Testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru qabel il-bidu tal-kura u għandhom jiġu monitorjati perjodikament, kif indikat klinikament.

Emorraġija

Emorraġija severa, inkluż mwiet, seħhew f'pazjenti kkurati b'Iclusig. L-inċidenza ta' każijiet severi ta' fsada kienet oġhla f'pazjenti b'AP-CML, BP-CML u Ph+ ALL. Emorraġija gastrointestinali u ematoma sottodurali kienu l-aktar avvenimenti ta' fsada ta' grad 3/4 irrappurtati b'mod komuni. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti emorraġiċi, iżda mhux kollha, seħhew f'pazjenti bi tromboċitopenija ta' grad 3/4. Iclusig għandu jiġi mwaqqaf u l-pazjenti għandhom jiġu evalwati minhabba emorraġija serja jew severa.

Riattivazzjoni tal-epatite B

Seħhet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniċi ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċevew inibituri tat-tirożina kinażi BCR-ABL. Xi każijiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fulminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tinbeda l-kura bi Iclusig.

L-esperti fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura f'pazjenti b'seroloġija pożittiva tal-epatite B (inklużi dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pożittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portaturi tal-HBV li jeħtieġu l-kura b'Iclusig

għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u għal sintomi tal-infezzjoni attiva tal-HBV waqt il-kura u għal diversi xhur wara li tintemm il-kura (ara sezzjoni 4.8).

Sindrome ta' Enċefalopatija Posterjuri Riversibbli

Każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Sindrome ta' Enċefalopatija Posterjuri Riversibbli (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'Iclusig. PRES huwa disturb newroloġiku li jista' jippreżenta ruħu permezz ta' sinjali u sintomi bħal aċċessjoni, uġiġħ ta' ras, viġilanza mnaqqsa, tibdil fil-funzjoni mentali, telf ta' vista, u disturbi newroloġiċi u viżwali oħra.

Jekk ikun iddijanjustikat, waqqaf it-trattament b'Iclusig u erġa' ibda t-trattament biss ladarba l-avveniment jgħaddi u jekk il-benefiċċju li t-trattament jitkompli jkun akbar mir-riskju ta' PRES.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Għandu jkun hemm attenzjoni meta Iclusig jintuża flimkien ma' impedituri moderati u qawwija ta' CYP3A u indutturi moderati u qawwija ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ta' ponatinib flimkien ma' sustanzi kontra t-tagħqid tad-demmm għandu jsir b'kawtela f'pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju ta' avvenimenti ta' fsada (ara "Majelosoppressjoni" u "Emorragija"). Ma sarux studji formali ta' ponatinib ma' prodotti mediċinali kontra t-tagħqid tad-demmm.

Titwil tal-QT

Il-potenzjal ta' titwil tal-intervall QT ta' Iclusig kien analizzat f'39 pazjent bil-lewkimja u l-ebda titwil klinikament sinifikanti ma ġie osservat (ara sezzjoni 5.1). Madankollu, studju komprensiv tal-QT ma twettaqx; għalhekk effett klinikament sinifikanti fuq QT ma jistax jiġi eskluż.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied jistgħu jirċievu d-doża rakkomandata tal-bidu. Kawtela hija rakkomandata meta Iclusig jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Kawtela hija rakkomandata meta jingħata Iclusig lil pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina stmata $f < 50$ mL/min jew fl-aħħar stadju ta' mard tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Lactose

Dan il-prodott mediċinali fih lactose monohydrate. pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Sustanzi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjoni ta' ponatinib fis-serum

Impedituri CYP3A

Ponatinib huwa metabolizzat minn CYP3A4.

L-għoti fl-istess waqt ta' doża orali waħda ta' 15 mg ta' Iclusig fil-preżenza ta' ketoconazole (400 mg kuljum), impeditur qawwi ta' CYP3A, irriżulta f'żidiet modesti fl-espożizzjoni sistemika ta' ponatinib, b' $AUC_{0-\infty}$ u C_{max} ma' ponatinib li kienu 78% u 47% oġhla, rispettivament, minn dawk osservati ta' meta ponatinib ġie mogħti waħdu.

Għandha tingħata attenzjoni u għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-bidu ta' Iclusig għal 30 mg bl-użu fl-istess waqt ta' impedituri qawwija ta' CYP3A bħal clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole, u meraq tal-grejpfrut.

Sustanzi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' ponatinib fis-serum

Indutturi ta' CYP3A

Għoti fl-istess waqt ta' doża waħda ta' 45 mg ta' Iclusig fil-preżenza ta' rifampin (600 mg kuljum), induttur qawwi ta' CYP3A, lil 19-il voluntier f'saħħithom, naqqas l-AUC_{0-∞} u C_{max} ta' ponatinib b'62% u 42%, rispettivament, meta mqabbel mal-għoti ta' ponatinib waħdu.

Għoti fl-istess waqt ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 bħal carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, u St. John's Wort flimkien ma' ponatinib għandu jiġi evitat, u għandhom jiġu mfittxija alternattivi għall-induttur ta' CYP3A4, sakemm il-benefiċċju ma jkunx akbar mir-riskju possibbli ta' nuqqas ta' esponiment għal ponatinib.

Sustanzi li għandhom il-konċentrazzjoniet tas-serum tagħhom mibdul b'ponatinib

Sottostrati trasportaturi

In vitro, ponatinib huwa impeditur ta' P-gp u BCRP. Għalhekk, ponatinib jista' jkollu l-potenzjal li jzid l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati koamministrati ta' P-gp (eż. digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin) jew BCRP (eż. methotrexate, rosuvastatin, sulfasalazine), u jista' jzid l-effett terapewtiku tagħhom u r-reazzjonijiet avversi. Sorveljanza klinika mill-qrib hi rakkomandata meta ponatinib jingħata ma' dawn il-prodotti mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa ta' età li jistgħu joħorġu tqal li qed jiġu kkurati b'Iclusig għandhom jiġu avzati biex ma joħorġu tqal u irġiel li jkunu qed jiġu kkurati b'Iclusig għandhom jingħataw parir biex ma jippruvawx isiru missirijiet waqt il-kura. Għandu jintuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt il-kura. Mhux magħruf jekk ponatinib għandux effett fuq l-effikaċja ta' kontraċettivi sistemici ormonali. Għandu jintuża metodu alternattiv jew addizzjonali ta' kontraċezzjoni.

Tqala

Mhemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' Iclusig f'nisa tqal. Studji fl-animali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bniedem mhux magħruf. Iclusig għandu jintuża waqt it-tqala biss meta jkun tassew meħtieġ. Jekk jintuża waqt it-tqala, il-pazjent għandu jkun infurmat dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Iclusig jiġix eliminat fil-ħalib tal-bniedem. Id-dejta farmakodinamika u tossikoloġika disponibbli ma tistax teskludi l-eliminazzjoni potenzjali fil-ħalib uman. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt il-kura b'Iclusig.

Fertilità

L-ebda dejta tal-bniedem fuq l-effett ta' ponatinib fuq il-fertilita' mhi disponibbli. Fil-firien, it-trattament b'ponatinib wera effetti fuq il-fertilita' tal-mara u l-fertilita' tar-raġel ma ġietx affettwata (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn ir-riżultati fuq il-fertilita' tal-bniedem mhix magħrufa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Iclusig għandu effett zġhir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi bħal letarġija, sturdament, u vista mċajpra ġew assoċjati ma' Iclusig. Għalhekk, il-kawtela għandha tiġi rakkomandata meta ssuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fil-prova PACE ta' fażi 2 (ara sezzjoni 5.1), l-aktar reazzjonijiet avversi komuni serji ta' > 2% (frekwenzi li dehru mal-kura) kienu pnemonja (7.3%), pankreatite (5.8%), uġiġ addominali (4.7%), fibrillazzjoni tal-atrju (4.5%), deni (4.5%), infart mijokardijaku (4.0%), mard okklużiv arterjaliperiferiku (3.8%), anemija, (3.8%), angina pektoris (3.3%), tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (3.1%), newtopenija bid-deni (2.9%), pressjoni għolja (2.9%), mard tal-arterja koronarja (2.7%), insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (2.4%), inċident ċerebrovaskulari (2.4%), sepsis (2.4%), ċellulite (2.2%), hsara akuta fil-kliwi (2.0%), infezzjoni fis-sistema urinarja (2.0%) u zieda fil-lipase (2.0%).

Reazzjonijiet avversi okklussivi vaskulari serji fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali (frekwenzi li harġu mal-kura) sehhew f' 10%, 7%, u 9% tal-pazjenti kkurati b'Iclusig, rispettivament. Reazzjonijiet okklussivi serji fil-vini (frekwenzi li harġu mal-kura) sehhew f' 5% tal-pazjenti.

Reazzjonijiet avversi okklussivi vaskulari fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali (frekwenzi li harġu mal-kura) sehhew f' 13%, 9%, u 11% tal-pazjenti kkurati b'Iclusig, rispettivament. B'mod globali reazzjonijiet avversi okklussivi fl-arterji sehhew f' 25% tal-pazjenti kkurati b'Iclusig fil-prova PACE ta' fażi 2 b'segwitu minimu ta' 64 xahar, b'reazzjonijiet avversi serji jsehhu f' 20% tal-pazjenti. Xi pazjenti kellhom aktar minn tip wiehed ta' avveniment.

Reazzjonijiet tromboemboliċi venuzi (frekwenzi li tfaċċaw bit-trattament) ġew osservati f' 6% ta' pazjenti. L-inċidenza ta' każijiet tromboemboliċi kien oghla f' pazjenti b'Ph+ ALL jew BP-CML milli dawk b'AP-CML jew CP-CML. L-ebda każ ta' okklużjoni venuza fil-vini ma kien fatali.

Wara segwitu minimu ta' 64 xahar, ir-rati ta' reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif kienu 20% f'CP-CML, 11% f'AP-CML u 15% f'BP-CML u 9% f'Ph+ ALL.

Fil-prova OPTIC ta' fażi 2 (ara sezzjoni 5.1) b'tul medjan ta' segwitu ta' 31.1 xhur, b'mod globali reazzjonijiet avversi okklussivi arterjali sehhew f' 10% tal-pazjenti ttrattati b'Iclusig (il-koorti ta' 45 mg) u reazzjonijiet avversi serji sehhew f' 4.3% tal-pazjenti (il-koorti ta' 45 mg). Reazzjonijiet avversi okklussivi vaskulari fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali (frekwenzi li harġu mal-kura) sehhew f' 4.3%, 2.1%, u 3.2% tal-pazjenti ttrattati b'Iclusig (il-koorti ta' 45 mg), rispettivament. Mill-94 pazjent fil-koorti ta' 45 mg, pazjent wiehed esperjenza reazzjoni tromboembolika venuza.

Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq 449 pazjent b'CML u Ph+ALL esposti għal ponatinib fil-prova PACE ta' fażi 2. Ara sezzjon 5.1 għal informazzjoni dwar il-karatteristiċi ewlenin tal-partecipanti fil-prova. Reazzjonijiet avversi rrapportati fil-pazjenti kollha b'CML u Ph+ ALL huma elenkati skont il-klassi tal-organi tas-sistema u l-frekwenza fit-Tabella 4. Il-kategoriji ta' frekwenza huma komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mill-informazzjoni disponibbli). Fi hdan kull raggruppament ta' frekwenzi, effetti mhux mixtieqa huma pprezentati f'ordni ta' serjetà dejjem tonqos.

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti b'CML u Ph+ ALL - frekwenza rrapportati skont l-inċidenza tal-avvenimenti li harġu mal-kura

Klassi tal-Organ tas-Sistema	Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq
	Komuni	pulmonite, sepsi, follikulite, ċellulite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	anemija, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili
	Komuni	pancitolopenija, newtopenija bid-deni, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem, għadd ta' limfoċiti mnaqqsa.

Klassi tal-Organis-Sistema	Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Komuni	ipotirojdiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	tnaqqis fl-aptit
	Komuni	deidratazzjoni, zamma ta' fluwidu, ipokalcemija, iperglicemija, iperuricemija, ipofosfatemija, ipertrigliceridemija, ipokalimja, tnaqqis fil-piż, iponatremija
	Mhux komuni	Sindrome tal-lisi tat-tumur
Disturbi psikjatriċi	Komuni hafna	nuqqas ta' rqaq
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	uġiġh ta' ras, sturdament
	Komuni	incident ċerebrovaskulari, infart ċerebrali, newropatija periferali, letarġija, emigranja, iperestesija, ipoestesija, parestesija, attakk iskemiku temporanju
	Mhux komuni	stenosi tal-arterja tal-mohh, emorragija ċerebrali, emorragija intrakranjali, sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli *
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni	vista mċajpra, ġhajnejn xotti, edima madwar l-ġhajn, edima fil-kappell tal-ġhajn, kongunktività, indeboliment fil-vista
	Mhux komuni	trombozi fil-vina tar-retina, okkluzjoni tal-vina tar-retina, okkluzjoni tal-arterja tar-retina
Disturbi fil-qalb	Komuni	insuffiċjenza kardijaka, infart mijokardijaku, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, marda tal-arterja koronarja, angina pectoris, effużjoni perikardjali, fibrillazzjoni atrijali, tnaqqis fil-porzjon imbuttat il-barra, sindrome koronarju akut, tpetpit atrijali
	Mhux komuni	iskemija mijokardijaka, skumdità fil-qalb, kardjomijopatija iskemika, spażmi fl-arterji koronarji, disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug,
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	pressjoni għolja
	Komuni	mard okklussiv tal-arterji periferali, iskemija periferali, stenosi tal-arterji periferali, klawdikazzjoni intermittenti, trombozi fil-vini l-fondi, fwawar shan, fwawar
	Mhux komuni	ċirkolazzjoni periferali hażina, infart tal-milsa, embolu fil-vini, trombozi fil-vini, kriżi ipertensiva, stenosi tal-arterja renali
	Mhux magħrufa	anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna	qtuġh ta' nifs, sogħla
	Komuni	emboliżmu fil-pulmun, effużjoni plewrali, epistassi, disfonija, pressjoni pulmonari għolja
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	uġiġh addominali, dijarea, rimettar, stitikezza, dardir, zieda fil-lipase
	Komuni	pankreatite, zieda fl-amylase fid-demmi, mard ta' rifluss gastroesofagali, stomatite, dispepsja, nefha addominali, skonfort addominali, halq xott, emorragija gastrika

Klassi tal-Organis-Sistema	Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna	żieda ta' alanine aminotransferase, żieda ta' aspartate aminotransferase
	Komuni	żieda tal-bilirubin fid-demm, żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm, żieda ta' gamma-glutamyltransferase
	Mhux komuni	tossicità fil-fwied, insuffiċjenza tal-fwied, suffejra
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna	raxx, ġilda xotta, ħakk
	Komuni	raxx bilħakk, raxx bil-qxur, eritema, alopeċja, tqaxxir tal-ġilda, għaraq bil-lejl, iperidrozi, tbenġil, ekkimozi, uġiġħ tal-ġilda, dermatite bil-qxur, iperkeratosi, iperpigmentazzjoni tal-ġilda
	Rari	pannikulite (inkluż eritema nodosum)
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	uġiġħ fl-għadam, artralġja, mijalġja, uġiġħ fl-estremitàjiet, uġiġħ fid-dahar, spażmi fil-muskoli
	Komuni	uġiġħ muskolu-skelettriku, uġiġħ fl-għonq, uġiġħ muskuloskelettriku fis-sider
Disturbi fis-sistema riproduttiva u tas-sider	Komuni	impotenza
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:	Komuni hafna	għeja, astenja, edima periferali, deni, uġiġħ sirdat ta' bard, mard qisu influwenza, uġiġħ fis-sider mhux kardijaku, għoqda palpabbli, edima fil-wieċ
	Komuni	

* Rapporti spontanji minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Okklużjoni vaskulari (ara sezzjoni 4.2 u 4.4)

Okklużjoni vaskulari serja seħħet f'pazjenti kkurati b'Iclusig, inkluż avvenimenti kardjovaskulari, ċerebrovaskulari u avvenimenti vaskulari periferali, u avvenimenti trombotiċi fil-vini. Pazjenti bi u mingħajr fatturi ta' riskju kardjovaskulari, inkluż pazjenti b'età ta' 50 sena jew iżgħar, kellhom dawn l-avvenimenti. Avvenimenti avversi ta' okklużjoni arterjali kienu aktar frekwenti b'żieda fl-età u f'pazjenti bi storja ta' iskemija, pressjoni għolja, dijabete, jew iperlipidemija.

Fil-prova PACE ta' fażi 2 (ara sezzjoni 5.1) b'segwitu minimu ta' 64 xahar, reazzjonijiet avversi okklussivi vaskulari fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali (frekwenzi li ħarġu mat-trattament) seħħew fi 13%, 9%, u 11% tal-pazjenti ttrattati b'Iclusig, rispettivament. B'mod globali reazzjonijiet avversi okklussivi fl-arterji seħħew f'25% tal-pazjenti ttrattati b'Iclusig fil-prova PACE ta' fażi 2, b'reazzjonijiet avversi serji jseħħu f'20% tal-pazjenti. Xi pazjenti kellhom aktar minn tip wieħed ta' avveniment. Il-hin medjan biex jitfaċċaw l-ewwel avvenimenti okklużivi vaskulari fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali kien ta' 351, 611 u 605 ijiem rispettivament, fil-prova PACE. Reazzjonijiet tromboemboliċi venażi (frekwenzi li ħarġu mat-trattament) seħħew f'6% tal-pazjenti.

Fil-prova OPTIC ta' fażi 2 (ara sezzjoni 5.1) b'segwitu medjan ta' 31.1 xhur, reazzjonijiet avversi okklussivi vaskulari fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali (frekwenzi li ħarġu mat-trattament) seħħew f'4.3%, 2.1%, u 3.2% tal-pazjenti ttrattati b'Iclusig (il-koorti ta' 45 mg), rispettivament. B'mod globali reazzjonijiet avversi okklussivi fl-arterji seħħew f'10% tal-pazjenti ttrattati b'Iclusig (il-koorti ta' 45 mg), b'reazzjonijiet avversi serji jseħħu f'4.3% tal-pazjenti (il-koorti ta' 45 mg). Il-hin medjan biex jitfaċċaw l-ewwel avveniment okklużivi vaskulari fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali kien ta' 295, 379 u 23 jum rispettivament, fil-prova OPTIC. Mill-94 pazjent f'OPTIC (il-koorti ta' 45 mg), pazjent wieħed esperjenza reazzjoni tromboembolika venaża.

Majelosoppressjoni

Il-majelosoppressjoni kienet rapportata b' mod komuni fil-popolazzjonijiet kollha ta' pazjenti. Il-frekwenza ta' tromboċitopenja, newtrogenja, u anemija ta' Grad 3 jew 4 kienet oghla f' pazjenti b' AP-CML u BP-CML/Ph+ ALL milli f' pazjenti b' CP-CML (ara Tabella 5). Il-majelosoppressjoni kienet rapportata f' pazjenti b' valuri normali tar-rizultati tal-laboratorju fil-linja bażi Myelosuppression kif ukoll f' pazjenti b' abnormalitajiet tal-laboratorju li kienu jeżistu minn qabel.

It-twaqqif minhabba l-majelosoppressjoni ma kienx frekwenti (tromboċitopenja 4%, newtrogenja and anemija < 1% kull wiehed).

Riattivazzjoni tal-epatite B

Riattivazzjoni tal-epatite B ġiet irraportata f' assoċjazzjoni ma' BCR-ABL TKIs. Xi każijiet irriżultaw f' kollass akut tal-fwied jew f'epatite fuliminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali. (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet Avversi Severi tal-Ġilda (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions)

Reazzjonijiet severi tal-ġilda (bħas-Sindrome ta' Stevens-Johnson) ġew irrapportati ma' xi Inibituri BCR-ABL Tyrosine Kinase. Pazjenti għandhom jiġu mwissija biex jirrapportaw immedjatment reazzjonijiet issuspettati tal-ġilda, speċjalment jekk ikun assoċjati ma' nfafet, tqaxxir, involviment mukożali jew sintomi sistematiċi.

Tabella 5 Inċidenza ta' abnormalitajiet tal-laboratorju klinikament rilevanti ta' Grad 3/4* f' $\geq 2\%$ ta' pazjenti f' kull grupp ta' mard mill-prova ta' Fażi 2 (N = 449). follow-up minimu ta' 64 xahar għall-pazjenti kontinwi kollha

Test tal-laboratorju	Pazjenti kollha (N = 449) (%)	CP-CML (N = 270) (%)	AP-CML (N = 85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N = 94) (%)
Ematoloġija				
Tromboċitopenja (tnaqqis ta' plejtlets)	40	35	49	46
Newtrogenja (tnaqqis fl-ANC)	34	23	52	52
Leukopenia (WBC imnaqqsa)	25	12	37	53
Anemija (Hgb imnaqqas)	20	8	31	46
Limfopenija	17	10	25	28
Bijokimika				
Żieda fil-lipase	14	14	13	14
Fosfru mnaqqas	10	10	13	9
Żieda fil-glukosju	7	8	13	1
ALT oghla	6	4	8	7
Sodium imnaqqas	5	6	6	2
AST oghla	4	3	5	3
Żieda fl-amylase	4	4	4	3
Potassium imnaqqas	2	< 1	6	2
Potassium oghla	2	2	1	3
Alkaline phosphatase oghla	2	2	4	2
Bilirubin	1	< 1	2	1
Kalċju imnaqqas	1	< 1	2	1

ALT = alanine aminotransferase, ANC = għadd assolut ta' newtrofili (absolute neutrophil count), AST = aspartate aminotransferase, Hgb = emaglobina (hemoglobin), WBC = għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm (white blood cell count).
*Rapportagg skont in-Cancer Institute Common Terminology Criteria għal Każijiet Avversi verżjoni 4.0.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoragg kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Rapporti iżolati ta' doża eċċessiva mhux intenzjonata b' Iclusig kienu rapportati fil-provi kliniċi. Doži wahdenin ta' 165 mg u doża stmata ta' 540 mg f' żewġ pazjenti ma rriżultatx f' reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti. Doži multipli ta' 90 mg kuljum għal 12-il jum f' pazjent irriżulta f' pnemonja, rispons infjammatorju sistemiku, fibrilazzjoni atrijali u effużjoni perikardjali asintomatika moderata. It-trattament kien interrot, il-każijiet riżolti, u Iclusig reġa beda jingħata b' doża ta' 45 mg, darba kuljum. Fil-każ ta' doża eċċessiva b' Iclusig, il-pazjent għandu jiġi osservat u kura adattata ta' appoġġ mogħtija.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, impedituri tal-proteina kinase, Kodiċi ATC: L01EA05

Ponatinib huwa impeditur qawwi għal pan BCR-ABL b' elementi strutturali, li jinkludu bond tripliku ta' karbonju-karbonju, li jippermetti affinità għolja għal BCR-ABL nattivi u għamliet mutanti tal-kinase ABL. Ponatinib jimpedixxi l-attività ta' tyrosine kinase ta' ABL u l-mutanti T315I ABL b' valuri ta' IC_{50} ta' 0.4 u 2.0 nM, rispettivament. F' assaġġi ċellulari, ponatinib kien kapaċi jegħleb reżistenzi permezz ta' mutazzjonijiet ta' dominju ta' kinase ta' BCR-ABL għal imatinib, dasatinib, u nilotinib. Fi studji ta' mutagenisi ta' qabel l-użu kliniku, 40 nM kien stabbilit bħala l-koncentrazzjoni ta' biżżejjed biex timpedixxi l-vijabilità ta' ċelluli li jesprimu l-mutanti BCR-ABL testjat kollha b' > 50% (li jinkludi T315I) u jrażżan il-ħruġ ta' klonnes mutanti. F' assaġġ ta' mutagenisi aċċellerat, ma ġiet oservat l-ebda mutazzjoni f' BCR-ABL li tista' tinkorferixxi reżistenza għal 40 nM ponatinib.

Ponatinib qanqal biex it-tumur jinxtorob u tawwal is-sopravivenza fil-ġrieden li jgħorru tumuri li jesprimu l-mutant nattiv jew dak T315I, BCR-ABL.

F' doži ta' 30 mg jew aktar l-istat fiss tal-plażma fil-koncentrazzjoni l-aktar baxxi kien ġeneralment jaqbeż il-21 ng/mL (40 nM). F' doži ta' 15 mg jew aktar, 32 minn 34 pazjent (94%) wera tnaqqis ta' $\geq 50\%$ ta' fosforilazzjoni bħal ta' CRK (CRK-like, CRKL), markatur bijoloġiku ta' impediment ta' BCR-ABL, fiċ-ċelluli mononukleari ta' demm periferali.

Ponatinib jimpedixxi l-attività ta' kinases rilevanti oħra b' valuri ta' IC_{50} taħt 20 nM u wera attività ċellulari kontra RET, FLT3, u KIT u l-membri tal-familji ta' kinases ta' FGFR, PDGFR, u VEGFR.

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-prova PACE

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-Iclusig fil-pazjenti b' CML u Ph+ ALL li kienu reżistenti jew intolleranti minn qabel għal terapija bl-impeditur ta' tyrosine kinase (TKI -thyrosine kinase inhibitor) kienu evalwati fi prova single-arm, bit-tikketta tidher, internazzjonali u multiċentriku. Il-pazjenti kollha ngħataw 45 mg ta' Iclusig darba kuljum bil-possibbiltà li doži jistgħu jitnaqqsu jew doži jiġu interrotti segwiti minn tkompliġa tad-doża u zieda mill-ġdid. Il-pazjenti kienu assenjati għal wiehed mis-sitt gruppi ta' koorti bbażati fuq il-fażi tal-marda (CP-CML; AP-CML, jew BP-CML/Ph+ ALL), reżistenza jew intolleranza (R/I) għal dasatinib jew nilotinib, u l-preżenza tal-mutazzjoni T315I.

Reżistenza fi CP-CML kienet definita bħala nuqqas li jinkiseb jew rispons ematoloġiku komplut (sa 3 xhur), rispons ċitogenetiku minuri (sa 6 xhur), jew rispons ċitogenetiku maġġuri (sa 12-il xahar) waqt it-teħid ta' dasatinib jew nilotinib. Pazjenti b' CP-CML li esperjenzaw telf ta' rispons jew żvilupp ta' mutazzjoni ta' dominju ta' kinase fin-nuqqas ta' rispons ċitogenetiku komplut jew progressjoni

għal AP-CML jew BP-CML fi kwalunkwe hin fuq dasatinib jew nilotinib kienu wkoll ikkunsidrati reżistenti. Reżistenza f' AP-CML u BP -CML/Ph+ ALL kien definit bħala nuqqas li jinkiseb jew rispons ematoloġiku maġġuri (AP-CML sa 3 xhur, BP-CML/Ph+ ALL sa xahar), telf ta' rispons ematoloġiku maġġuri (fi kwalunkwe hin), jew l-iżvilupp ta' mutazzjoni ta' dominju ta' kinase fin-nuqqas ta' rispons ematoloġiku maġġuri waqt it-tehid ta' dasatinib jew nilotinib.

Intolleranza kien definit bħala l-waqfien ta' dasatinib jew nilotinib minhabba tossiċitajiet minkejja l-aqwa ġestjoni fin-nuqqas ta' rispons ċitogenetiku komplut għall-pazjenti b'CP CML jew rispons ematoloġiku maġġuri għal pazjenti b'AP CML, BP CML, jew Ph+ ALL.

Il-punt tat-tmiem ta' effikaċja primarja fis-CP-CML kien rispons ċitogenetiku maġġuri (MCyR - major cytogenic response), li kien jinkludi rispons ċitogenetiku komplut jew parzjali (CCyR u PCyR) wara 12-il xahar. Il-punt tat-tmiem ta' effikaċja sekondarju fis-CP-CML kien rispons ċitogenetiku komplut (CHR) u rispons molekulari maġġuri (MMR).

Il-punt tat-tmiem ta' effikaċja primarju f' l-AP-CML u BP-CML/Ph+ ALL kien rispons ematoloġiku maġġuri (MaHR-major maematological response), definit bħala jew rispons ematoloġiku komplut (CHR) jew l-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL-no evidence of leukaemia). Il-punti tat-tmiem ta' effikaċja sekondarji f' AP-CML u BP-CML/Ph+ ALL kienu MCyR u MMR.

Għall-pazjenti kollha, punti tat-tmiem sekondarji ta' effikaċja addizzjonali kienu jinkludu: MCyR ikkonfermat, hin għar-rispons, tul tar-rispons, is-sopravivenza mingħajr progressjoni, u s-sopravivenza globali. Minbarra hekk, saru analiżi post-hoc li analizzaw ir-relazzjoni ta' riżultati ta' rispons ċitogenetiku (MCyR) u molekulari (MMR) fuq perijodu ta' żmien qasir mqabbla ma' riżultati fuq terminu ta' żmien itwal għal PFS u OS, żamma ta' rispons (MCyR u MMR) wara tnaqqis fid-doża, u PFS u OS bl-istat tal Kaž Okkluziv Arterjali.

Il-prova arwolot 449 pazjent li minnhom 444 kienu eligibbli għall-analiżi: 267 pazjent b'CP-CML (Koorti R/I: n = 203, Koorti T315I: n = 64), 83 pazjent b'AP-CML (Koorti R/I: n = 65, Koortit T315I: n = 18), 62 pazjent b'BP-CML (Koorti R/I: n = 38, Koorti T315I: n = 24) u 32 b'Ph+ ALL (Koorti R/I: n = 10, Koorti T315I: n = 22). MCyR minn qabel jew aħjar (MCyR, MMR, jew CMR) għal dasatinib jew nilotinib inkiseb biss f' 26% tal-pazjenti b'CP-CML u Mahrminn qabel jew aħjar (MaHR, MCyR, MMR, jew CMR) kien miksub biss f' 21% u 24% tal-pazjenti b'AP-CML, u BP-CML/Ph+ ALL, rispettivament. Karatteristiċi demografiċi fil-linja bażi huma deskritti fit-Tabella 6 hawn taħt.

Tabella 6 Karatteristiċi demografiċi u ta' mard għall-prova PACE

Karatteristiċi tal-pazjent mad-dhul	Popolazzjoni totali ta' sigurtà N = 449
Età	
Medjan, snin (medda)	59 (18 - 94)
Sess, n (%)	
Irgiel	238 (53%)
Razza, n (%)	
Ażjatiċi	59 (13%)
Iswed/Amerikan-Affrikan	25 (6%)
Abjad	352 (78%)
Ohrajn	13 (3%)
Stat ta' Prestazzjoni ECOG, n (%)	
ECOG = 0 jew 1	414 (92%)

Karatteristiċi tal-pazjent mad-dhul	Popolazzjoni totali ta' sigurtà N = 449
Storja ta' mard	
Iż-żmien medjan mid-dijanjosi sal-ewwel doża, snin (firxa)	6.09 (0.33 - 28.47)
Reżistenti għal Terapija minn Qabel b'TKI Therapy ^{a*} , n (%)	374 (88%)
Terapija minn Qabel b'TKI-numru ta' programmi ta' kura, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
BCR-ABL mutazzjoni misjuba fid-dhul, n (%) ^b	
Xejn	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
Komorbidityajiet	
Pressjoni għolja	159 (35%)
Dijabete	57 (13%)
Iperkolesterolemija	100 (22%)
Storja ta' mard tal-qalb iskemiku	67 (15%)
^{a*} minn 427 pazjent li rraportaw qabel terapija b'TKI b' dasatinib jew nilotinib	
^b Mill-pazjenti b' mutazzjoni waħda jew aktar ta' BCR-ABL fid-dominju ta' kinase osservati mad-dhul, ġew osservati 37 mutazzjoni unika.	

B'mod ġenerali, 55% tal-pazjenti kellhom mutazzjoni ta' dominju ta' kinase waħda jew aktar ta' BCR-ABL kinase mad-dhul bil-benessri l-aktar frekwenti ikun: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) u F359V (4%). F'67% tal-pazjenti b'CP-CML fil-koorti tal-R/I, l-ebda mutazzjoni ma ġiet osservata mad-dhul tal-istudju

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 7, Tabella 8 u Tabella 9.

Tabella 7 L-effikaċja ta' Iclusig f'pazjenti li huma reżistenti jew intolleranti għal CML kronika

	Globali (N = 267)	Reżistenti jew Intolleranti	
		Koorti R/I (N = 203)	Koorti T315I (N = 64)
Rispons Ċitogenetiku			
Maġġuri-(MCyR) ^a % (95% CI)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Komplut (CCyR) % (95% CI)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Rispons Molekulari Maġġur^b % (95% CI)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
^a Il-punt tat-tmim primarju għal Koorti CP-CML kien MCyR li jikkombina risponsi ċitogenetiċi kemm kompluti (l-ebda ċellula ta' Ph+ osservata) u parzjali (1% sa 35% ċelluli ta' Ph+).			
^b Imkejjejl b'demm periferali. Imfisser bhala proporzjon ta' ≤ 0.1% ta' BCR-ABL għal traskrizzjonijiet t'ABL fuq l-Iskala Internazzjonali (IS) (ie, ≤ 0.1% BCR-ABL ^{IS} ; il-pazjenti għandhom jkollhom l-b2a2/b3a2 (traskrizzjoni ta' (p210)), fid-demm periferali mkejjejl bil-quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT PCR).			
Data ta' riferiment għad-database 06 ta' Frar 2017.			

Pazjenti b'CP-CML li rċevew TKIs minn qabel kellhom risponsi ċitogenetiċi, ematoloġiċi u molekulari oġhla. Mill-pazjenti b'CP-CML li kienu nġhataw il-kura preċedenti b'TKI wieħed, tnejn, tlieta jew erba', 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) u 58% (7/12) rispettivament kisbu MCyR waqt li

kien fuq Iclusig. L-intensità medjana tad-doża kienet ta' 28 mg/jum jew 63% tad-doża mistennija ta' 45 mg.

Mill-pazjenti b'CP-CML mingħajr mutazzjoni osservata mad-dhul, 49% (66/136) kisbu MCyR.

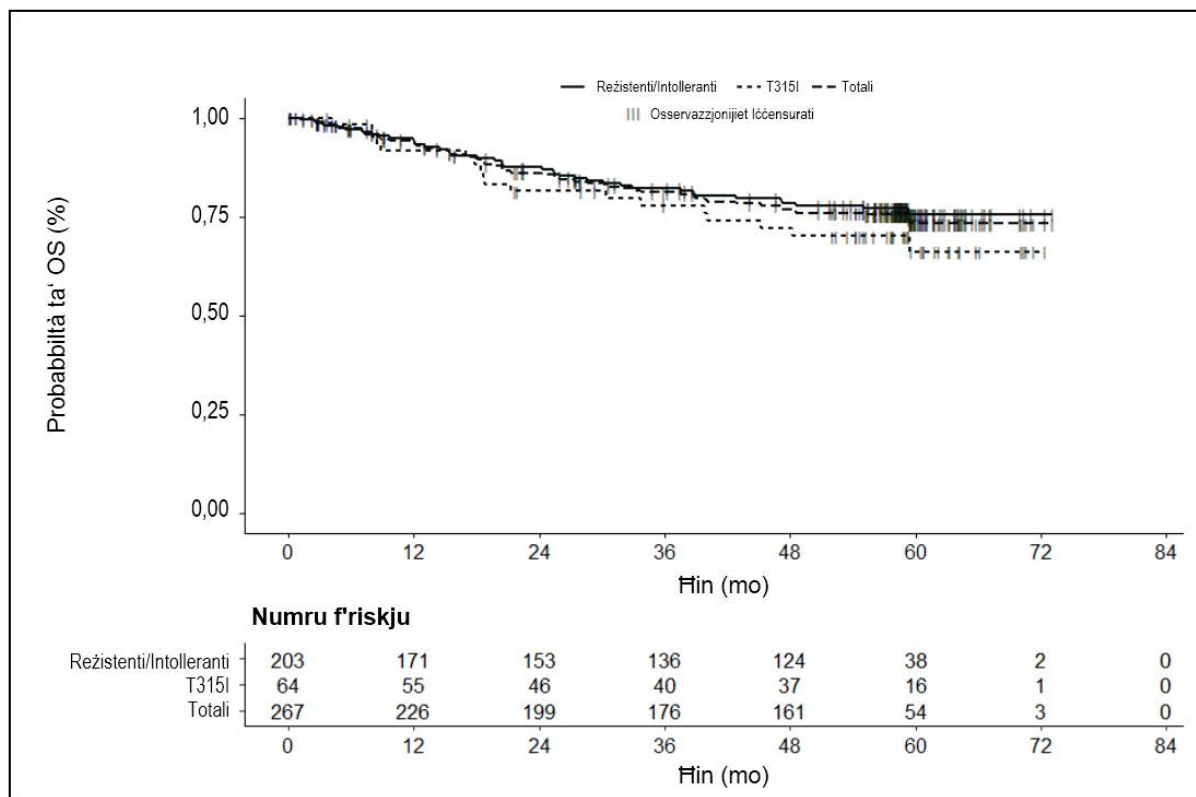
Għal kull mutazzjoni b'BCR-ABL osservata f'aktar minn pazjent wiehed b'CP-CML mad-dhul, MCyR inkisbet wara trattament b'Iclusig.

F'pazjenti b'CP-CML li kisbu MCyR, iż-żmien medju għal MCyR kien ta' 2.8 xhur (firxa: 1.6 sa 11.3 xhur) u f'pazjenti li kisbu MMR, iż-żmien medju għal MMR kien ta' 5.5 xhur (firxa: 1.8 sa 55.5 xhar). Fi żmien ir-rappurtar aġġornat, b'segwitu minimu għall-pazjenti preżenti kollha ta' 64 xhar, iż-żmien medju ta' MCyR u MMR kien għadu ma ntlahaqx. Abbażi tal-istimi ta' Kaplan-Meier, 82% (95% CI: [74%–88%]) ta' pazjenti b'CP-CML (tul medju tal-kura: 32.2 xhar) li kisbu MCyR huma proġettati li jżommu r-rispons għal 48 xhar u 61% (95% CI: [51%- 70%]) ta' pazjenti b'CP-CML li kisbu MMR huma proġettati li jżommu dak ir-rispons sa 36 xhar. Il-probabbiltà tal-pazjenti kollha b'CP-CML li żammew MCyR u MMR ma nbidlitx aktar meta l-analiżi giet estiżta għal 5 snin.

B'follow-up minimu ta' 64 xhar, 3.4% (9/267) ta' pazjenti b'CP-CML esperjenzaw trasformazzjoni tal-marda tagħhom għal AP-CML jew BP-CML.

Għall-pazjenti b'CP-CML b'mod globali (N = 267), kif ukoll għall-pazjenti b'CP-CML Koorti R/I A (N = 203) u pazjenti Koorti B T315I T315I (N = 64), l-OS medju għadu ma ntlahaqx. Għall-grupp ta' mard ta' CP-CML b'mod globali, il-probabbiltà ta' sopravvivenza fi 2, 3, 4 u 5 snin hija stmata li hi 86.0%, 81.2%, 76.9%, u 73.3%, rispettivament, kif inhu muri fil-Figura 1.

Figura 1 – stimi għas-sopravvivenza globali fil-popolazzjoni ta' CP-CML (Popolazzjoni Ttrattata)



Pazjenti b'CP-CML li kisbu rispons MCyR jew MMR fi hdan l-ewwel sena ta' trattament kellhom titjib statistikament sinjifikanti ta' sopravvivenza mingħajr progressjoni (PFS – progression free survival) u sopravvivenza globali (OS – overall survival) meta mqabbla ma' pazjenti li ma laħqux it-tragwardi tat-trattament. Tragward ta' 3 xhur ta' MCyR kien jirrelata b'mod qawwi u b'mod

statistikament sinjifikanti ma' PFS u OS ($p < 0.0001$ u $p = 0.0006$, rispettivament). Is-sinjifikat statistiku intlaħaq fil-korrelazzjoni ta' PFS u OS ma' MCyR fit-tragward ta' 12-il xahar ($p = < 0.0001$ u $p = 0.0012$, rispettivament).

Tabella 8 L-effikaċja ta' Iclusig f'pazjenti b'CML fil-faži avvanzata rezistenti jew intolleranti

	Faži Aċċelerata ta' CML			Faži Blast CML		
	Globali (N = 83)	Rezistenti jew Intolleranti		Globali (N = 62)	Rezistenti jew Intolleranti	
		Koorti R/I (N = 65)	Koorti T315I (N = 18)		Koorti R/I (N = 38)	Koorti T315I (N = 24)
Rata ta' Rispons Ematoloġiku						
Maġġuri ^a (MaHR) % (95% CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18- 49)	29% (13-51)
Komplut ^b (CHR) % (95% CI)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Rispons Ċitogenetiku Maġġuri^c % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a Il-punt tat-tmjem ta' effikaċja primarju f'I-AP-CML u BP-CML/Ph+ ALL Koorti kien rispons ematoloġiku maġġuri (MaHR - major haematological response), li jikkombina risponsi ematoloġiċi kompluti u l-ebda evidenza ta' lewkimja. ^b CHR: WBC \leq ULN instituzzjonali, ANC $\geq 1,000/\text{mm}^3$, plejtlets $\geq 100,000/\text{mm}^3$, l-ebda blasts jew promajeloċiti fid-demmm periferali, blasts fil-mudullun $\leq 5\%$, $< 5\%$ majeloċiti flimkien ma' metamajeloċiti fid-demmm periferali, bażofili $< 5\%$ fid-demmm periferali, L-ebda involviment ekstremaedullari (li jinkludi nuqqas ta' epatomegalija jew splenomegalija). ^c MCyR jikkombina risponsi ċitogenetiċi kemm kompluti (l-ebda ċellula ta' Ph+ osservata) u parzjali (1% sa 35% ċelluli ta' Ph+). Data ta' riferiment għad-database 06 ta' Frar 2017.						

L-intensità medjana tad-doża kienet ta' 32 mg/jum fil-pazjenti b'AP-CML.

Tabella 9 L-effikaċja ta' Iclusig f'pazjenti b'Ph+ ALL rezistenti jew intolleranti

	Globali (N = 32)	Rezistenti jew Intolleranti	
		Koorti R/I (N = 10)	Koorti T315I (N = 22)
Rata ta' Rispons Ematologiku			
Maġġuri ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Komplut ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Rispons Ċitogenetiku Maġġuri^c % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a Ir-riżultat tat-tmim primarju għall-Koorti AP-CML u BP-CML/Ph+ ALL kien MaHR, li jikkombina risponsi ematologiċi kompluti u nuqqas ta' evidenza ta' lewkimja. ^b CHR: WBC ≤ ULN instituzzjonali, ANC ≥ 1,000/mm ³ , plejtlits ≥ 100,000/mm ³ , nuqqas ta' blasts jew promajeloċiti fid-demmi periferali, blasts fil-mudullun ≤ 5%, < 5% majeloċiti flimkien ma' metamajeloċiti fid-demmi periferali, bażofili < 5% fid-demmi periferali, L-ebda involviment ekstrapredullari (li jinkludi nuqqas ta' epatomegalija jew splenomegalija). ^c MCyR jikkombina risponsi ċitogenetiċi kemm kompluti (l-ebda ċellula Ph+ osservata) kif ukoll parzjali (1% sa 35% ċelluli Ph+). Data ta' riferiment għad-database 06 ta' Frar 2017.			

L-intensità medjana tad-doża kienet ta' 44 mg/jum fil-pazjenti b'BP-CML/Ph+ ALL.

Iż-żmien medjan għal MaHR f'pazjenti b'AP-CML, BP-CML, u Ph+ ALL kien ta' 0.7 xhur (firxa: 0.4 sa 5.8 xhur), 1.0 xahar (firxa: 0.4 sa 3.7 xhur), u 0.7 xhur (firxa: 0.4 sa 5.5 xhur), rispettivament. Fi żmien ta' rappurtar aġġornat, b'segwitu minimu għall-pazjenti preżenti kollha ta' 64 xahar, it-tul medjan ta' MaHR għal pazjenti b'AP-CML (tul medjan tal-kura: 19.4 xhur), BP-CML (tul medjan tal-kura: 2.9 xhur), u Ph+ ALL (tul medjan tal-kura: 2.7 xhur) kien stmat bħala 12.9 xhur (firxa: 1.2 sa 68.4 xahar), 6.0 xhur (firxa: 1.8 sa 59.6 xhur), u 3.2 xhur (firxa: 1.8 sa 12.8 xhur), rispettivament.

Għall-pazjenti kollha fil-prova PACE ta' fażi 2, ir-relazzjoni bejn l-intensità u s-sigurtà tad-doża tindika li hemm żidiet sinifikanti fl-avvenimenti avversi ta' grad ≥ 3 (insuffiċjenza tal-qalb, trombożi fl-arterji, pressjoni għolja, tromboċitopenija, pankreatite, newtropenija, raxx, żieda fl-ALT, żieda fl-AST, żieda fil-lipase, majelosoppressjoni, artralġja) fuq il-firxa ta' doża ta' 15 sa 45 mg darba kuljum.

L-analiżi tar-relazzjoni bejn l-intensità u s-sigurtà tad-doża fil-prova PACE ta' fażi 2 ikkonkludiet li wara aġġustament għall-kovarjanti, l-intensità globali tad-doża hija assoċjata b'mod sinifikanti ma' riskju akbar ta' okklużjoni fl-arterji, b'odds ratio ta' madwar 1.6 għal kull żieda ta' 15-il mg. Barra dan, riżultati minn analiżi ta' rigressjoni loġistika ta' dejta minn pazjenti fil-prova ta' fażi 1, tissuggerixxi relazzjoni bejn l-esponiment sistemiku (AUC) u l-okkorrenza ta' avvenimenti trombotiċi fl-arterji. Tnaqqis fid-doża għalhekk huwa mistenni li jnaqqas ir-riskju ta' avvenimenti vaskulari okklussivi, madankollu, l-analiżi ssuggeriet li jista' jkun hemm effett ta' 'carry over' ta' doži oġġla tant li jista' tiehu sa diversi xhur qabel tnaqqis fid-doża jwassel għal tnaqqis fir-riskju. Kovarjanti oħra li juru assoċjazzjoni statistikament sinifikanti mal-okkorrenza ta' avvenimenti okklussivi vaskulari f'din l-analiżi huma l-istorja medika ta' iskemija u l-età.

Tnaqqis fid-doża f'pazjenti b'CP-CML

Fil-prova PACE ta' fażi 2, tnaqqis fid-doži kien irrakkomandat wara avvenimenti avversi. Rakkomandazzjonijiet addizzjonali għal tnaqqis prospettiv fid-doża fil-pazjenti kollha b'CP-CML

fin-nuqqas ta' avvenimenti avversi kienu introdotti f' din il-prova bil-ghan li jitnaqqas ir-riskju ta' avvenimenti okklussivi vaskulari.

B' follow-up minimu ta' 48 xahar, u madwar sentejn wara r-rakkomandazzjoni għal tnaqqis fid-doża, kien għad hemm 110 pazjent b'CP-CML għaddejnin. Il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti li baqgħu għaddejnin (82/110 pazjenti; 75%) kienu rapportati li qed jirċievu 15 mg fl-aħħar doża, waqt li 24/110 pazjenti (22%) kienu qed jirċievu 30 mg, u 4/110 (4% kienu qed jirċievu 45 mg). Fiż-żmien tal-bidu tat-tmim tal-istudju (follow-up minimu ta' 64 xahar, u aktar minn 3 snin wara r-rakkomandazzjoni għat-tnaqqis prospettiv fid-doża), 99 pazjent b'CP-CML kienu għadhom għaddejnin u 77 (78%) minn dawn il-pazjenti rċievu 15 mg bħala l-aħħar doża waqt l-istudju.

Sigurtà

Fil-prova PACE ta' fażi 2, 86 pazjent b'CP-CML kisbu MCyR b' doża ta' 45 mg, 45 pazjent b'CP-CML kisbu MCyR wara tnaqqis fid-doża għal 30 mg, il-biċċa l-kbira minhabba avvenimenti avversi.

Avvenimenti okklussivi vaskulari seħhew f' 44 minn dawn il-131 pazjent. Il-biċċa l-kbira ta' dawn l-avvenimenti seħhew b' doża li biha l-pazjent kiseb MCyR; wara tnaqqis fid-doża seħhew inqas avvenimenti.

Tabella 10 L-ewwel avvenimenti avversi okklussivi vaskulari f' pazjenti b'CP-CML li kisbu MCyR b'45 mg jew 30 mg (estrazzjoni tad-dejta 7 ta' April 2014)

	L-aktar doża reċenti fid-dehra tal-ewwel avveniment okklussiv vaskulari		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR intlaħaq b'45 mg (N = 86)	19	6	0
MCyR intlaħaq b'30 mg (N = 45)	1	13	5

Il-hin medjan biex jitfaċċaw l-ewwel każijiet okkluzivi fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali kien ta' 351, 611 u 605 jum rispettivament. Meta aġġustati għal esponiment, l-inċidenza tal-ewwel każijiet okkluzivi arterjali kienet l-aktar fl-ewwel sentejn ta' follow-up u mbagħad naqset fl-intensità bi tnaqqis tad-doża ta' kuljum (wara rakkomandazzjoni għal tnaqqis fid-doża prospettiv). Fatturi li m'għandhomx x'jaqsmu mad-doża jistgħu wkoll jikkontribwixxu għal dan ir-riskju ta' okkluzjoni arterjali.

Effikaċja

Dejta mill-prova PACE ta' fażi 2 hija disponibbli għall-manteniment ta' rispons (MCyR u MMR) fil-pazjenti kollha b'CP-CML li kellhom tnaqqis fid-doża għal kwalunkwe raġuni. Tabella 11 turi din id-dejta għall-pazjenti li kisbu MCyR u MMR b'45 mg; dejta simili hija disponibbli għall-pazjenti li kisbu MCyR u MMR bi 30 mg.

Il-maġġoranza tal-pazjenti li kellhom tnaqqis fid-doża żammew ir-rispons (MCyR u MMR) għat-tul ta' segwitu disponibbli bħalissa. Proporzjon ta' pazjenti ma kellhom l-ebda tnaqqis fid-doża, ibbażat fuq valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju individwali.

Tabella 11 Manteniment ta' rispons f'pazjenti b'CP-CML li kisbu MCyR jew MMR b'doża ta' 45 mg (estrazzjoni tad-dejta 06 ta' Frar 2017)

	MCyR milhuq b'45 mg (N = 86)		MMR milhuq b'45 mg (N = 63)	
	Numru ta' pazjenti	McyR mizmum	Numru ta' pazjenti	MMR mizmum
L-Ebda tnaqqis fid-doża	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Tnaqqis fid-doża għal 30 mg biss	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 xhur ta' tnaqqis għal 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 xhur ta' tnaqqis għal 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12-il xahar ta' tnaqqis għal 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18-il xahar ta' tnaqqis għal 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 xahar ta' tnaqqis għal 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 xahar ta' tnaqqis għal 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Kwalunkwe tnaqqis tad-doża għal 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 xhur ta' tnaqqis għal 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 xhur ta' tnaqqis għal 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12-il xahar ta' tnaqqis għal 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18-il xahar ta' tnaqqis għal 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ 24 xahar ta' tnaqqis għal 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 xahar ta' tnaqqis għal 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

L-attività antilewkimika ta' Iclusig kienet ukoll evalwata fi studju ta' zieda dożali ta' fazi 1 li kienet tinkludi 65 pazjent b'CML u Ph+ ALL; l-istudju huwa lest. Minn 43 pazjent b'CP-CML, 31 pazjent b'CP-CML kisbu MCyR bi żmien medjan ta' in-segwitu ta' 55.5 xahar (medda: 1.7 sa 91.4 xahar). Fil-ħin ta' rapportaġġ, 25 pazjent b'CP-CML kienu b'MCyR (tul medjan ta' MCyR ma nkisibx).

Il-Prova OPTIC ta' Fazi 2 bit-tikketta tidher u randomised

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Iclusig ġew evalwati fil-prova OPTIC ta' fazi 2, prova ta' ottimizzazzjoni tad-doża. Il-pazjenti eliġibbli kellhom CP-CML li l-marda tagħhom kienet ikkunsidrata bħala reżistenti għal mill-inqas 2 inibituri tal-kinase preċedenti jew li kellhom il-mutazzjoni T315I. Reżistenza f'CP-CML waqt li kienu fuq inibitur preċedenti tal-kinase kienet definita bħala nuqqas li jinkiseb jew rispons ematoloġiku komplut (sa 3 xhur), rispons ċitoġenetiku minuri (sa 6 xhur), jew rispons ċitoġenetiku maġġuri (sa 12-il xahar), jew żvilupp ta' mutazzjoni ta' dominju ta' kinase BCR-ABL1 jew evoluzzjoni klonali ġdida. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom > 1% BCR-ABL1^{IS} (skont ir-reazzjoni katina bil-polimerażi f'ħin reali) meta daħlu fil-prova. Il-pazjenti rċievew waħda minn tliet doži tal-bidu: 45 mg mill-ħalq darba kuljum, 30 mg mill-ħalq darba kuljum, jew 15 mg mill-ħalq darba kuljum. Il-pazjenti li rċievew doża tal-bidu ta' 45 mg jew 30 mg kellhom tnaqqis obbligatorju fid-doża għal 15 mg darba kuljum malli kisbu ≤ 1% BCR-ABL1^{IS}. Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja kien rispons molekulari abbażi tal-kisba ta' ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} wara 12-il xahar. Il-pazjenti kollha laħqu l-punt ta' żmien ta' 12-il xahar (il-punt tat-tmiem primarju) sad-data ta' riferiment primarja tad-*data* għall-analiżi. It-tul medjan tas-segwitu għall-koorti ta' 45 mg (N = 94) kien ta' 31.1 xhur (95% CI: 24.1, 36.0). Ir-riżultati tal-effikaċja għad-doża tal-bidu rakkomandata ta' 45 mg biss huma deskritti hawn taħt. Total ta' 282 pazjent irċievew Iclusig: 94 irċievew doża tal-bidu ta' 45 mg, 94 irċievew doża tal-bidu ta' 30 mg, u 94 irċievew doża tal-bidu ta' 15 mg. Il-karatteristiċi demografici fil-linja bażi huma deskritti f'Tabella 12 għall-pazjenti li rċievew doża tal-bidu ta' 45 mg.

Tabella 12 Karatteristiċi Demografiċi u ta' Mard għall-prova OPTIC

<u>Karatteristiċi tal-Pazjenti mad-Dhul</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Età	
Medjan, snin (medda)	46 (19 sa 81)
Sess, n (%)	
Irgiel	50 (53%)
Razza, n (%)	
Bojod	73 (78%)
Asjatiċi	16 (17%)
Ohrajn/Mhux magħruf	4 (4%)
Suwed jew Amerikani Afrikani	1 (1%)
Stat ta' Prestazzjoni ECOG, n (%)	
ECOG 0 jew 1	93 (99%)
Storja ta' Mard	
Iż-żmien medjan mid-dijanjsi sal-ewwel doża, snin (medda)	5.5 (1 sa 21)
Reżistenti għal Inbitur tal-Kinase Preċedenti, n (%)	92 (98%)
Preżenza ta' mutazzjoni waħda jew aktar ta' BCR-ABL fid-dominju ta' kinase, n (%)	41 (44%)
Għadd ta' Inibituri tal-Kinase Preċedenti, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
Mutazzjoni T315I fil-linja bażi	25 (27%)
Komorbidityajiet	
Pressjoni għolja	29 (31%)
Dijabete	5 (5%)
Iperkolesterolemija	3 (3%)
Storja ta' mard tal-qalb iskemiku	3 (3%)

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f' Tabella 13.

Il-punt tat-tmiem primarju intlaħaq f' pazjenti li rċevew doża tal-bidu ta' 45 mg.

B' mod globali, 44% tal-pazjenti kellhom mutazzjoni waħda jew aktar ta' BCR-ABL fid-dominju ta' kinase mad-dhul fl-istudju bl-aktar frekwenti tkun T315I (27%). L-analiżi tas-sottogrupp abbażi tal-istatus tal-mutazzjoni T315I fil-linja bażi wriet rati simili ta' ≤ 1% BCR-ABL^{IS} wara xahrejn f' pazjenti bi u mingħajr T315I T315I (ara Tabella 13 hawn taht). Ma nstabet l-ebda mutazzjoni mad-dhul fl-istudju għal 54% tal-pazjenti li rċevew id-doża tal-bidu ta' 45 mg.

B' segwitu minimu ta' sentejn fost il-pazjenti b'CP-CML, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw trasformazzjoni tal-marda tagħhom għal AP-CML jew BP-CML kien ta' 10.6% u 3.2%, rispettivament.

Tabella 13 **Riżultati tal-Effikaċja f'Pazjenti b'CP-CML Li Rċevew Iclusig bid-Doża tal-Bidu ta' 45 mg fil-Prova OPTIC ta' Fażi 2**

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)^(a)
Rispons Molekulari wara 12-il xahar^(b)	
Rata globali ta' $\leq 1\%$ BCR-ABL1 ^{IS} % (n/N) (98.3% CI) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Pazjenti bil-mutazzjoni T315I % (n/N) (95% CI)	44% (11/25) (24%, 65%)
Pazjenti mingħajr il-mutazzjoni T315I % (n/N) (95% CI)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Rispons Ċitogenetiku wara 12-il xahar	
Maġġuri (MCyR) ^(e) % (n/N) (95% CI)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
Pazjenti bil-mutazzjoni T315I % (n/N) (95% CI)	52% (13/25) (31%, 72%)
Pazjenti mingħajr il-mutazzjoni T315I % (n/N) (95% CI)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) Popolazzjoni ITT (N = 93) definita bhala pazjenti li kellhom traskrizzjonijiet ta' b2a2/b3a2 BCR ABL1.

^(b) Il-punt tat-tmiem primarju kien rata ta' $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS} wara 12-il xahar. Definit bhala proporzjon ta' $\leq 1\%$ ta' BCR-ABL għal traskrizzjonijiet t'ABL fuq l-Iskala Internazzjonali (IS, International Scale) (jigifieri, $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}; il-pazjenti għandu jkollhom l-b2a2/b3a2 (traskrizzjoni ta' (p210)), fid-demem periferali mkejje bil-quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT PCR).

^(c) 98.3% CI huwa kkalkulat bl-użu tal-metodu eżatt binomjali (Clopper-Pearson).

^(d) Mit-93 pazjent, żewġ pazjenti ma kellhomx evalwazzjoni ta' mutazzjoni fil-linja bażi u kienu esklużi mir-rispons permezz ta' analiżi tal-mutazzjoni.

^(e) Il-punt tat-tmiem sekondarju kien MCyR sa 12-il xahar li jikkombina risponsi ċitogenetiċi kemm kompluti (l-ebda ċellula ta' Ph⁺ osservata) u parzjali (1% sa 35% ċelluli ta' Ph⁺ f' mill-inqas 20 metafazi).

^(f) L-analiżi hija bbażata fuq il-popolazzjoni ċitogenetika ITT (N = 91) definita bhala pazjenti li kellhom evalwazzjoni ċitogenetika fil-linja bażi b' mill-inqas 20 metafazi eżaminata. Pazjent wiehed li kellu rispons ċitogenetiku komplut fil-linja bażi ġie eskluż mill-analiżi.

^(g) Mill-91 pazjent, pazjent wiehed ma kellux evalwazzjoni ta' mutazzjoni fil-linja bażi u kien eskluż mir-rispons permezz ta' analiżi tal-mutazzjoni.

Il-punti tat-tmiem sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu rispons ċitogenetiku komplut (CCyR, complete cytogenetic response) wara 12-il xahar, rispons molekulari maġġuri (MMR, major molecular response) wara 12-il u 24 xahar, rispons ematoloġiku komplut wara 3 xhur, hin għar-rispons, tul tar-rispons, manteniment tar-rispons, sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression free survival), u sopravivenza globali (OS, overall survival). Barra minn hekk, evalwazzjoni addizzjonali inkludiet ir-rati ta' rispons molekulari f'kull vista tal-pazjent f'intervalli ta' 3 xhur għal 36 xahar abbażi tal-kisba ta' $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}.

- Wara 12-il xahar, 34% (31/91) u 17% (16/93) tal-pazjenti kisbu CCyR u MMR, rispettivament. Wara 24 xahar, 24% (18/75) tal-pazjenti kisbu MMR. It-tul medjan tal-MMR kien għadu ma ntlahaqx.
- It-tul medjan tat-trattament b'ponatinib kien ta' 21 xahar.
- Mill-45 pazjent li kellhom tnaqqis fid-doża wara li kisbu $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}, 28 pazjent (62%) żammew ir-rispons tagħhom bid-doża mnaqqsa għal mill-inqas 90 jum. Mit-28 pazjent, 18-il pazjent (64%) żammew ir-rispons tagħhom għal mill-inqas sena. It-tul medjan tar-rispons (MR2) ma ntlahaqx. Il-probabbiltajiet ta' manteniment ta' MR2 wara 12-il xahar u 24 xahar kienu 79.13% u 73.17% rispettivament.
- Ir-rati ta' rispons molekulari (imkejla bil-kisba ta' $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}) wara 12-il xahar kienu aktar baxxi fost il-pazjenti li kienu rċevew trattament b' ≤ 2 TKIs preċedenti meta mqabbla ma' pazjenti li kienu rċevew ≥ 3 TKIs preċedenti (40% mqabbla ma' 48%), rispettivament).

Elettrofiziologija kardijaka

Il-potenzjal ta' titwil tal-intervall ta' QT ta' Iclusig kien evalwat f'39 pazjent b' lewkimja li ngħataw 30 mg, 45 mg, jew 60 mg Iclusig darba kuljum. ECGs serjali fi tlieta kienu miġbura fil-linja bażi u fi stat fiss biex jevalwaw l-effett ta' ponatinib fuq intervalli ta' QT. L-ebda bidla klinikament sinifikanti fl-intervall medju ta' QTc (i.e., > 20 ms) mil-linja bażi ma kienet osservata fl-istudju. Barra minn hekk, il-mudelli farmakodinamiċi-farmakokinetiċi ma juru l-ebda rabta bejn espożizzjoni-effett, b'bidla medja fil-QTcF stmata ta' -6.4 ms (intervall ta' kunfidenza ta' fuq -0.9 ms) f' C_{max} għall-grupp tas-60 mg.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi Iclusig fit-tfal mit-twelid sa inqas minn 1 sena b'CML u Ph+ ALL. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppresentati riżultati tal-istudji b'Iclusig f'pazjenti pedjatriċi minn 1 sena sa inqas minn 18-il sena f'CML u Ph+ ALL (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' ponatinib jiġu osservati madwar 4 sigħat wara t-teħid mill-ħalq. Fi ħdan il-firxa ta' dożi klinikament rilevanti evalwati f'pazjenti (15 mg sa 60 mg), ponatinib were żidiet proporzjonali fid-doża kemm f' C_{max} u AUC. Il-medja ġeometrika (CV%) C_{max} u l-espożizzjonijiet ta' $AUC_{(0-\tau)}$ miksuba għal ponatinib 45 mg kuljum fl-istadju fiss kienu 77 ng/mL (50%) u 1296 ng•hr/mL (48%), rispettivament. Wara ikla jew b'ammont għoli ta' grass u ikla b'ammont baxx ta' grass l-espożizzjonijiet ta' ponatinib fil-plażma (C_{max} u AUC) ma kienux differenti mill-kondizzjonijiet ta' sawm. Iclusig jista' jittieħed mal-ikel jew mingħajru. L-għoti ta' Iclusig flimkien ma' inibitur qawwi tas-sekrezzjoni tal-aċidu gastriku wassal għal tnaqqis żgħir fis- C_{max} ta' ponatinib mingħajr tnaqqis fl- $AUC_{0-\infty}$.

Distribuzzjoni

Ponatinib jintrabat b'mod qawwi (> 99%) ma' proteini fil-plażma *in vitro*. Ponatinib ma jinħalx minn dan l-irbit permezz ta' għoti fl-istess waqt ta' ibuprofen, nifedipine, propranolol, salicylic acid, jew warfarin. Il-proporzjon ta' demm/plażma ta' ponatinib huwa ta' 0.96. F'dożi ta' kuljum ta' 45 mg, il-medja ġeometrika apparenti (CV%) f'volum ta' distribuzzjoni fi stadju fiss huwa ta' 1101 L (94%) li jissuġġerixxi li ponatinib huwa distribwit b'mod estensiv fl-ispazju extravaskulari. Studji *in vitro* jissuġġerixxu li ponatinib jew mhuwiex sottostrat jew huwa sottostrat dgħajjed għal P-gp u għal proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider BCRP. Ponatinib mhuwiex sottostrat għall-poli-peptidi organiċi umani li jgħorru l-anjoni, OATP1B1 u OATP1B3 u għat-trasportatur organiku tal-katajoni, OCT-1.

Bijotrasformazzjoni

Ponatinib huwa metabolizzat għal carboxylic acid inattiv minn esterases u/jew amidases, u metabolizzati minn CYP3A4 għal metabolit N-desmethyl li huwa 4 darbiet inqas attiv minn ponatinib. Il-carboxylic acid u l-metabolit N-desmethyl jinkludu 58% u 2% rispettivament tal-livelli ta' ponatinib li jiċċirkulaw.

F'konċentrazzjonijiet terapewtiċi fis-serum, ponatinib ma inibixxiex lil OATP1B1 jew OATP1B3, OCT1 jew OCT2, trasportaturi organiċi tal-anjoni; OCT1 jew OCT3, jew lill-pompa ta' esportazzjoni ta' melħ tal-bili (BSEP - bile salt export pump) *in vitro*. Għalhekk, interazzjonijiet kliniċi ma' prodotti mediċinali mhux probabbli li jseħħu bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' sottostrati għal dawn it-trasportaturi kkawżata minn ponatinib. Studji *in vitro* jindikaw li interazzjonijiet kliniċi ma' prodotti mediċinali mhux probabbli li jseħħu bħala riżultat ta' inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' sottostrati ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A jew CYP2D6 kkawżat minn ponatinib.

Studju *in vitro* f'epatoċiti umani jindika li interazzjonijiet kliniċi ma' prodott mediċinali wkoll x'aktarx li ma jseħħux bħala riżultat ta' induzzjoni medjata minn ponatinib tal-metaboliżmu tas-sottostrati ta' CYP1A2, CYP2B6, jew CYP3A.

Eliminazzjoni

Wara doži singoli u multipli ta' 45 mg ta' Iclusig, il-half-life terminali ta' eliminazzjoni ta' ponatinib kienet ta' 22 siegħa, u kondizzjonijiet fi stat stabbli huma tipikament milhuqa fi żmien 1 ġimgħa mid-dożaġġ kontinwu. B'doża li ttiehed kuljum, l-espożizzjonijiet ta' ponatinib fil-plażma jżiedu b'madwar 1.5 drabi bejn l-ewwel doża u l-kondizzjonijiet fl-istat fiss. Għalkemm esponimenti għal ponatinib fil-plażma żiedu għal livelli fi stat fiss b'dożaġġ kontinwu, analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tbassar zieda limitata fit-tneħħija orali apparenti fi żmien l-ewwel ġimgħtejn ta' dożaġġ kontinwu, li mhux meqjusa bħala klinikament rilevanti. Ponatinib jiġi eliminat prinċipalment mal-ippurgar. Wara doża orali waħda ta' ponatinib [¹⁴C] tikkettat, madwar 87% tad-doża radjuattiva hija rikoverata fl-ippurgar u madwar 5% fl-awrina. Ponatinib mhux mibdul kien jgħodd għal 24% u < 1% tad-doża amministrata fl-ippurgar u l-awrina rispettivament, bil-kumplement tad-doża tikkomprendi metaboliti.

Indeboliment renali

Iclusig ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment renali. Għalkemm it-tneħħija renali mhix rotta prinċipali tal-eliminazzjoni ta' ponatinib, il-potenzjal li indeboliment renali moderat jew sever jaffettwa l-eliminazzjoni epatika ma ġiex determinat (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment epatiku

Doża waħda ta' 30 mg ponatinib ingħatat lil pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif, moderat jew sever u lil voluntiera f'saħħithom b'funzjoni epatika normali. C_{max} ta' Ponatinib kienet komparabbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif u f'voluntiera f'saħħithom b'funzjoni epatika normali. F'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever, C_{max} u $I-AUC_{0-\infty}$ ta' ponatinib kienu aktar baxxi u l-half-life tal-eliminazzjoni mill-plasma ta' ponatinib kienet itwal f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif, moderat, u sever iżda ma kinux differenti b'mod klinikament sinifikanti minn dawk f'voluntiera f'saħħithom b'funzjoni epatika normali.

Tagħrif *in vitro* ma wera l-ebda differenza fl-irbit ma' proteini fil-plażma f'kampjuni ta' plazma ta' individwi b'saħħithom u individwi b'indeboliment (ħafif, moderat u sever) tal-fwied. Meta mqabbla ma' voluntiera f'saħħithom b'funzjoni normali tal-fwied, ma kienet osservata l-ebda differenza kbira fil-PK ta' ponatinib f'pazjenti bi gradi varji ta' indeboliment epatiku. Mhux meħtieġ tnaqqis fid-doża tal-bidu ta' Iclusig f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Kawtela hija rakkomandata meta Iclusig jiġi mogħti lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Iclusig ma ġiex studjat f'doži oġġla minn 30 mg f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (Klassijiet A, B u Ċ ta' Childs-Pugh).

Fatturi intrinżiċi li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' ponatinib

Ma sarux studji speċifiċi biex jevalwaw l-effetti tas-sess, età, razza, u piż tal-ġisem fuq il-farmakokinetika ta' ponatinib. Analizi integrata tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li ntemmet għal ponatinib tissuggerixxi li l-età tista' tbassar il-varjabilità tat-tneħħija orali apparenti (CL/F) ta' ponatinib. Is-sess, ir-razza u l-piż tal-ġisem ma kinux ta' tbassir biex jispjegaw il-varjabilità farmakokinetika ta' ponatinib bejn l-individwi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Iclusig ġie evalwat fi studji ta' sigurtà farmakoloġika, tossiċità dovuta għal doži ripetuti, ġenotossiċità tossiċità riproduttiva, studji ta' fototossiċità u karċinogeniċità.

Ponatinib ma wriex karatteristiċi ġenotossiċi meta evalwat fis-sistemi standard *in vitro* u *in vivo*.

Reazzjonijiet avversi li ma kinux osservati fl-istudji kliniċi, imma li ġew osservati f'annimali f'livelli ta' espożizzjoni simili għal-livelli ta' espożizzjoni klinika u b'rilevanza possibbli għal użu kliniku huma deskritti taħt.

Tnaqqis tal-organi limfojdi ġie osservat fi studji ta' doži ripetuti fil-firien u xandini ċinamolġus. L-effetti dehru li kienu reversibbli wara li it-trattament ma baqax jingħata.

Bidliet iper/ipoplastiċi tal-chondrocytes fil-physis ġew innotati fi studji dwar it-tossiċità minħabba doži ripetuti fil-firien.

Fil-firien, bidliet infjammatorji kienu akkumpanjati b'żidiet fin-newtrofili, monoċiti, esinofili, u livelli ta' fibrinogen instabu fil-glandoli preputijali u klitoali wara teħid ta' doži kroniċi.

Bidliet fil-ġilda f'għamla ta' qxur, iperkeratosi, jew eritema kienu osservati fi studji dwar it-tossiċità f'xadini ċinamolġi. Ġilda xotta li titqaxxar kienet osservata fi studji dwar it-tossiċità fil-firien.

Fi studji fil-firien, edema korneali diffuża b'infiltrazzjoni ċellulari newtrofilika, u bidliet iperplastiki fl-epitilju lenticulari li jissgerixxu reazzjoni fotossika hafifa kienu osservati fil-firien trattati b'5 u 10 mg/kg ponatinib.

Fix-xadini ċinamolġus, tnewwiħ sistoliku tal-qalb mingħajr korrelati makroskopiċi jew mikroskopiċi kienu nnotati f'annimali individwali trattati b'5 u 45 mg/kg fl-istudju dwar it-tossiċità minn doża unika u fl-istudju ta' 4 ġimġhat dwar it-tossiċità minn doża ripetuta b'1, 2.5 u 5 mg/kg. Ir-rilevanza klinika ta' dan ir-riżultat għadu mhux magħruf.

Fix-xadini ċinamolġus, atrofiġja follikulari tal-glandola tat-tirojdi kienet akkumpanjata bi tnaqqis fil-livelli ta' T3 u tendenza lejn żieda fil-livelli ta' TSH kienet osservata fl-istudju ta' 4 ġimġhat dwar it-tossiċità minn doži ripetuti f'xadini ċinamolġus.

Riżultati mikroskopiċi marbuta ma' ponatinib fl-ovarji (atresja follikulari oġħla) u fit-testikoli (deġenerazzjoni minima ta' ċelluli ġerminali) f'annimali trattati b' 5 mg/kg ponatinib kienu nnotati fi studji ta' tossiċità b'doża ripetuta fix-xadini ċinamolġus.

Ponatinib b'doži ta' 3, 10, u 30 mg/kg iproduċa żidiet fit-tneħħija ta' awrina u l-eliminazzjoni ta' elettroliti u ġab tnaqqis fl-iżvojtari gastriku fi studji dwar is-sigurtà farmakoloġika fil-firien.

Fil-firien, tossiċità embriju-fetali fl-għamla ta' telf wara l-impjantazzjoni, naqqset il-piż fetali u tat-tessut multiplu artab u alterazzjonijiet skeletriċi kienu osservati f'dożaġġi maternali tossiċi. It-tessut fetali artab multiplu u l-alterazzjonijiet skeletriċi kienu osservati wkoll f'dożaġġi maternali mhux tossiċi.

Fi studju fuq il-fertilità ta' firien irġiel u nisa, il-parametri ta' fertilità tal-mara tnaqqsu fil-livelli ta' doži li jikkorrispondu għal esponimenti kliniċi umani. Evidenza għall-impjantazzjoni qabel u wara t-telf ta' embrijuni ġew rapportati f'firien nisa u ponatinib jista' għalhekk jimpedixxi l-fertilità tan-nisa. Ma kienx hemm effetti fuq parametri ta' fertilità tal-far raġel. Ir-rilevanza klinika ta' dawn ir-riżultati fuq il-fertilità tal-bniedem mhix magħrufa.

F'firien ta' età żgħira, kienet osservata mortalità relatata ma' effetti ta' infjammazzjoni f'annimali kkurati bi 3 mg/kg/jum, u kien osservat tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem b'doži ta' 0.75, 1.5 u 3 mg/kg/jum matul il-fażijiet ta' kura qabel il-ftim u l-fażijiet ta' kura bikrija wara l-ftim. Ponatinib ma kellux effett negattiv fuq parametri importanti ta' żvilupp fl-istudju dwar l-effett tossiku fuq il-minorenni.

Fi studju dwar il-karċinoġeniċità li dam sejjer sentejn fuq firien irġiel u nisa, l-għoti mill-halq ta' ponatinib f'doži ta' 0.05, 0.1 u 0.2 mg/kg/jum f'irġiel u f'0.2 u 0.4 mg/kg/jum f'nisa ma rriżultawx f'effetti tumoriġeniċi. Id-doża ta' 0.8 mg/kg/jum fin-nisa rriżultat f'livell ta' esponiment fil-plażma ġeneralment aktar baxx jew ekwivalenti għall-esponiment tal-bniedem fil-firxa ta' doži minn 15 mg għal 45 mg kuljum. Incidenza statistikament sinjifikanti oġħla ta' karċinoma ta' ċelluli skwamużi tal-glandola tal-klitoride ġiet osservata f'dik id-doża. Ir-rilevanza klinika ta' dan ir-riżultat għal bniedem mhix magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Sodium starch glycolate
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Il-kisi tal-pillola

Talc
Macrogol 4000
Poly(vinyl alcohol)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fil-kontenitur oriġinal sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-flixxkun fih kontenitur issiġillat wiehed li fih desikkant li jgħarbel il-molekuli. Żomm dan il-kontenitur fil-flixxkun.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Iclusig 15 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken ta' densità għolja ta' polyethylene (HDPE) b'għotjien bil-kamin, li fihom 30, 60 jew 180 pillola miksija b'rita, flimkien ma' kontenitur wiehed tal-plastik li fih desikkant li jgħarbel il-molekuli.

Iclusig 30 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken ta' densità għolja ta' polyethylene (HDPE) b'għotjien bil-kamin, li fihom 30 pillola miksija b'rita, flimkien ma' kontenitur wiehed tal-plastik li fih desikkant li jgħarbel il-molekuli.

Iclusig 45 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken ta' densità għolja ta' polyethylene (HDPE) b'għotjien bil-kamin, li fihom 30 jew 90 pillola miksija b'rita, flimkien ma' kontenitur wiehed tal-plastik li fih desikkant li jgħarbel il-molekuli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Rimi

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Iclusig 15 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 1 ta' Lulju 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 8 ta' Frar 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

-Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
 - Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
--------------	-----------------

Sabiex tiġi determinata l-aħjar doża tal-bidu ta' Iclusig u sabiex jiġu kkaratterizzati s-sigurtà u l-effikaċja ta' Iclusig wara tnaqqis fid-doża wara li jinkiseb MCyR f'pazjenti b'CP-CML, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju b'doża li tvarja.

Diċembru 2024

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Iclusig 15 mg pilloli miksija b'rita
Ponatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg ponatinib (bhala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal kull informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola
60 pillola
180 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Ara l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Kartuna ta' Barra:
Tiblast il-kontenitur bid-desikkant li jinsab fil-flixkun.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/839/001	60 pillola miksija b'rita
EU/1/13/839/002	180 pillola miksija b'rita
EU/1/13/839/005	30 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kartuna ta' Barra:
Iclusig 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Iclusig 30 mg pilloli miksija b'rita
Ponatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg ponatinib (bhala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal kull informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Ara l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Kartuna ta' Barra:

Tiblaħ il-kontenitur bid-desikkant li jinsab fil-flixxun.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10 PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/839/006

30 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kartuna ta' Barra:
Iclusig 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Iclusig 45 mg pilloli miksija b'rita
Ponatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 45 mg ponatinib (bhala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal kull informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola
90 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Ara l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Kartuna ta' Barra:
Tiblix il-kontenitur bid-desikkant li jinsab fil-flixkun.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/839/003	30 pillola miksija b'rita
EU/1/13/839/004	90 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kartuna ta' Barra:
Iclusig 45 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Iclusig 15 mg pilloli miksija b'rita
Iclusig 30 mg pilloli miksija b'rita
Iclusig 45 mg pilloli miksija b'rita
ponatinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Iclusig u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Iclusig
3. Kif għandek tiehu Iclusig
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Iclusig
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Iclusig u għal xiex jintuża

Iclusig **jintuża għall-kura** f'adulti li għandhom it-tipi li ġejjin ta' **lewkimja** li m'għadhomx aktar jiehdu l-benefiċċju ta' trattament minn medicini oħra, jew għandhom differenza ġenetika magħrufa bħal mutazzjoni T315I:

- lewkimja mjelojda kronika (CML - chronic myeloid leukaemia): kanċer tad-demmi li jinvolvi ammont għoli ta' ċelluli bojod tad-demmi anormali fid-demmi u l-mudullum (fejn jiġu fformati ċ-ċelluli tad-demmi).
- lewkimja limfoblastika akuta pożittiva għal kromosoma Philadelphia (Ph+ ALL - Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia): tip ta' lewkimja li tinvolvi ammont għoli ta' ċelluli bojod immaturi tad-demmi fid-demmi u fil-mudullum fejn jiġi fformat id-demmi. F'din it-tip ta' lewkimja, parti mid-DNA (materjal ġenetiku) ġie irrangat mill-ġdid biex jifforma kromosoma anormali, il-kromosoma Philadelphia.

Iclusig jappartjeni għal grupp ta' medicini li jissejhu impedituri ta' tyrosine kinase. F'pazjenti b'CML u Ph+ ALL, bidliet fid-DNA jibgħat sinjal li jgħid lill-ġisem biex jipproduci aktar ċelluli bojod tad-demmi abnormali. Iclusig jimblokka dan is-sinjal, u b'hekk iwaqqaf il-produzzjoni ta' dawn iċ-ċelluli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Iclusig

Tiehex Iclusig

- jekk inti **allergiku** għal ponatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Iclusig jekk għandek:

- disturbi fil-fwied jew fil-frixa jew funzjoni tal-kliewi mnaqqa. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid jieħu prekawzjonijiet addizzjonali.
- storja ta' abbuż ta' alkoħol
- kellhom attakk tal-qalb jew puplesija qabel
- storja medika ta' emboli tad-demmm fil-kanali tad-demmm tiegħek
- storja ta' stenosi tal-arterja renali (tidjiq tal-važi tad-demmm għal kilwa waħda jew it-tnejn)
- problemi fil-qalb, inkluż insuffiċjenza tal-qalb, taħbit irregolari tal-qalb, u titwil ta' QT
- pressjoni għolja
- jew kellek anwriżmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina
- storja medika ta' problemi ta' fsada
- jew qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minħabba li Iclusig jista' jwassal sabiex epatite B jerga' jiġi attiv, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tinbeda l-kura.

It-tabib tiegħek ser jagħmel:

- evalwazzjonijiet tal-funzjoni tal-qalb tiegħek u tal-kondizzjoni tal-arterji u tal-vini tiegħek
- test biex jara l-għadd sħiħ tad-demmm
Dan ser jiġi ripetut kull ġimagħtejn fl-ewwel 3 xhur wara l-bidu tat-terapija. Wara dan ser isir darba kull xahar jew kif indikat mit-tabib.
- verifiki dwar il-proteina fis-serum magħrufa bħala lipase
Proteina fis-serum li tissejjaħ lipase ser tiġi ċċekkjata kull ġimagħtejn fl-ewwel xahrejn, imbagħad kull tant żmien. Waqfien tat-trattament jew tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ meta lipase joghla.
- testijiet tal-fwied
Testijiet tal-funzjoni tal-fwied ser isiru regolarment, kif indikat mit-tabib tiegħek.

Kundizzjoni tal-moħħ imsejha sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) ġiet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'ponatinib. Is-sintomi jistgħu jinkludu bidu għal għarrieda ta' wġiġħ ta' ras qawwi, konfużjoni, aċċessjonijiet, u bidliet fil-vista. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi waqt it-trattament b'ponatinib, għax jista' jkun serju.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal b'età inqas minn 18-il sena għax m'hemmx dejta disponibbli fit-tfal.

Mediċini oħra u Iclusig

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jaffettwaw jew jiġu affettwati b'Iclusig:

- **ketoconazole, itraconazole, voriconazole:** mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet tal-moffa.
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** mediċini għall-kura ta' infezzjoni ta' HIV.
- **clarithromycin, telithromycin, troleandomycin:** mediċini biex jikkuraw infezzjonijiet batteriċi.
- **nefazodone:** medicina għall-kura ta' dipressjoni.
- **St. John's wort:** prodott magħmul mill-ħxejjex għall-kura ta' dipressjoni.
- **carbamazepine:** medicina li tintuża għal kura ta' epilessija, stadji ewferiċi/dipressivi u ċertu tip ta' kundizzjonijiet ta' uġiġħ.
- **phenobarbital, phenytoin:** mediċini użati fil-kura ta' epilessija.
- **rifabutin, rifampicin:** mediċini użati fil-kura ta' tuberkolosi jew ċertu tip ta' infezzjonijiet.
- **digoxin:** medicina li tintuża għall-kura ta' dgħufija tal-qalb.

- **dabigatran:** mediċina li tevita l-formazzjoni ta' emboli tad-demmm.
- **colchicine:** mediċina għall-kura ta' attackki tal-gotta.
- **pravastatin, rosuvastatin:** mediċini li jbaxxu livelli għolja ta' kolesterol.
- **methotrexate:** mediċina għall-kura ta' infjammazzjoni severa tal-ġogi (artrite reumatika), kanċer u l-marda tal-ġilda psorjasi.
- **sulfasalazine:** mediċina għall-kura ta' infjammazzjoni tal-imsaren severa u għal ġogi reumatiki.

Iclusig ma' ikel u xorb

Evita prodotti bil-grejpfrut bħal meraq tal-grejpfrut.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

- **Pariri dwar kontraċezzjoni għall-irġiel u n-nisa**
Nisa ta' età li jista' jkollhom it-tfal li jkunu qed jiġu kkurati b'Iclusig għandhom jevitaw li joħorġu tqal. Irġiel li jkunu qed jirċievu kura b'Iclusig huma avzati biex ma jippruvawx isiru missirijiet waqt il-kura. Għandha tintuża kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura.
Għandek tiehu Iclusig waqt it-tqala biss, kemm-il darba t-tabib tiegħek jgħidlek li hu neċessarju, peress li jeżistu riskji potenzjali għat-tarbija mhux mwielda.
- **Treddigh**
Waqqaf it-treddigh waqt it-trattament b'Iclusig. Mhux magħruf jekk Iclusig jgħaddix fil-halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għandek tagħti attenzjoni speċjali meta ssuq u tuża magni peress li pazjenti li jkunu qed jieħdu Iclusig jistgħu jesperjenzaw disturbi viżivi, stordament, hebla u gheja.

Iclusig fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tiehu Iclusig

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Terapija b'Iclusig għandha tiġi ordnata minn tabib b'esperjenza fit-trattament ta' lewkimja.

Iclusig huwa disponibbli bħala:

- pillola miksija b'rita ta' 45 mg għad-doża rakkomandata.
- pillola miksija b'rita ta' 15 mg u pillola miksija b'rita ta' 30 mg sabiex tippermetti aġġustament tad-doża.

Id-doża rakkomandata tal-bidu hija pillola waħda miksija b'rita ta' 45 mg mogħtija darba kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek jew jgħidlek biex tieqaf tiehu b' mod temporanju Iclusig jekk:

- jinkiseb rispons xieraq għat-trattament
- jonqos l-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm li jissejhu newtrofili.
- jonqos l-għadd ta' plejtlets tad-demmm.

- ikun hemm effett sekondarju sever, li ma jaffettwax id-demm
 - infjammazzjoni tal-frixa.
 - livelli oghla tal-proteini tas-serum lipase jew amylase.
- tiżviluppa problemi fil-qalb jew fil-kanali tad-demm.
- għandek disturb fil-fwied

L-użu ta' Iclusig jista' jkompli fiż-żmien, jew b' doża mnaqqsa, wara li l-każ ikun gie riżolt jew ikkontrollat. It-tabib tiegħek jista' jevalwa r-rispons tiegħek għall-kura f' intervalli regolari.

Kif għandek tuża

Ibla' l-pilloli shaħ, b'tazza ilma. Il-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajru. M'għandekx tkisser jew tholl il-pilloli.

Tiblaż il-kontenitur bid-desikkant li jinsab fil-flixxun.

Għal kemm iddum tuża

Kun żgur li tibqa' tieħu Iclusig kuljum għal kemm jibqa' jiġi preskritt. Dan hu trattament għal perijodu fit-tul.

Jekk tieħu Iclusig aktar milli suppost

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk dan iseħħ.

Jekk tinsa tieħu Iclusig

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Hu d-doża li jmiss fil-ħin regolari tiegħek.

Jekk tieqaf tieħu Iclusig

M'għandekx tieqaf tieħu Iclusig mingħajr il-permess tat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Huwa aktar probabbli li pazjenti li għandhom 65 sena u aktar jiġu affettwati b'effetti sekondarji.

Fittex attenzjoni medika minnufih jekk tesperjenza xi wieħed mill-effetti sekondarji **serji li ġejjin**.

Jekk jinkisbu riżultati mhux normali minn testijiet tad-demm, għandu jiġi kkuntattjat tabib immedjatament.

Effetti sekondarji serji (komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 10 persuni):

- infezzjoni fil-pulmun (jistgħu jikkawżaw diffikultà fit-teħid tan-nifs)
- infjammazzjoni tal-frixa. Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok infjammazzjoni tal-frixa. Is-sintomi huma uġiġħ qawwi fl-istonku u fid-dahar.
- deni, hafna drabi b'sinjali oħra ta' infezzjoni kkawżat minn tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm
- attack ta' qalb (is-sintomi jinkludu: li wieħed iħoss ir-rata ta' taħbit tal-qalb tiegħu tiżdied għal għarrieda, uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs)

- bidliet fil-livelli tad-demmm:
 - tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli homor tad-demmm (sintomi jinkludu: dgħufija, sturdament, għeja)
 - tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits fid-demmm (sintomi jinkludu: tendenza oghla li tinfasad jew titbengel)
 - tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm li jissejhu newtrofili (sintomi jinkludu: tendenza oghla li taqbdok infezzjoni)
 - zieda fil-livell ta' proteina fis-serum magħrufa bħala lipase
- disturb fir-ritmu tal-qalb, polz mhux normali
- insuffiċjenza tal-qalb (sintomi jinkludu: dgħufija, għeja, riglejn minfuħin)
- tħoss pressjoni skomda, tħossok mimli, għafis jew uġiġħ fiċ-ċentru tas-sider (angina pectoris) u uġiġħ fis-sider mhux marbut mal-qalb
- pressjoni tad-demmm għolja
- tidjieq tal-arterji fil-moħħ
- problemi bl-arterji u l-vini tad-demmm fil-muskolu tal-qalb
- infezzjoni fid-demmm
- ġilda minfuħa, jew parti tal-ġilda hamra li tinħass sħuna u tenera (ċellulite)
- deidratazzjoni
- diffikultajiet fit-teħid tan-nifs
- fluwidu fit-toraci (jista' jikkawżaw diffikultajiet biex tiehu n-nifs)
- dijarea
- embolu ta' demm f'vina fonda, ostruzzjoni f'daqqa ta' vina, embolu tad-demmm f'kanal tad-demmm tal-pulmun (sintomi jinkludu: fawra ta' shana, fwawar, hmura fil-wiċċ, diffikultà fit-teħid tan-nifs)
- puplesija (sintomi jinkludu: diffikultà biex titkellem jew tiċċaqlaq, ngħas, emigranja, sensazzjonijiet mhux normali)
- problemi fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmm (sintomi jinkludu: uġiġħ fir-riglejn jew dirġhaj, kesħa fl-estremijiet tar-riglejn u d-dirġhaj)
- embolu tad-demmm fl-arterji principali li jgħorru d-demmm lejn ir-ras jew l-għonq (arterja karotide)
- stitikezza
- tnaqqis ta' sodju fid-demmm
- tendenza oghla li tinfasad jew titbengel

Effetti sekondarji possibli **ohra** li jistgħu jseħhu bil-frekwenzi li ġejjin huma:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 10 persuni):

- infezzjoni fil-passaġġ tal-arja ta' fuq (jistgħu jikkawżaw diffikultà fit-teħid tan-nifs)
- tnaqqis fl-aptit
- nuqqas ta' rقاد
- uġiġħ ta' ras, sturdament
- sogħla
- dijarea, rimettar, dardir
- zieda fil-livelli fid-demmm ta' diversi enzimi tal-fwied imsejha:
 - alanine aminotransferase
 - aspartate aminotransferase
- raxx, ġilda xotta, ħakk
- uġiġħ fl-għadam, ġogi, uġiġħ fil-muskoli, dahar, dirġhaj jew riglejn, spażmi fil-muskoli
- għeja, akkumulazzjoni ta' fluwidu fid-dirġhaj u/jew riglejn, deni, uġiġħ

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 10 persuni):

- infjammazzjoni tal-follikoli tax-xaġħar, ġilda minfuħa, parti tal-ġilda jew ta' taħt il-ġilda hamra li tinħass sħuna u tenera
- attività mnaqqsa tal-glandola tat-tirojde
- zamma ta' fluwidu
- livelli baxxi ta' kalċju, fosfat jew potassju fid-demmm
- zieda fil-livelli ta' zokkor jew uric acid fid-demmm, valuri għolja ta' trigliċeridi fid-demmm
- telf ta' piż

- puplesija żghira
- disturb fin-nervaturi fid-dirghajn u/jew fir-riglejn (ħafna drabi jikkawża tneħħim u uġiġħ fl-idejn u s-saqajn)
- letarġija, emigranja
- zieda jew tnaqqis fis-sens tal-mess jew tas-sensazzjoni, sensazzjoni mhux normali bħal tingiż, tneħħim u ħakk
- vista mċajpra, għajn tinħass xotta, infezzjoni fl-għajn, disturb fil-vista
- nefha tat-tessuti fil-kappell tal-għajn jew madwar l-għajnejn ikkawżat minn fluwidu żejjeđ
- palpitazzjoni
- uġiġħ f'waħda jew fiż-żewġ saqajn meta timxi jew tagħmel xi eżercizzju, li jgħaddi wara ftit minuti ta' mistrieħ
- fawra ta' shana, il-wiċċ jihmar
- fsada mill-immieher, diffikultà biex toħloq ħsejjes ta' vuċi, pressjoni għolja fil-pulmun
- livelli oġhla fid-demħ ta' enzimi tal-fwied jew tal-frixa:
 - amylase
 - alkaline phosphatase
 - gamma-glutamyltransferase
- ħruq ta' stonku kkawżat minn rifluss tal-meraq tal-istonku, infjammazzjoni fil-ħalq, distenzjoni addominali jew skonfort jew indigestjoni, ħalq xott
- ħruġ ta' demħ mill-istonku (is-sintomi jinkludu: uġiġħ fl-istonku, rimettar tad-demħ)
- zieda fil-livell ta' bilirubin fid-demħ - is-sustanza safranija li tirriżulta mit-tkissir tal-pigment tad-demħ (is-sintomi jinkludu: awrina safranija skura)
- uġiġħ fis-sistema skeletali jew l-għonq
- raxx tal-ġilda, tqaxxir tal-ġilda, thaxxin abnormali tal-ġilda, ħmura, tbenġil, uġiġħ fil-ġilda, bidliet fil-kulur tal-ġilda, telf ta' xagħar
- nefha tat-tessut fil-wiċċ ikkawżata minn fluwidu eċċessiv
- għaraq matul il-lejl, zieda fl-għaraq
- ma tkunx tista' tiżviluppa jew iżomm erezzjoni
- sirdat, mard jixbaħ lill-influwenza

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 100 persuna):

- disturbi fil-metaboliżmu kkawżati mill-prodotti tat-tifrik ta' ċelluli tal-kanċer li qed imutu
- emorragija tal-moħħ
- ostruzzjoni tal-kanali tad-demħ fl-għajn
- problemi fil-qalb, uġiġħ fin-naħa tax-xellug tas-sider, disfunzjoni tal-kompartiment tax-xellug tal-qalb
- djuq tal-kanali tad-demħ, ċirkolazzjoni tad-demħ ħażina, tluġħ f'daqqa fil-pressjoni tad-demħ
- stenosi tal-arterja renali (tidjiq tal-važi tad-demħ għal kilwa waħda jew it-tnejn)
- problemi taċ-ċirkolazzjoni fil-milsa
- ħsara fil-fwied, suffeġra (sintomi jinkludu: il-ġilda u l-għajnejn jisfaru)
- uġiġħ ta' ras, konfużjoni, aċċessjonijiet, u telf ta' vista, li jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni tal-moħħ magħrufa bħala sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES).

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 1 000 persuna):

- Għoqod ħomor u li juġġħu, uġiġħ fil-ġilda, ħmura fil-ġilda (infjammazzjoni tat-tessut xaħmi taħt il-ġilda)

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli)

- rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied)
- raxxijiet tal-ġilda li jdejqu lil dak li jkun li jinvolvu nfafet jew tqaxxir u li jinfirxu madwar il-ġisem, u li jinvolvu għeja. Informa lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok dawn is-sintomi.
- tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Iclusig

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkun u fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm fil-kontenitur originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-flixkun fih kontenitur issigillat tal-plastik wieħed li fih desikkant li jgħarbel il-molekuli. Żomm dan il-kontenitur fil-flixkun. Tiblax il-kontenitur bid-desikkant.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Iclusig

- Is-sustanza attiva hi ponatinib.
Kull pillola miksija b'rita ta' 15 mg fiha 15 mg ponatinib (bħala ponatinib hydrochloride).
Kull pillola miksija b'rita ta' 30 mg fiha 30 mg ponatinib (bħala ponatinib hydrochloride).
Kull pillola miksija b'rita ta' 45 mg fiha 45 mg ponatinib (bħala ponatinib hydrochloride).
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, silica (colloidal anhydrous), magnesium stearate, talc, macrogol 4000, polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171). Ara sezzjoni 2 "Iclusig fih il-lactose".

Kif jidher Iclusig u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Iclusig huma bojod, tondi u arrotondati fuq in-naħa ta' fuq u t'isfel.

Il-pilloli miksija b'rita ta' Iclusig 15 mg għandhom dijametru ta' madwar 6 mm b' "A5" fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksija b'rita ta' Iclusig 30 mg għandhom dijametru ta' madwar 8 mm b' "C7" fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksija b'rita ta' Iclusig 45 mg għandhom dijametru ta' madwar 9 mm b' "AP4" fuq naħa waħda.

Iclusig huwa disponibbli fi fliexken tal-plastik, li kull wieħed fih kontenitur wieħed li fih desikkant li jgħarbel il-molekuli. Il-fliexken huma ppakkjati ġewwa kaxxa tal-kartun.

Fliexken ta' Iclusig 15 mg fihom jew 30, 60 jew 180 pillola miksija b'rita.

Fliexken ta' Iclusig 30 mg fihom jew 30 pillola miksija b'rita.

Fliexken ta' Iclusig 45 mg fihom jew 30 jew 90 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

Il-Manifattur

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.