

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Iclusig 15 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita ta' lewn bajda, mżaqqa fuq iż-żewġ naħat li ta' madwar 6 mm dijametru, b' "A5" 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 Valutazzjoni tal-istat kardjovaskulari qabel il-bidu tat-terapija u 4.4 Sitwazzjonijiet fejn kura alternattiva tista' tiġi kkunsidrata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' pazjenti bil-lewkimja. Appoġġ ematoloġiku bħal trasfuzjoni 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 fiziku, u l-fatturi ta' riskju kardjovaskulari għandhom jiġu mmanigġjati b'mod attiv.

L-istat kardjovaskulari ghandu 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 kliniċi standard.

Ikkunsidra twaqqif ta' ponatinib jekk rispons ematoloġiku komplut ma jkunx seħh sa 3 xhur (90 jum).

Ir-riskju ta' avvenimenti okklussivi vaskulari x'aktarx li huwa relatat mad-doża. Mhemmx bizzejjed dejta disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet formali dwar tnaqqis fid-doża (fin-nuqqas ta' avveniment avversi) f'pazjenti b'CML fil-fażi kronika (CP – *chronic phase*) li kisbu Rispons Ċitogenetiku Maġġuri. Jekk jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża, il-fatturi li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati fil-valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju individwali: riskju kardjovaskulari, effetti sekondarji tat-terapija ta' ponatinib, hin sa rispons ċitogenetiku, 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.

Immaniġġjar ta' tossiċitajiet:

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

Għal pazjenti li r-reazzjonijiet avversi tagħhom jgħaddu jew jonqsu fis-severità, Iclusig jista' jerga' 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 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

$ANC^* < 1.0 \times 10^9/L$ jew plejtlets $< 50 \times 10^9/L$	L-ewwel darba: <ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Iclusig u erga' ibda b'doża ta' 45 mg wara l-irkupru sa $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ u plejtlets $\geq 75 \times 10^9/L$
	It-tieni darba: <ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Iclusig u erga' ibda bi 30 mg wara l-irkupru sakemm $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ u plejtlets $\geq 75 \times 10^9/L$
	It-tielet darba: <ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Iclusig u erga' ibda bi 15 mg wara l-irkupru sakemm $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ u plejtlets $\geq 75 \times 10^9/L$
*ANC = absolute neutrophil count – l-għadd assolut ta' newtrofili	

Okkluzjoni vaskulari

F'pazjent suspettati li żviluppaw avveniment ta' okkluzjoni fl-arterji jew fil-vini, Iclusig għandu jkun interrott immedjatament. Konsiderazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju għandu jiggwida d-deċizzjoni 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 trombotiċi fl-arterji. Kura b'Iclusig għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-pessjoni 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 żieda ta' lipase/amylase

Pankreatite ta' Grad 2 u/jew elevazzjoni mhux sintomatika ta' lipase/amylase	Issokta b'Iclusig fl-istess doża
Livell mhux simptomatiku oghla ta' Grad 3 jew 4 ta' lipase/amylase (> 2.0 x IULN*) biss	F'każ li jsehh b'45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Waqqaf Iclusig u erġa' ibda bi 30 mg wara l-irkupru għal \leq Grad 1 (< 1.5 x IULN) F'każ li jerġa' jsehh bi 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Waqqaf Iclusig u erġa' ibda bi 15 mg wara l-irkupru għal \leq Grad 1 (< 1.5 x IULN) F'każ li jerġa' jsehh bi 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Ikkonsidra li twaqqaf Iclusig
Pankreatite ta' Grad 3	F'każ li jsehh b'45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Waqqaf Iclusig u erġa' ibda bi 30 mg wara l-irkupru għal \leq Grad 2 F'każ li jsehh bi 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Waqqaf Iclusig u erġa' ibda bi 15 mg wara l-irkupru għal \leq Grad 2 F'każ li jerġa' jsehh bi 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Ikkonsidra li twaqqaf Iclusig
Pankreatite ta' Grad 4	Waqqaf Iclusig

*IULN = institution upper limit of normal

Pazjenti anzjani

Mill-449 pazjent fl-istudju kliniku ta' Iclusig, 155 (35%) kellhom \geq 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 sever tal-fwied (ara sezzjoni 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 tnehhija stmata tal-kreatinina ta' \geq 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 tnehhija 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. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ. Il-pazjenti m'għandhomx ifarrku jew iħollu l-pilloli. Iclusig jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet avversi importanti

Majelosoppressjoni

Iclusig huwa assoċjat ma' tromboċitopenja, newtropenja, u anemija severa (Kriterji ta' Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer Grad 3 jew 4). Il-frekwenza ta' dawn il-kazijiet 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-għadd komplut tad-demem għandu jittiehed kull 2 ġimagħtejn għall-ewwel 3 xhur u mbaġħad kull xahar jew kif indikat klinikament. Il-majelosoppressjoni kienet ġeneralment riversibbli u ġeneralment ġestita billi Iclusig jiġi mwaqqaf temporanjament jew titnaqqas id-doża (ara sezzjoni 4.2).

Okklużjoni vaskulari

Trombozi u okklużjoni fl-arterji u fil-vini, inkluż infart mijokardijaku fatali, puplesija, stenosi tal-kanali tal-arterji l-kbar tal-moħħ, mard vaskulari periferali sever, u l-htieġa 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' okklużjoni vaskulari kienu aktar frekwenti b'zieda fl-età u f'pazjenti bi storja preċedenti ta' iskemija, pressjoni għolja, dijabete, jew iperlipidemija.

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

Fil-prova ta' fażi 2, reazzjonijiet okklussivi avversi fl-arterji u l-vini seħħew fi 23% tal-pazjenti (frekwenzi li haġġu mal-kura). Xi pazjenti kellhom aktar minn tip wiehed ta' avveniment. Reazzjonijiet avversi okklussivi vaskulari fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali (frekwenzi li haġġu mal-kura) seħħew f'9.6%, 7.3%, u 6.9% tal-pazjenti kkurati b'Iclusig, rispettivament. Reazzjonijiet okklussivi fil-vini (frekwenzi li haġġu mal-kura) seħħew f'5.0% tal-pazjenti.

Fil-prova ta' fażi 2, reazzjonijiet okklussivi avversi serji fl-arterji u l-vini seħħew fi 18% tal-pazjenti (frekwenzi li haġġu mal-kura). Reazzjonijiet avversi okklussivi vaskulari serji fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali (frekwenzi li haġġu mal-kura) seħħew f'6.7%, 5.6%, u 5.1% tal-pazjenti kkurati b'Iclusig, rispettivament. Reazzjonijiet okklussivi serji fil-vini (frekwenzi li haġġu mal-kura) seħħew f'4.5% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

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 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.

Għandu jsir monitoraġġ għall-evidenza ta' tromboemboliżmu u okklużjoni vaskulari u Iclusig għandu jitwaqqaf immedjatament f'każ ta' okklużjoni vaskulari. Konsiderazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju għandu jiġġwidha d-deċiżjoni biex terġa' tinbeda t-terapija ta' Iclusig (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Pressjoni għolja tista' tikkontribwixxi għal riskju ta' avvenimenti trombotiċi fl-arterji. Matul kura b'Iclusig, il-pessjoni għandha tiġi mmonitorjata u mmanigjata f'kull vista klinika u pressjoni għolja

għandha tiġi kkurata għan-normal. Kura b'Iclusig għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-pessjoni għolja ma tkunx ikkontrollata bil-medicini (ara sezzjoni 4.2).

Pressjoni għolja li dehret mal-kura seħhet f'pazjenti kkurati b'Iclusig. Il-pazjenti jista' jkollhom bżonn intervent kliniku urġenti għall-pessjoni għolja assoċjata ma' konfużjoni, uġigh ta' ras, uġigh fis-sider, jew qtugħ ta' nifs.

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. Għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien ta' ponatinib f'pazjenti li jiżviluppaw insuffiċjenza tal-qalb serja (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.

Funzjoni tal-fwied mhux normali

Iclusig jista' jirriżulta f' livelli oġhla ta' ALT, AST, bilirubin u, alkaline phosphatase. Testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru qabel il-bidu tal-kura u għandhom jiġu monitorjati perjodikament, kif indikat klinikament.

Emorraġija

Avvenimenti serji ta' fsada u emorraġija, inklużi mwiet, seħhew f'pazjenti kkurati b'Iclusig. L-inċidenza ta' avvenimenti serji ta' fsada kienet oġhla f'pazjenti b'AP-CML, BP-CML u Ph+ ALL. Emorraġija ċerebrali u emorraġija gastrointestinali kienu l-aktar avvenimenti ta' fsada serji rrapportati b'mod komuni. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti emorraġiċi, iżda mhux kollha, seħhew f'pazjenti bi tromboċitopenija ta' grad 3/4. Interrompi Iclusig minhabba emorraġija serja jew severa u evalwa.

Interazzjonijiet mediċinali tal-prodott

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

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 sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Kawtela hija rakkomandata meta jingħata Iclusig lil pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina stmata $f < 50$ mL/min jew fl-aħħar stadju ta' mard renali (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 jiehdu din il-mediċina.

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

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

Impedituri CYP3A

Ponatinib huwa metabolizzat minn CYP3A4.

L-ghoti 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% oghla, rispettivament, minn dawk osservati ta' meta ponatinib gie 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- $AUC_{0-\infty}$ u C_{max} ta' ponatinib b'62% u 42%, rispettivament, meta mqabbel mal-ghoti ta' ponatinib waħdu.

Għoti 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 jżid l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati koamministrati ta' P-gp (eż. digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin) jew BCRP (eż. methotrexate, rosuvastatin, sulfasalazine), u jista' jżid 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 jgħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa ta' età li jistgħu jgħorġu tqal li qed jiġu kkurati b'Iclusig għandhom jiġu avzati biex ma jgħorġux tqal u irġiel li jkun qad 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 taghrif bizzejjed dwar l-użu ta' Iclusig f'nisa tqal. Studji fl-animali wrew tossicità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bniedem mhuwiex maghruf. 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 maghruf jekk Iclusig jgix eliminat fil-halib tal-bniedem. Id-dejta farmakodinamika u tossikoloġika disponibbli ma tistax teskludi l-eliminazzjoni potenzjali fil-halib uman. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt il-kura b'Iclusig.

Fertilità

L-effett ta Iclusig fuq il-fertilità maskili u femminili mhux maghruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Iclusig għandu influwenza minuri fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi bhal letargija, sturdament, u vista m'ajpra 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

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni ġew identifikati fi prova ta' driegħ wiehed, bit-tikketta tidher, internazzjonali u multiċentrika f'449 pazjent b'CML u Ph+ ALL pazjenti li kienu reżistenti jew intolleranti għal terapija ta' TKI minn qabel inkluż dawk bi mutazzjoni BCR-ABL T315I. Il-pazjenti kollha rċevew Iclusig 45 mg darba kuljum. Agġustamenti tad-doża għal 30 mg darba kuljum jew 15 mg darba kuljum kienu permessi għall-ġestjoni ta' tossicità waqt it-trattament. Fil-hin ta' rappurtar, il-pazjenti preżenti kollha kellhom segwitu minimu ta' 27 xahar. It-tul medjan ta' trattament b'Iclusig kien ta' 866 jum f'pazjenti b'CP-CML, 590 jum f'pazjenti b'AP-CML pazjenti, u 86 jum f'pazjenti bi BP-CML/Ph+ ALL. L-intensità tad-doża medjana kienet ta' 36 mg jew 80% tad-doża mistennija ta' 45 mg.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni serji ta' >1% (frekwenzi li dehru mal-kura) kienu pankreatite (5.6%), deni (4.2%), uġigh addominali (4.0%), infart mijokardijaku (3.6%), fibrillazzjoni tal-atrju (3.3%), anemija, (3.3%), tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (3.1%), newtopenija bid-deni (2.9%), insufficjenza tal-qalb (2.0%), zieda fil-lipase (1.8%), qtugh ta' nifs (1.6%), dijarea (1.6%), tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (1.3%), pancitopenija (1.3%) u effużjoni tal-perikardju (1.3%).

Reazzjonijiet avversi okklussivi vaskulari serji fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali (frekwenzi li harġu mal-kura) sehhew f'6.7%, 5.6%, u 5.1% tal-pazjenti kkurati b'Iclusig, rispettivament. Reazzjonijiet okklussivi serji fil-vini (frekwenzi li harġu mal-kura) sehhew f'4.5% tal-pazjenti.

B'mod ġenerali, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits ($\geq 20\%$), raxx, ġilda xotta, u uġigh addominali.

Reazzjonijiet avversi okklussivi vaskulari fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali (frekwenzi li harġu mal-kura) sehhew f'9.6%, 7.3%, u 6.9% tal-pazjenti kkurati b'Iclusig, rispettivament. Reazzjonijiet okklussivi fil-vini (frekwenzi li harġu mal-kura) sehhew f'5.0% tal-pazjenti. B'mod globali reazzjonijiet avversi okklussivi fl-arterji u fil-vini sehhew fi 23% tal-pazjenti kkurati b'Iclusig fil-prova ta' fażi 2, b'reazzjonijiet avversi serji jsehhu fi 18% tal-pazjenti. Xi pazjenti kellhom aktar minn tip wiehed ta' avveniment.

Ir-rati ta' trattament relatati ma' effetti avversi li wasslu għal twaqqif kienu 14% f'CP-CML, 7% f'AP-CML u 4% f'BP-CML/Ph+ ALL.

Lista f' forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrapportati fil-pazjenti kollha b' CML u Ph+ ALL huma pprezentati fit-Tabella 3. Il-kategoriji ta' frekwenza huma komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $\leq 1/1,000$), rari hafna ($\leq 1/10,000$), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mill-informazzjoni disponibbli). Fi hdan kull raggruppament ta' frekwenzi, effetti mhux mixtieqa huma pprezentati f' ordni ta' serjeta dejjem tonqos.

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi osservati f' pazjenti b' CML u Ph+ ALL - frekwenza rrapportati skont l-incidenza tal-avvenimenti li hargu mal-kura

Klassi tal-Organis-Sistema	Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq
	Komuni	pulmonite, sepsi, follikulite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	anemija, tnaqqis fl-ghadd ta' plejlits, tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili
	Komuni	pancitopenija, newtropenija bid-deni, tnaqqis fl-ghadd ta' celluli bojod tad-demem
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	tnaqqis fl-aptit
	Komuni	deidratazzjoni, zamma ta' fluwidu, ipokalcemija, iperglicemija, iperuricemija, ipofosfatemija, ipertrigliceridemija, ipokalmija, tnaqqis fil-piz
	Mhux komuni	Sindrome tal-lisi tat-tumur
Disturbi psikjatrici	Komuni hafna	nuqqas ta' rqad
Disturbi fis-sistema nervuza	Komuni hafna	ugigh ta' ras, sturdament
	Komuni	incident cerebrovaskulari, infart cerebrali, newropatija periferali, letargija, emigranja, iperestesija, ipoestesija, parestesija, attack iskemiku temporanju
	Mhux komuni	stenosi tal-arterja tal-mohh
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	vista mcajpra, ghajnejn xotti, edima madwar l-ghajn, edima fil-kappell tal-ghajn
	Mhux komuni	trombozi fil-vina tar-retina, okkluzjoni tal-vina tar-retina, okkluzjoni tal-arterja tar-retina, indeboliment fil-vista
Disturbi fil-qalb	Komuni	insufficjenza kardijaka, infart mijokardijaku, insufficjenza kongestiva tal-qalb, marda tal-arterja koronarja, angina pectoris, effuzjoni perikardjali, fibrillazzjoni atrijali, tnaqqis fil-porzjon imbuttat il-barra
	Mhux komuni	iskemija mijokardijaka, sindrome tal-koronarji akut, skumdità fil-qalb, kardjomijopatija iskemika, spażmi fl-arterji koronarji, disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug, tahbit mhux normali tal-qalb ikkawzat mill-atrju
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	pressjoni gholja
	Komuni	mard okklussiv tal-arterji periferali, iskemija periferali, stenosi tal-arterji periferali, klawdikazzjoni intermittenti, trombozi fil-vini l-fondi, fwawar shan, fwawar
	Mhux komuni	çirkolazzjoni periferali hazina, infart tal-milsa, embolu fil-vini, trombozi fil-vini
Disturbi respiratorji, toroçijali u	Komuni hafna	qtugh ta' nifs, soghla

Klassi tal-Organis-Sistema	Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi
medjastinali	Komuni	emboliżmu fil-pulmun, effużjoni plewrali, epistassi, disfonija, pressjoni pulmonari għolja
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	uġiġħ addominali, dijarea, rimettar, stitikezza, dardir, zieda fil-lipase
	Komuni	pankreatite, zieda fl-amylase fid-dem, mard ta' rifluss gastroesofagali, stomatite, dispepsja, nefha addominali, skonfort addominali, halq xott
	Mhux komuni	emorraġija fl-istonku
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna	zieda ta' alanine aminotransferase, zieda ta' aspartate aminotransferase
	Komuni	zieda tal-bilirubin fid-dem, zieda ta' alkaline phosphatase fid-dem, zieda ta' gamma-glutamyltransferase
	Mhux komuni	tossiċità fil-fwied, suffeġra
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni hafna	raxx, ġilda xotta
	Komuni	raxx bilhakk, raxx bil-qxur, eritema, alopeċja, hakk, tqaxxir tal-ġilda, għaraq bil-lejl, iperidrozi, tbengil, ekkimozi, uġiġħ tal-ġilda, dermatite bil-qxur
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	uġiġħ fl-ghadam, artralġja, mijalġja, uġiġħ fl-estrematijiet, uġiġħ fid-dahar, spażmi fil-muskoli
	Komuni	uġiġħ muskolu-skelettriku, uġiġħ fl-ghonq, uġiġħ muskuloskelettriku
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	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Okkluzjoni vaskulari (ara sezzjoni 4.2 u 4.4)

Okkluzjoni vaskulari serja seħhet 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' okkluzjoni vaskulari kienu aktar frekwenti b'zieda fl-età u f'pazjenti bi storja preċedenti ta' iskemija, pressjoni għolja, dijabete, jew iperlipidemija.

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 oġhla f'pazjenti b'AP-CML u BP-CML/Ph+ ALL milli f'pazjenti b'CP-CML (ara Tabella 4). Il-majelosoppressjoni kienet rapportata f'pazjenti b'valuri normali tar-riżultati 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 4.5%, newtrogenja and anemija < 1% kull wiehed).

Tabella 4 Incidenza ta' abnormalitajiet tal-laboratorju klinikament rilevanti ta' Grad 3/4* f' $\geq 2\%$ ta' pazjenti f'kull grupp ta' mard

Test tal-Laboratorju	Pazjenti Kollha (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Ematologija				
Tromboċitopenija (tnaqqis ta' plejtlets)	40	35	49	46
Newtropsenja (tnaqqis fl-ANC)	34	23	52	52
Leukopenia (WBC imnaqqas)	25	12	37	53
Anemija (Hgb imnaqqas)	20	8	31	46
Limfopenija	17	10	25	28
Bijokimika				
Żieda fil-lipase	13	12	13	14
Fosfru mnaqqas	9	9	12	9
Żieda fil-glukosju	7	7	12	1
ALT oghla	6	4	8	7
Sodium imnaqqas	5	5	6	2
AST oghla	4	3	6	3
Potassium oghla	2	2	1	3
Alkaline phosphatase oghla	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Potassium imnaqqas	2	<1	5	2
Żieda fl-amylase	3	3	2	3
Kalċju imnaqqas	1	<1	2	1
ALT = alanine aminotransferase, ANC=ghadd assolut ta' newtrofili (absolute neutrophil count), AST=aspartate aminotransferase, Hgb=emaglobina (hemoglobin), WBC=ghadd ta' ċelluli bojod tad-dem (white blood cell count). *Rapportagg skont in-Cancer Institute Common Terminology Criteria għal Kazijiet 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 mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw 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 rrapportati 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' pneumonja, rispons infjammatorju sistemiku, fibrilazzjoni atrijali u effużjoni perikardjali asintomatika moderata. It-trattament kien interrot, il-kazijiet 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' appogg mogħtija.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanza antineoplastika, impeditur tal-proteina kinase, Kodiċi ATC: L01XE24

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' IC₅₀ 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-konċentrazzjoni ta' biżżejjed biex timpedixxi l-vijabilità ta' ċelluli li jesprimu l-mutanti BCR-ABL testjatkollha b' > 50% (li jinkludi T315I) u jrażżan il-ħruġ ta' klonnes mutanti. F'assaġġ ta' mutagenisi aċċellerat, ma għiet 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'dożi ta' 30 mg jew aktar l-istat fiss tal-plażma fil-konċentrazzjoni l-aktar baxxi kien ġeneralment jaqbeż il-21 ng/mL (40 nM). F'dożi ta' 15 mg jew aktar, 32 minn 34 pazjent (94%) wera tnaqqis ta' ≥ 50% ta' fosforilazzjoni ta' 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' IC₅₀ 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

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 -tyrosine kinase inhibitor) kienu evalwati fi prova single-arm, bit-tikketta tidher, internazzjonali u multicentriku. Il-pazjenti kollha ngħataw 45 mg ta' Iclusig darba kuljum bil-possibiltà li dożi jistgħu jitnaqqsu jew dożi jiġu interrotti segwiti minn tkompliġja 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. Il-prova għadha għaddejja.

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-tehid 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 tossicitajiet 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). 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'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.

Il-prova arwolat 449 pazjent li minnhom 444 kienu eligibbli għall-analizi: 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 ahjar (MCyR, MMR, jew CMR) ghal dasatinib jew nilotinib inkiseb biss f'26% tal-pazjenti b'CP-CML u Mahrminn qabel jew ahjar (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 5 hawn taħt.

Tabella 5 Karatteristiċi demografiċi u ta' mard

Karatteristiċi tal-pazjent mad-dDhul	Popolazzjoni totali ta' sigurtà N = 449
Età	
Medjan, snin (medda)	59 (18 - 94)
Sess, n (%)	
Irgiel	238 (53%)
Razza, n (%)	
Azjatiku	59 (13%)
Iswed/Amerikan-Affrikan	25 (6%)
Abjad	352 (78%)
Ohrajn	13 (3%)
Stat ta' Prestazzjoni ECOG, n (%)	
ECOG = 0 jew 1	414 (92%)
Storja ta' Mard	
Iż-żmien medjan mid-dijanjsi sal-ewwel doża, snin (firxa)	6.09 (0.33 - 28.47)
Reżistenti ghal Terapija minn Qabel b'TKI Therapy*, 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 (%)	
Xejn	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
* minn 427 pazjent li rraportaw qabel terapija b'TKI b' dasatinib jew nilotinib	

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 E359V (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 6, Tabella 7 u Tabella 8.

Tabella 6 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 Ċitogeniku			
Maġġuri (MCyR) ^a % (95% CI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Komplut (CCyR) % (95% CI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
Rispons Molekulari Maġġur^b % (95% CI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)

^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 Imkejjel 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 mkejjel bil-quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT PCR).

Pazjenti b'CP-CML li rċevew TKIs minn qabel kellhom risponsi ċitogenetiċi, ematologiċi u molekulari oghla. Mill-pazjenti b'CP-CML li kienu ngħataw il-kura preċedenti b'TKI wiehed, tnejn jew aktar, 81% (13/16), 61% (65/105), u 46% (66/143) rispettivament kisbu MCyR waqt li kienu fuq Iclusig.

Mill-pazjenti b'CP-CML mingħajr mutazzjoni osservata mad-dhul, 46% (63/136) 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' 84 jum (firxa: 49 sa 334 jum) u f'pazjenti li kisbu MMR, iż-żmien medju għal MMR kien ta' 167 jum (firxa: 55 sa 421 jum). Fi żmien ir-rappurtar aġġornat, b'segwitu minimu għall-pazjenti preżenti kollha ta' 27 xahar, iż-żmien medju ta' MCyR u MMR kien għadu ma ntlahaqx. Abbażi tal-istimi ta' Kaplan-Meier, 87% (95% CI: [78%–92%]) ta' pazjenti b'CP-CML (tul medju tal-kura: 866 jum) li kisbu MCyR u 66% (95% CI: [55%–75%]) ta' pazjenti b'CP-CML li kisbu MMR huma proġettati li jżommu dak ir-rispons sa 24 xahar.

Tabella 7 L-effikaċja ta' Iclusig f'pazjenti b'CML fil-fażi avvanzata rezistenti jew intolleranti

	Fażi Aċċelerata ta' CML			Fażi 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)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26-74)	31% (20-44)	32% (18- 49)	29% (13-51)
Komplut ^b (CHR) % (95% CI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Rispons Ċitogeniku Maġġuri^c % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<p>^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.</p> <p>^b CHR: WBC ≤ ULN istituzzjonali, ANC ≥ 1000/mm³, plejtlits ≥ 100,000/mm³, l-ebda blasts jew promajeloċiti fid-demmm periferali, blasts fil-mudullun ≤ 5%, < 5% majeloċiti flimkien ma' metamajeloċiti fid-demmm periferali, bazofili < 5% fid-demmm periferali, L-ebda involviment ekstramedullari (li jinkludi nuqqas ta' epatomegalija jew splenomegalija).</p> <p>^c MCyR jikkombina risponsi ċitogenetiċi kemm kompluti (l-ebda ċellula ta' Ph+ osservata) u parzjali (1% sa 35% ċelluli ta' Ph+).</p>						

Tabella 8 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 Ematoloġiku			
Maġġuri ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Komplut ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Rispons Ċitogeniku Maġġuri^c % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
<p>^a Ir-riżultat tat-tmjem primarju għall-Koorti AP-CML u BP-CML/Ph+ ALL kien MaHR, li jikkombina risponsi ematoloġiċi kompluti u nuqqas ta' evidenza ta' lewkimja.</p> <p>^b CHR: WBC ≤ ULN istituzzjonali, ANC ≥ 1000/mm³, plejtlits ≥ 100,000/mm³, nuqqas ta' blasts jew promajeloċiti fid-demmm periferali, blasts fil-mudullun ≤ 5%, < 5% majeloċiti flimkien ma' metamajeloċiti fid-demmm periferali, bazofili < 5% fid-demmm periferali, L-ebda involviment ekstramedullari (li jinkludi nuqqas ta' epatomegalija jew splenomegalija).</p> <p>^c MCyR jikkombina risponsi ċitogenetiċi kemm kompluti (l-ebda ċellula Ph+ osservata) kif ukoll parzjali (1% sa 35% ċelluli Ph+).</p>			

Iż-żmien medjan għal MaHR f'pazjenti b'AP-CML, BP-CML, u Ph+ ALL kien ta' 21 jum (firxa: 12 sa 176 jum), 29 jum (firxa: 12 sa 113-il jum), u 20 jum (firxa: 11 sa 168 jum), rispettivament. Fi żmien ta' rappurtar aġġornat, b'segwitu minimu għall-pazjenti preżenti kollha ta' 27 xahar, it-tul medjan ta' MaHR għal pazjenti b'AP-CML (tul medjan tal-kura: 590 jum), BP-CML (tul medjan tal-kura: 89 jum), u Ph+ ALL (tul medjan tal-kura: 81 jum) kien stmat b'hala 13.1 xhur (firxa: 1.2 sa 35.8+ xhur), 6.1 xhur (firxa: 1.8 sa 31.8+ xhur), u 3.3 xhur (firxa: 1.8 sa 13.0-il xahar), rispettivament.

Għall-pazjenti kollha fil-prova 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, trombozi fl-arterji, pressjoni għolja, tromboċitopenija, pankreatite, newtopenija, raxx, zieda fl-ALT, zieda fl-AST, zieda fil-lipase, majelosoppressjoni) fuq il-firxa ta' doża ta' 15 sa 45 mg darba kuljum.

L-analizi tar-relazzjoni bejn l-intensità u s-sigurtà tad-doża fil-prova ta' fażi 2 ikkonkludiet li wara aġġustament għall-kovarjanti, l-intensità globali tad-doża hija assoċjata b'mod sinifikanti ma' riskju akbar ta' okkluzjoni vaskulari, *b'odds ratio* ta' madwar 1.6 għal kull zieda ta' 15-il mg. Barra dan, riżultati minn analizi 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-analizi ssuġġeriet li jista' jkun hemm effett ta' 'carry over' ta' dozi oghla tant li jista' tiehu sa diversi xhur qabel tnaqqis fid-doża jwassal għal tnaqqis fir-riskju. Kovarjanti oħra li juru assoċjazzjoni statistikament sinifikanti mal-okkorrenza ta' avvenimenti okklussivi vaskulari f'din l-analizi huma l-istorja medika ta' iskemija u l-età.

Tnaqqis fid-doża f'pazjenti b'CP-CML

Fil-prova ta' fażi 2, tnaqqis fid-doži kien irrakkomandat wara avvenimenti avversi; barra dan f'Ottubru 2013 rakkomandazzjonijiet ġodda għal tnaqqis prospettiv fid-doża fil-pazjenti kollha b'CP-CML fin-nuqqas ta' avvenimenti avversi kienu introdotti f'din il-prova bil-għan li jitnaqqas ir-riskju ta' avvenimenti okklussivi vaskulari.

Sigurtà

Fil-prova ta' fażi 2, 87 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 sehhew f'44 minn dawn il-132 pazjent. Il-biċċa l-kbira ta' dawn l-avvenimenti sehhew b'doża li biha l-pazjent kiseb MCyR; wara tnaqqis fid-doża sehhew inqas avvenimenti .

Tabella 9 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=87)	19	6	0
MCyR intlaħaq b'30 mg (N=45)	1	13	5

Effikaċja

Dejta preliminari mill-prova ta' fażi 2 hija disponibbli dwar il-manteniment ta' rispons (MCyR u MMR) fil-pazjenti kollha b'CP-CML li kellhom tnaqqis fid-doża għal kwalunkwe raġuni. Tabella 10 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 zammew ir-rispons (MCyR u MMR) għat-tul ta' segwitu disponibbli bħalissa. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li finalment naqqsu d-doża għal 15 mg inizjalment kellhom id-doża tagħhom imnaqqsa għal 30 mg għal xi perjodu. Proporzjon ta' pazjenti ma kellhom l-ebda tnaqqis fid-doża, ibbażat fuq valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju individwali.

Aktar dejta dwar manteniment ta' rispons hija mehtieġa sabiex issir rakkomandazzjoni formali għall-modifikazzjonijiet fid-doża fin-nuqqas ta' avveniment avvers bhala strateġija ta' minimizzazzjoni tar-riskju (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Tabella 10 Manteniment ta' rispons f'pazjenti b'CP-CML li kisbu MCyR jew MMR b'doża ta' 45 mg (estrazzjoni tad-dejta 7 ta' April 2014)

	MCyR milhuq b'45 mg (N=87)		MMR milhuq b'45 mg (N=63)	
	Numru ta' Pazjenti	McyR Miżmum	Numru ta' Pazjenti	MMR Miżmum
L-Ebda Tnaqqis fid-Doża	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Tnaqqis fid-doża għal 30 mg biss	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 jum ta' tnaqqis għal 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 jum ta' tnaqqis għal 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 jum ta' tnaqqis għal 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Kwalunkwe tnaqqis tad-doża għal 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 jum ta' tnaqqis għal 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 jum ta' tnaqqis għal 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 jum ta' tnaqqis għal 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

L-attività antilewkimika ta' Iclusig kienet ukoll evalwata fi studju ta' zieda dozali ta' fazi 1 li kienet tinkludi 65 pazjent b'CML u Ph+ ALL; l-istudju għadu għaddej. Minn 43 pazjent b'CP-CML, 31 pazjent b'CP-CML kisbu MCyR bi żmien medjan ta' insegwitu ta' 25.3 xahar (medda: 1.7 sa 38.4 xahar). Fil-hin ta' rapportaġġ, 25 pazjent b'CP-CML patients kienu b'MCyR (tul medjan ta' MCyR ma nkisibx).

Elettrofizjologija 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 migbura fil-linja bazi 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 bazi 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-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji bi Iclusig fit-tfal mit-twelid sa inqas minn 1 sena b'CML u Ph+ ALL. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligi li jiġu pprezentati rizultati tal-istudji ta' Iclusig f'pazjenti pedjatriċi minn 1 sena sa inqas minn 18-il sena f'CML u Ph+ ALL (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' ponatinib jiġu osservati madwar 4 sigħat wara t-tehid mill-halq. Fi hdan il-firxa ta' dozi 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' jittiehed 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 jinhalx 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' dozi 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 dozi 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-kumpliment tad-doża tikkomprendi metaboliti.

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

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).

Fatturi intrinġiċi 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-tnehhija 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 dozi ripetuti, ġenotossiċità tossiċità riproduttiva u studji ta' fototossiċità.

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

Reazzjonijiet avversi li ma kienux 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' dozi ripetuti fil-firien u xandini ċinomolgus. L-effetti deħru li kienu reversibbli wara li it-trattament ma baqax jingħata.

Bidliet iper/ipoplastiċi tal-chondrocytes fil-physis ġew innotati fi studji dwar it-tossiċità minhabba dozi 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' dozi kroniċi.

Bidliet fil-gilda f'ghamla ta' qxur, iperkeratosi, jew eritema kienu osservati fi studji dwar it-tossiċità f'xadini ċinomolugi. 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 lentikulari li jissgerixxu reazzjoni fotossika hafifa kienu osservati fil-firien trattati b'5 u 10 mg/kg ponatinib.

Fix-xadini ċinomolgus, 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 ġimgħat dwar it-tossiċità minn doża ripetuta b'1, 2.5 u 5 mg/kg. Ir-rilevanza klinika ta' dan ir-rizultat għadu mhux magħruf.

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

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

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

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

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'dozi 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.

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 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

Il-flixxun fih kontenitur issiġillat wieħed li fih desikkant li jgħarbel il-molekuli. Żomm dan il-kontenitur fil-flixxun.

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li ghandhom jittiehdu meta jintrema u ghal immaniġġar iehor

Rimi:

L-ebda htigijiet speċjali ghar-rimi.

Immaniġġar:

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

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

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Ir-Renju Unit

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 1 ta' Lulju 2013

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA DIN IL-KITBA

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

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Iclusig 45 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita ta' lewn bajda, mzaqqa fuq iż-żewġ naħat li ta' madwar 9 mm dijametru, 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-faži kronika, faži aċċellerata, jew faži 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 Valutazzjoni tal-istat kardjovaskulari qabel il-bidu tat-terapija u 4.4 Sitwazzjonijiet fejn kura alternattiva tista' tiġi kkunsidrata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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 ghandu jiġi evalwat, inkluz storja medika u eżami fiziku, u l-fatturi ta' riskju kardjovaskulari ghandhom jiġu mmanigjati b'mod attiv. L-istat kardjovaskulari ghandu jkompli jiġi mmonitorjat u terapija medika u ta' appoġġ għall-kondizzjonijiet li jikkontribwixxu għal riskju kardjovaskulari ghandha 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 ghandu jitkompla sakemm il-pazjent ma juri ebda sinjal ta' progressjoni tal-marda jew tossicità inaċċettabbli.

Il-pazjenti ghandhom jiġu mmonitorjati għal rispons skont linji gwida kliniċi standard.

Ikkunsidra twaqqif ta' ponatinib jekk rispons ematoloġiku komplut ma jkunx seħħ sa 3 xhur (90 jum).

Ir-riskju ta' avvenimenti okklussivi vaskulari x'aktarx li huwa relatat mad-doża. Mhemmx biżżejjed dejta disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet formali dwar tnaqqis fid-doża (fin-nuqqas ta' avveniment avvers) f'pazjenti b'CML fil-fażi kronika (CP – *chronic phase*) li kisbu Rispons Ċitogenetiku Maġġuri. Jekk jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża, il-fatturi li ġejjin ghandhom jiġu kkunsidrati fil-valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju individwali: riskju kardjovaskulari, effetti sekondarji tat-terapija ta' ponatinib, hin sa rispons ċitogenetiku, 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.

Immanigġjar ta' tossiċitajiet:

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

Għal pazjenti li r-reazzjonijiet avversi tagħhom jgħaddu jew jonqsu fis-severità, Iclusig jista' jerga' 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 huma disponibbli.

Majelosoppressjoni

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

Tabella 1 Modifikazzjonijiet tad-Doża għal majelosoppressjoni

ANC* $< 1.0 \times 10^9/L$ jew plejtlets $< 50 \times 10^9/L$	L-ewwel darba:
	• Waqqaf Iclusig u erga' ibda b'doża ta' 45 mg wara l-irkupru sa $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ u plejtlets $\geq 75 \times 10^9/L$
	It-tieni darba:
	• Waqqaf Iclusig u erga' ibda bi 30 mg wara l-irkupru sakemm $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ u plejtlets $\geq 75 \times 10^9/L$
	It-tielet darba:
	• Waqqaf Iclusig u erga' ibda bi 15 mg wara l-irkupru sakemm $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ u plejtlets $\geq 75 \times 10^9/L$
*ANC = absolute neutrophil count – l-għadd assolut ta' newtrofili	

Okkluzjoni vaskulari

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

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

Pankreatite

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

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

Pankreatite ta' Grad 2 u/jew elevazzjoni mhux sintomatika ta' lipase/amylase	Issokta b'Iclusig fl-istess doża
Livell mhux simptomatiku oghla ta' Grad 3 jew 4 ta' lipase/amylase (> 2.0 x IULN*) biss	F'każ li jsehh b'45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Iclusig u erga' ibda bi 30 mg wara l-irkupru għal \leq Grad 1 (< 1.5 x IULN) F'każ li jerga' jsehh bi 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Iclusig u erga' ibda bi 15 mg wara l-irkupru għal \leq Grad 1 (< 1.5 x IULN) F'każ li jerga' jsehh bi 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Ikkonsidra li twaqqaf Iclusig
Pankreatite ta' Grad 3	F'każ li jsehh b'45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Iclusig u erga' ibda bi 30 mg wara l-irkupru għal \leq Grad 2 F'każ li jsehh bi 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Iclusig u erga' ibda bi 15 mg wara l-irkupru għal \leq Grad 2 F'każ li jerga' jsehh bi 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Ikkonsidra li twaqqaf Iclusig
Pankreatite ta' Grad 4	Waqqaf Iclusig
*IULN = institution upper limit of normal	

Pazjenti anzjani

Mill-449 pazjent fl-istudju kliniku ta' Iclusig, 155 (35%) kellhom \geq 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 sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-eliminazzjoni mill-kliwi mhix rotta ewlenija għall-eliminazzjoni ta' ponatinib. Iclusig ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Pazjenti bi tnehhija stmata tal-kreatinina ta' \geq 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 tnehhija tal-kreatinina stmata ta' < 50 mL/min, jew fl-aħħar stadju tal-mard tal-kliwi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Iclusig f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena ma gewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli għandhom jinbelgħu shah. Il-pazjenti m'għandhomx ifarrku jew ihollu l-pilloli. Iclusig jista' jittiehed 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 wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet avversi importanti

Majelosoppressjoni

Iclusig huwa assoċjat ma' tromboċitopenja, newtropenja, u anemija severa (Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer Grad 3 jew 4). 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-għadd komplut tad-demem għandu jittiehed kull 2 ġimagħtejn għall-ewwel 3 xhur u mbagħad kull xahar jew kif indikat klinikament. Il-majelosoppressjoni kienet generalment riversibbli u generalment ġestita billi Iclusig jiġi mwaqqaf temporanjament jew titnaqqas id-doża (ara sezzjoni 4.2).

Okkluzjoni vaskulari

Trombozi u okkluzjoni fl-arterji u fil-vini, inkluż infart mijokardijaku fatali, puplesija, stenosi tal-kanali tal-arterji l-kbar tal-moħħ, mard vaskulari periferali sever, u l-htieġa 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 vaskulari kienu aktar frekwenti b'żieda fl-età u f'pazjenti bi storja preċedenti ta' iskemija, pressjoni għolja, dijabete, jew iperlipidemija.

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

Fil-prova ta' fażi 2, reazzjonijiet okklussivi avversi fl-arterji u l-vini seħħew fi 23% tal-pazjenti (frekwenzi li harġu mal-kura). Xi pazjenti kellhom aktar minn tip wiehed ta' avveniment. Reazzjonijiet avversi okklussivi vaskulari fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali (frekwenzi li harġu mal-kura) seħħew f'9.6%, 7.3%, u 6.9% tal-pazjenti kkurati b'Iclusig, rispettivament. Reazzjonijiet okklussivi fil-vini (frekwenzi li harġu mal-kura) seħħew f'5.0% tal-pazjenti.

Fil-prova ta' fażi 2, reazzjonijiet okklussivi avversi serji fl-arterji u l-vini seħħew fi 18% tal-pazjenti (frekwenzi li harġu mal-kura). Reazzjonijiet avversi okklussivi vaskulari serji fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali (frekwenzi li harġu mal-kura) seħħew f'6.7%, 5.6%, u 5.1% tal-pazjenti kkurati b'Iclusig, rispettivament. Reazzjonijiet okklussivi serji fil-vini (frekwenzi li harġu mal-kura) seħħew f'4.5% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

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 mmanigġati 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' tromboemboliżmu u okkluzjoni vaskulari u Iclusig għandu jitwaqqaf immedjatament f'każ ta' okkluzjoni vaskulari. Konsiderazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju għandu jiġi għidha d-deċiżjoni biex terġa' tinbeda t-terapija ta' Iclusig (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Pressjoni gholja tista' tikkontribwixxi għal riskju ta' avvenimenti trombotiċi fl-arterji. Matul kura b'Iclusig, il-pessjoni għandha tiġi mmonitorjata u mmaniġjata f'kull vista klinika u pressjoni għolja għandha tiġi kkurata għan-normal. Kura b'Iclusig għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-pessjoni għolja ma tkunx ikkontrollata bil-mediċini (ara sezzjoni 4.2).

Pressjoni għolja li dehret mal-kura seħhet f'pazjenti kkurati b'Iclusig. Il-pazjenti jista' jkollhom bżonn intervent kliniku urġenti għall-pessjoni għolja assoċjata ma' konfużjoni, uġigh ta' ras, uġigh fis-sider, jew qtugħ ta' nifs.

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. Għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien ta' ponatinib f'pazjenti li jżviluppaw insuffiċjenza tal-qalb serja (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.

Funzjoni tal-fwied mhux normali

Iclusig jista' jirrizulta f' livelli oġhla ta' ALT, AST, bilirubin u, alkaline phosphatase. Testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru qabel il-bidu tal-kura u għandhom jiġu monitorjati perjodikament, kif indikat klinikament.

Emorraġija

Avvenimenti serji ta' fsada u emorraġija, inklużi mwiet, seħhew f'pazjenti kkurati b'Iclusig. L-inċidenza ta' avvenimenti serji ta' fsada kienet oġhla f'pazjenti b'AP-CML, BP-CML u Ph+ ALL. Emorraġija ċerebrali u emorraġija gastrointestinali kienu l-aktar avvenimenti ta' fsada serji rrapportati b'mod komuni. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti emorraġiċi, iżda mhux kollha, seħhew f'pazjenti bi tromboċitopenija ta' grad 3/4. Interrompi Iclusig minhabba emorraġija serja jew severa u evalwa.

Interazzjonijiet mediċinali tal-prodott

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

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 sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Kawtela hija rakkomandata meta jinghata Iclusig lil pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina stmata $f < 50 \text{ mL/min}$ jew fl-aħħar stadju ta' mard renali (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 jiehdu din il-mediċina.

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

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

Impedituri CYP3A

Ponatinib huwa metabolizzat minn CYP3A4.

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

Għandha tinghata 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- $AUC_{0-\infty}$ u C_{max} ta' ponatinib b'62% u 42%, rispettivament, meta mqabbel mal-ghoti ta' ponatinib waħdu.

Għoti 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 jżid l-konċentrazzjonijiet fil-plazma ta' sottostrati koamministrati ta' P-gp (eż. digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin) jew BCRP (eż. methotrexate, rosuvastatin, sulfasalazine), u jista' jżid l-effett terapewtiku tagħhom u r-reazzjonijiet avversi. Sorveljanza klinika mill-qrib hi rakkomandata meta ponatinib jinghata ma' dawn il-prodotti mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

Nisa ta' età li jistgħu johorġu tqal li qed jiġu kkurati b'Iclusig għandhom jiġu avzati biex ma johorġux tqal u irġiel li jkun qad jiġu kkurati b'Iclusig għandhom jinghataw 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 taghrif bizzejjed dwar l-użu ta' Iclusig f'nisa tqal. Studji fl-animali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bniedem mhuwiex maghruf. 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 maghruf jekk Iclusig jiġix eliminat fil-halib tal-bniedem. Id-dejta farmakodinamika u tossikoloġika disponibbli ma tistax teskludi l-eliminazzjoni potenzjali fil-halib uman. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt il-kura b'Iclusig.

Fertilità

L-effett ta' Iclusig fuq il-fertilità maskili u femminili mhux maghruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Iclusig għandu influwenza minuri fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi bħal letargija, 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

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni ġew identifikati fi prova ta' driegħ wiehed, bit-tikketta tidher, internazzjonali u multiċentrika f'449 pazjent b'CML u Ph+ ALL pazjenti li kienu reżistenti jew intolleranti għal terapija ta' TKI minn qabel inkluż dawk bi mutazzjoni BCR-ABL T315I. Il-pazjenti kollha rċevew Iclusig 45 mg darba kuljum. Agġustamenti tad-doża għal 30 mg darba kuljum jew 15 mg darba kuljum kienu permessi għall-ġestjoni ta' tossiċità waqt it-trattament. Fil-hin ta' rappurtar, il-pazjenti preżenti kollha kellhom segwitu minimu ta' 27 xahar. It-tul medjan ta' trattament b'Iclusig kien ta' 866 jum f'pazjenti b'CP-CML, 590 jum f'pazjenti b'AP-CML pazjenti, u 86 jum f'pazjenti bi BP-CML/Ph+ ALL. L-intensità tad-doża medjana kienet ta' 36 mg jew 80% tad-doża mistennija ta' 45 mg.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni serji ta' >1% (frekwenzi li dehru mal-kura) kienu pankreatite (5.6%), deni (4.2%), uġiġħ addominali (4.0%), infart mijokardijaku (3.6%), fibrillazzjoni tal-atrju (3.3%), anemija, (3.3%), tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (3.1%), newtropenija bid-deni (2.9%), insuffiċjenza tal-qalb (2.0%), zieda fil-lipase (1.8%), qtugħ ta' nifs (1.6%), dijarea (1.6%), tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (1.3%), pancitopenija (1.3%) u effużjoni tal-perikardju (1.3%).

Reazzjonijiet avversi okklussivi vaskulari serji fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali (frekwenzi li harġu mal-kura) sehhew f'6.7%, 5.6%, u 5.1% tal-pazjenti kkurati b'Iclusig, rispettivament. Reazzjonijiet okklussivi serji fil-vini (frekwenzi li harġu mal-kura) sehhew f'4.5% tal-pazjenti.

B'mod ġenerali, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits ($\geq 20\%$), raxx, ġilda xotta, u uġiġħ addominali.

Reazzjonijiet avversi okklussivi vaskulari fl-arterji kardjovaskulari, ċerebrovaskulari, u periferali (frekwenzi li harġu mal-kura) sehhew f'9.6%, 7.3%, u 6.9% tal-pazjenti kkurati b'Iclusig, rispettivament. Reazzjonijiet okklussivi fil-vini (frekwenzi li harġu mal-kura) sehhew f'5.0% tal-pazjenti. B'mod globali reazzjonijiet avversi okklussivi fl-arterji u fil-vini sehhew fi 23% tal-pazjenti kkurati b'Iclusig fil-prova ta' fażi 2, b'reazzjonijiet avversi serji jsehhu fi 18% tal-pazjenti. Xi pazjenti kellhom aktar minn tip wiehed ta' avveniment.

Ir-rati ta' trattament relatati ma' effetti avversi li wasslu għal twaqqif kienu 14% f'CP-CML, 7% f'AP-CML u 4% f'BP-CML/Ph+ ALL.

Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrapportati fil-pazjenti kollha b'CML u Ph+ ALL huma pprezentati fit-Tabella 3. Il-kategoriji ta' frekwenza huma komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $\leq 1/1,000$), rari hafna ($\leq 1/10,000$), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mill-informazzjoni disponibbli). Fi hdan kull raggruppament ta' frekwenzi, effetti mhux mixtieqa huma pprezentati f'ordni ta' serjeta dejjem tonqos.

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti b'CML u Ph+ ALL - frekwenza rrapportati skont l-incidenza tal-avvenimenti li hargu mal-kura

Klassi tal-Organis-Sistema	Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq
	Komuni	pulmonite, sepsi, follikulite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	anemija, tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits, tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili
	Komuni	pancitopenija, newtropenija bid-deni, tnaqqis fl-ghadd ta' celluli bojod tad-demem
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	tnaqqis fl-aptit
	Komuni	deidratazzjoni, zamma ta' fluwidu, ipokalcemija, iperglicemija, iperuricemija, ipofosfatemija, ipertrigliceridemija, ipokalmija, tnaqqis fil-piz
	Mhux komuni	Sindrome tal-lisi tat-tumur
Disturbi psikjatrici	Komuni hafna	nuqqas ta' rqad
Disturbi fis-sistema nervuza	Komuni hafna	ugigh ta' ras, sturdament
	Komuni	incident cerebrovaskulari, infart cerebrali, newropatija periferali, letargija, emigranja, iperestesija, ipoestesija, parestesija, attack iskemiku temporanju
	Mhux komuni	stenosi tal-arterja tal-mohh
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	vista mcajpra, ghajnejn xotti, edima madwar l-ghajn, edima fil-kappell tal-ghajn
	Mhux komuni	trombozi fil-vina tar-retina, okkluzjoni tal-vina tar-retina, okkluzjoni tal-arterja tar-retina, indeboliment fil-vista
Disturbi fil-qalb	Komuni	insufficjenza kardijaka, infart mijokardijaku, insufficjenza kongestiva tal-qalb, marda tal-arterja koronarja, angina pectoris, effuzjoni perikardjali, fibrillazzjoni atrijali, tnaqqis fil-porzjon imbuttat il-barra
	Mhux komuni	iskemija mijokardijaka, sindrome tal-koronarji akut, skumdità fil-qalb, kardjomijopatija iskemika, spażmi fl-arterji koronarji, disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug, tahbit mhux normali tal-qalb ikkawzat mill-atrju
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	pressjoni gholja
	Komuni	mard okklussiv tal-arterji periferali, iskemija periferali, stenosi tal-arterji periferali, klawdikazzjoni intermittenti, trombozi fil-vini l-fondi, fwawar shan, fwawar
	Mhux komuni	cirkolazzjoni periferali hazina, infart tal-milsa, embolu fil-vini, trombozi fil-vini

Klassi tal-Organis-Sistema	Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna	qtugh ta' nifs, soghla
	Komuni	emboliżmu fil-pulmun, effużjoni plewrali, epistassi, disfonija, pressjoni pulmonari għolja
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	uġigh addominali, dijarea, rimettar, stitikezza, dardir, zieda fil-lipase
	Komuni	pankreatite, zieda fl-amylase fid-dem, mard ta' rifluss gastroesofagali, stomatite, dispepsja, nefha addominali, skonfort addominali, ħalq xott
	Mhux komuni	emorragija fl-istonku
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna	zieda ta' alanine aminotransferase, zieda ta' aspartate aminotransferase
	Komuni	zieda tal-bilirubin fid-dem, zieda ta' alkaline phosphatase fid-dem, zieda ta' gamma-glutamyltransferase
	Mhux komuni	tossiċità fil-fwied, suffeġra
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni hafna	raxx, ġilda xotta
	Komuni	raxx bilhakk, raxx bil-qxur, eritema, alopeċja, ħakk, tqaxxir tal-ġilda, għaraq bil-lejl, iperidrozi, tbengil, ekkimozi, uġigh tal-ġilda, dermatite bil-qxur
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	uġigh fl-ghadam, artralġja, mijalġja, uġigh fl-estrematijiet, uġigh fid-dahar, spażmi fil-muskoli
	Komuni	uġigh muskolu-skeletriku, uġigh fl-ghonq, uġigh muskuloskeletriku
Disturbi fis-sistema riproduttiva u tas-sider	Komuni	impotenza
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:	Komuni hafna	għeja, astenja, edima periferali, deni, uġigh
	Komuni	sirdat ta' bard, mard qisu influwenza, uġigh fis-sider mhux kardijaku, għoqda palpabbli, edima fil-wieċ

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Okkluzjoni vaskulari (ara sezzjoni 4.2 u 4.4)

Okkluzjoni vaskulari serja seħhet 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' okkluzjoni vaskulari kienu aktar frekwenti b'zieda fl-età u f'pazjenti bi storja preċedenti ta' iskemija, pressjoni għolja, dijabete, jew iperlipidemija.

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 4). 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 4.5%, newtrogenja and anemija < 1% kull wiehed).

Tabella 4 Incidenza ta' abnormalitajiet tal-laboratorju klinikament rilevanti ta' Grad 3/4* f' $\geq 2\%$ ta' pazjenti f'kull grupp ta' mard

Test tal-Laboratorju	Pazjenti Kollha (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Ematologija				
Tromboċitopenija (tnaqqis ta' plejtlets)	40	35	49	46
Newtropsenja (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	13	12	13	14
Fosfru mnaqqas	9	9	12	9
Żieda fil-glukosju	7	7	12	1
ALT oghla	6	4	8	7
Sodium imnaqqas	5	5	6	2
AST oghla	4	3	6	3
Potassium oghla	2	2	1	3
Alkaline phosphatase oghla	2	1	4	2
Bilirubin	1	<1	2	1
Potassium imnaqqas	2	<1	5	2
Żieda fl-amylase	3	3	2	3
Kalċju imnaqqas	1	<1	2	1
ALT = alanine aminotransferase, ANC=ghadd assolut ta' newtrofili (absolute neutrophil count), AST=aspartate aminotransferase, Hgb=emaglobina (hemoglobin), WBC=ghadd ta' ċelluli bojod tad-dem (white blood cell count). *Rapportagg skont in-Cancer Institute Common Terminology Criteria għal Kazijiet 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 mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw 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 rrapportati 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' pneumonja, rispons infjammatorju sistemiku, fibrilazzjoni atrijali u effużjoni perikardjali asintomatika moderata. It-trattament kien interrot, il-kazijiet 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' appogg mogħtija.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanza antineoplastika, impeditur tal-proteina kinase, Kodiċi ATC: L01XE24

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' IC₅₀ 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-konċentrazzjoni ta' biżżejjed biex timpedixxi l-vijabilità ta' ċelluli li jesprimu l-mutanti BCR-ABL testjatkollha b' > 50% (li jinkludi T315I) u jrażżan il-ħruġ ta' klonnes mutanti. F'assaġġ ta' mutagenisi aċċellerat, ma għiet 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'dożi ta' 30 mg jew aktar l-istat fiss tal-plażma fil-konċentrazzjoni l-aktar baxxi kien ġeneralment jaqbeż il-21 ng/mL (40 nM). F'dożi ta' 15 mg jew aktar, 32 minn 34 pazjent (94%) wera tnaqqis ta' ≥ 50% ta' fosforilazzjoni ta' 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' IC₅₀ 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

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 -tyrosine kinase inhibitor) kienu evalwati fi prova single-arm, bit-tikketta tidher, internazzjonali u multicentriku. Il-pazjenti kollha ngħataw 45 mg ta' Iclusig darba kuljum bil-possibiltà li dożi jistgħu jitnaqqsu jew dożi 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. Il-prova għadha għaddejja.

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-tehid 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 tossicitajiet 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). 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'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.

Il-prova arwolat 449 pazjent li minnhom 444 kienu eligibbli għall-analizi: 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 ahjar (MCyR, MMR, jew CMR) ghal dasatinib jew nilotinib inkiseb biss f'26% tal-pazjenti b'CP-CML u Mahrminn qabel jew ahjar (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 5 hawn taħt.

Tabella 5 Karatteristiċi demografiċi u ta' mard

Karatteristiċi tal-pazjent mad-dDhul	Popolazzjoni totali ta' sigurtà N = 449
Età	
Medjan, snin (medda)	59 (18 - 94)
Sess, n (%)	
Irgiel	238 (53%)
Razza, n (%)	
Azjatiku	59 (13%)
Iswed/Amerikan-Affrikan	25 (6%)
Abjad	352 (78%)
Ohrajn	13 (3%)
Stat ta' Prestazzjoni ECOG, n (%)	
ECOG = 0 jew 1	414 (92%)
Storja ta' Mard	
Iż-żmien medjan mid-dijanjsi sal-ewwel doża, snin (firxa)	6.09 (0.33 - 28.47)
Reżistenti ghal Terapija minn Qabel b'TKI Therapy*, 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 (%)	
Xejn	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
* minn 427 pazjent li rraportaw qabel terapija b'TKI b' dasatinib jew nilotinib	

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 E359V (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 6, Tabella 7 u Tabella 8.

Tabella 6 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 Ċitogeniku			
Maġġuri (MCyR) ^a % (95% CI)	54% (48-60)	49% (42-56)	70% (58-81)
Komplut (CCyR) % (95% CI)	44% (38-50)	37% (31-44)	66% (53-77)
Rispons Molekulari Maġġur^b % (95% CI)	30% (24-36)	23% (18-30)	50% (37-63)

^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 Imkejjel 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 mkejjel bil-quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT PCR).

Pazjenti b'CP-CML li rċevew TKIs minn qabel kellhom risponsi ċitogenetiċi, ematologiċi u molekulari oghla. Mill-pazjenti b'CP-CML li kienu ngħataw il-kura preċedenti b'TKI wiehed, tnejn jew aktar, 81% (13/16), 61% (65/105), u 46% (66/143) rispettivament kisbu MCyR waqt li kienu fuq Iclusig.

Mill-pazjenti b'CP-CML mingħajr mutazzjoni osservata mad-dhul, 46% (63/136) 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' 84 jum (firxa: 49 sa 334 jum) u f'pazjenti li kisbu MMR, iż-żmien medju għal MMR kien ta' 167 jum (firxa: 55 sa 421 jum). Fi żmien ir-rappurtar aġġornat, b'segwitu minimu għall-pazjenti preżenti kollha ta' 27 xahar, iż-żmien medju ta' MCyR u MMR kien għadu ma ntlahaqx. Abbażi tal-istimi ta' Kaplan-Meier, 87% (95% CI: [78%–92%]) ta' pazjenti b'CP-CML (tul medju tal-kura: 866 jum) li kisbu MCyR u 66% (95% CI: [55%–75%]) ta' pazjenti b'CP-CML li kisbu MMR huma proġettati li jżommu dak ir-rispons sa 24 xahar.

Tabella 7 L-effikaċja ta' Iclusig f'pazjenti b'CML fil-fażi avvanzata rezistenti jew intolleranti

	Fażi Aċċelerata ta' CML			Fażi 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)	58% (47-69)	60% (47-72)	50% (26-74)	31% (20-44)	32% (18- 49)	29% (13-51)
Komplut ^b (CHR) % (95% CI)	47% (36-58)	46% (34-49)	50% (26-74)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Rispons Ċitogeniku Maġġuri^c % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<p>^a Il-punt tat-tmjem ta' effikaċja primarju f'l-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.</p> <p>^b CHR: WBC ≤ ULN instituzzjonali, ANC ≥ 1000/mm³, plejtlits ≥ 100,000/mm³, l-ebda blasts jew promajeloċiti fid-demem periferali, blasts fil-mudullun ≤ 5%, < 5% majeloċiti flimkien ma' metamajeloċiti fid-demem periferali, bazofili < 5% fid-demem periferali, L-ebda involviment ekstramedullari (li jinkludi nuqqas ta' epatomegalija jew splenomegalija).</p> <p>^c MCyR jikkombina risponsi ċitogenetiċi kemm kompluti (l-ebda ċellula ta' Ph+ osservata) u parzjali (1% sa 35% ċelluli ta' Ph+).</p>						

Tabella 8 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 Ematoloġiku			
Maġġuri ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Komplut ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-73)	32% (14-55)
Rispons Ċitogeniku Maġġuri^c % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
<p>^a Ir-riżultat tat-tmjem primarju għall-Koorti AP-CML u BP-CML/Ph+ ALL kien MaHR, li jikkombina risponsi ematoloġiċi kompluti u nuqqas ta' evidenza ta' lewkimja.</p> <p>^b CHR: WBC ≤ ULN instituzzjonali, ANC ≥ 1000/mm³, plejtlits ≥ 100,000/mm³, nuqqas ta' blasts jew promajeloċiti fid-demem periferali, blasts fil-mudullun ≤ 5%, < 5% majeloċiti flimkien ma' metamajeloċiti fid-demem periferali, bazofili < 5% fid-demem periferali, L-ebda involviment ekstramedullari (li jinkludi nuqqas ta' epatomegalija jew splenomegalija).</p> <p>^c MCyR jikkombina risponsi ċitogenetiċi kemm kompluti (l-ebda ċellula Ph+ osservata) kif ukoll parzjali (1% sa 35% ċelluli Ph+).</p>			

Iż-żmien medjan għal MaHR f'pazjenti b'AP-CML, BP-CML, u Ph+ ALL kien ta' 21 jum (firxa: 12 sa 176 jum), 29 jum (firxa: 12 sa 113-il jum), u 20 jum (firxa: 11 sa 168 jum), rispettivament. Fi żmien ta' rappurtar aġġornat, b'segwitu minimu għall-pazjenti preżenti kollha ta' 27 xahar, it-tul medjan ta' MaHR għal pazjenti b'AP-CML (tul medjan tal-kura: 590 jum), BP-CML (tul medjan tal-kura: 89 jum), u Ph+ ALL (tul medjan tal-kura: 81 jum) kien stmat b'hala 13.1 xhur (firxa: 1.2 sa 35.8+ xhur), 6.1 xhur (firxa: 1.8 sa 31.8+ xhur), u 3.3 xhur (firxa: 1.8 sa 13.0-il xahar), rispettivament.

Għall-pazjenti kollha fil-prova 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, trombozi fl-arterji, pressjoni għolja, tromboċitopenija, pankreatite, newtopenija, raxx, zieda fl-ALT, zieda fl-AST, zieda fil-lipase, majelosoppressjoni) fuq il-firxa ta' doża ta' 15 sa 45 mg darba kuljum.

L-analizi tar-relazzjoni bejn l-intensità u s-sigurtà tad-doża fil-prova ta' fażi 2 ikkonkludiet li wara aġġustament għall-kovarjanti, l-intensità globali tad-doża hija assoċjata b'mod sinifikanti ma' riskju akbar ta' okkluzjoni vaskulari, *b'odds ratio* ta' madwar 1.6 għal kull zieda ta' 15-il mg. Barra dan, riżultati minn analizi 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-analizi ssuġġeriet li jista' jkun hemm effett ta' 'carry over' ta' dozi oghla tant li jista' tiehu sa diversi xhur qabel tnaqqis fid-doża jwassal għal tnaqqis fir-riskju. Kovarjanti oħra li juru assoċjazzjoni statistikament sinifikanti mal-okkorrenza ta' avvenimenti okklussivi vaskulari f'din l-analizi huma l-istorja medika ta' iskemija u l-età.

Tnaqqis fid-doża f'pazjenti b'CP-CML

Fil-prova ta' fażi 2, tnaqqis fid-doži kien irrakkomandat wara avvenimenti avversi; barra dan f'Ottubru 2013 rakkomandazzjonijiet ġodda għal tnaqqis prospettiv fid-doża fil-pazjenti kollha b'CP-CML fin-nuqqas ta' avvenimenti avversi kienu introdotti f'din il-prova bil-għan li jitnaqqas ir-riskju ta' avvenimenti okklussivi vaskulari.

Sigurtà

Fil-prova ta' fażi 2, 87 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 sehhew f'44 minn dawn il-132 pazjent. Il-biċċa l-kbira ta' dawn l-avvenimenti sehhew b'doża li biha l-pazjent kiseb MCyR; wara tnaqqis fid-doża sehhew inqas avvenimenti .

Tabella 9 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=87)	19	6	0
MCyR intlaħaq b'30 mg (N=45)	1	13	5

Effikaċja

Dejta preliminari mill-prova ta' fażi 2 hija disponibbli dwar il-manteniment ta' rispons (MCyR u MMR) fil-pazjenti kollha b'CP-CML li kellhom tnaqqis fid-doża għal kwalunkwe raġuni. Tabella 10 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 zammew ir-rispons (MCyR u MMR) għat-tul ta' segwitu disponibbli bħalissa. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li finalment naqqsu d-doża għal 15 mg inizjalment kellhom id-doża tagħhom imnaqqsa għal 30 mg għal xi perjodu. Proporzjon ta' pazjenti ma kellhom l-ebda tnaqqis fid-doża, ibbażat fuq valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju individwali.

Aktar dejta dwar manteniment ta' rispons hija mehtieġa sabiex issir rakkomandazzjoni formali għall-modifikazzjonijiet fid-doża fin-nuqqas ta' avveniment avvers bhala strateġija ta' minimizzazzjoni tar-riskju (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Tabella 10 Manteniment ta' rispons f'pazjenti b'CP-CML li kisbu MCyR jew MMR b'doża ta' 45 mg (estrazzjoni tad-dejta 7 ta' April 2014)

	MCyR milhuq b'45 mg (N=87)		MMR milhuq b'45 mg (N=63)	
	Numru ta' Pazjenti	McyR Miżmum	Numru ta' Pazjenti	MMR Miżmum
L-Ebda Tnaqqis fid-Doża	23	18 (78%)	18	11 (61%)
Tnaqqis fid-doża għal 30 mg biss	25	24 (96%)	13	11 (85%)
≥ 90 jum ta' tnaqqis għal 30 mg	21	20 (95%)	8	9 (89%)
≥ 180 jum ta' tnaqqis għal 30 mg	11	10 (89%)	5	4 (80%)
≥ 360 jum ta' tnaqqis għal 30 mg	5	4 (80%)	2	1 (50%)
Kwalunkwe tnaqqis tad-doża għal 15 mg	39	39 (100%)	32	30 (94%)
≥ 90 jum ta' tnaqqis għal 15 mg	32	32 (100%)	27	26 (96%)
≥ 180 jum ta' tnaqqis għal 15 mg	10	10 (100%)	6	6 (100%)
≥ 360 jum ta' tnaqqis għal 15 mg	6	6 (100%)	3	3 (100%)

L-attività antilewkimika ta' Iclusig kienet ukoll evalwata fi studju ta' zieda dozali ta' fazi 1 li kienet tinkludi 65 pazjent b'CML u Ph+ ALL; l-istudju għadu għaddej. Minn 43 pazjent b'CP-CML, 31 pazjent b'CP-CML kisbu MCyR bi żmien medjan ta' insegwitu ta' 25.3 xahar (medda: 1.7 sa 38.4 xahar). Fil-hin ta' rapportaġġ, 25 pazjent b'CP-CML patients kienu b'MCyR (tul medjan ta' MCyR ma nkisibx).

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' ponatinib jiġu osservati madwar 4 sigħat wara t-tehid mill-halq. Fi hdan il-firxa ta' doži 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' jittiehed 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 jinhalx 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'doži 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-kumpliment tad-doża tikkomprendi metaboliti.

Indeboliment renali

Iclusig ma ġiex studjat f' pazjenti b'indeboliment renali. Ghalkemm it-tnehhija 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 inghatat lil pazjenti b'indeboliment epatiku hafif, moderat jew sever u lil voluntiera f'saħħithom b'funzjoni epatika normali. C_{max} ta' Ponatinib kienet komparabbli f' pazjenti b'indeboliment epatiku hafif u f' voluntiera f'saħħithom b'funzjoni epatika normali. F' pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever, C_{max} u $AUC_{0-\infty}$ ta' ponatinib kienu aktar baxxi u l-half-life tal-eliminazzjoni mill-plasma ta' ponatinib kienet itwal f' pazjenti b'indeboliment epatiku hafif, moderat, u sever iżda ma kinux differenti b' mod klinikament sinifikanti minn dawk f' voluntiera f'saħħithom b'funzjoni epatika normali.

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).

Fatturi intrinġiċi 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-tnehhija 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 dozi ripetuti, ġenotossiċità tossiċità riproduttiva u studji ta' fototossiċità.

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

Reazzjonijiet avversi li ma kienux 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' dozi ripetuti fil-firien u xandini ċinomolgus. L-effetti deħru li kienu riversibbli wara li it-trattament ma baqax jingħata.

Bidliet iper/ipoplastiċi tal-chondrocytes fil-physis ġew innotati fi studji dwar it-tossiċità minhabba dozi 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' dozi kroniċi.

Bidliet fil-gilda f'ghamla ta' qxur, iperkeratosi, jew eritema kienu osservati fi studji dwar it-tossiċità f'xadini ċinomolugi. 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 lentikulari li jissgerixxu reazzjoni fotossika hafifa kienu osservati fil-firien trattati b'5 u 10 mg/kg ponatinib.

Fix-xadini ċinomolgus, 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 ġimgħat dwar it-tossiċità minn doża ripetuta b'1, 2.5 u 5 mg/kg. Ir-rilevanza klinika ta' dan ir-rizultat għadu mhux magħruf.

Fix-xadini ċinomialgus, atrofiġa 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 ġimgħat dwar it-tossiċità minn dozi ripetuti f'xadini ċinomialgus.

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

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

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

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'dozi 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.

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

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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 li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Rimi:

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

Immaniġġar:

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

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

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Ir-Renju Unit

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

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

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA DIN IL-KITBA

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. MANIFATTUR 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Haupt Pharma - AMAREG GmbH
Donaustauer Strasse 378
D-93055 Regensburg
Il-Ġermanja

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 REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiziti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat sal-24 ta' Novembru 2014.

• Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

F'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jaqbel mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali dwar id-disinn u l-kontenut tal-programm edukattiv, inkluż mezz ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekk ieħor tal-programm.

Il-programm edukattiv għandu l-għan li jipprovdi informazzjoni li tgħin biex jiġu identifikati pazjenti eliġibbli għat-terapija, ifiehem kif ponatinib għandu jintuża b'mod sikur, ir-riskji għall-pazjenti u r-reazzjonijiet avversi importanti li għalihom monitoraġġ u aġġustament fid-doża huma rakkomandati. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn ICLUSIG tqiegħed fis-suq it-tobba kollha li huma mistennija jippreskrivu ICLUSIG huma pprovduti bil-Fuljett għall-Professjonisti fil-Kura tas-Saħħa.

Elementi ewlenin tal-Fuljett għall-Professjonisti fil-Kura tas-Saħħa:

- L-importanza ta' valutazzjoni tar-riskji qabel ma tinbeda kura b'ponatinib.
 - Dejta disponibbli dwar ir-relazzjoni bejn id-doża u r-riskju ta' avvenimenti okklussivi vaskulari. Fatturi li għandhom jittiehdu f'kunsiderazzjoni jekk jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża f'pazjenti b'CP-CML li jkunu kisbu MCyR fin-nuqqas ta' avveniment avvers. Rakkomandazzjoni għal monitoraġġ mill-qrib tar-rispons jekk issir tnaqqis fid-doża.
 - Rakkomandazzjoni li għandu jiġi kkunsidrat twaqqif ta' ponatinib jekk ma jkunx sar rispons ematologiku komplut sa 3 xhur (90 jum).
 - Informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi importanti li għalihom monitoraġġ u/jew aġġustament fid-doża huma rakkomandati kif deskritt fl-SmPC: pankreatite, zieda fl-amylase u fil-livelli ta' lipase, majelosoppressjoni, anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, emorraġija, insuffiċjenza kardijaka/disfunzjoni tal-ventriklju tax-xellug, avvenimenti okklussivi vaskulari u pressjoni għolja.
 - Istruzzjonijiet dwar il-ġestjoni ta' avvenimenti avversi bbażati fuq monitoraġġ u modifikazzjoni fid-doża jew twaqqif tal-kura.
- **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-risultati ta' studju b'doża li tvarja.	Ġunju 2019

ANNEX 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' taghrif ghal kull informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola
180 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Ara l-fuljett ta' taghrif 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

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' md-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

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Ir-Renju Unit

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kartuna ta' Barra:
Iclusig 15 mg

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:
Tiblx il-kontenitur bid-desikkant li jinsab fil-flixxun.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' md-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

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead
Surrey KT22 9AD
Ir-Renju Unit

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. ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kartuna ta' Barra:
Iclusig 45 mg

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Iclusig 15 mg pilloli miksija b'rita

Iclusig 45 mg pilloli miksija b'rita

Ponatinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina 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-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex 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 tahzen 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 jieħdu l-benefiċċju ta' trattament minn mediċini 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 pozittiva 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 fformati id-demmi. F'din it-tip ta' lewkimja, parti mid-DNA (materjal ġenetiku) ġie irranġat mill-ġdid biex jiffirma kromosoma anormali, il-kromosoma Philadelphia.

Iclusig jappartjeni għal grupp ta' mediċini 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

Tieħux Iclusig

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tieghek qabel tiehu Iclusig jekk għandek:

- disturbi fil-fwied jew fil-frixa jew funzjoni tal-kliwi mnaqqa. It-tabib tieghek għandu mnejn ikun irid jiehu prekawzjonijiet addizzjonali.
- storja ta' abbuż ta' alkohol
- kellhom attakk tal-qalb jew puplesija qabel
- storja medika ta' emboli tad-demmm fil-kanali tad-demmm tieghek
- problemi fil-qalb, inkluż insuffiċjenza tal-qalb, taħbit irregolari tal-qalb, u titwil ta' QT
- pressjoni għolja
- storja medika ta' problemi ta' fsada

It-tabib tieghek ser jagħmel:

- evalwazzjonijiet tal-funzjoni tal-qalb tieghek u tal-kondizzjoni tal-arterji u tal-vini tieghek
- test biex jara l-ghadd shih 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 tissegħja lipase ser tiġi ċekkjata kull ġimagħtejn fl-ewwel xahrejn, imbagħad kull tant żmien. Waqfien tat-trattament jew tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ meta lipase jogħla.
- testijiet tal-fwied
Testijiet tal-funzjoni tal-fwied ser isiru regolarment, kif indikat mit-tabib tieghek.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini ohra u Iclusig

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina ohra.

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

- **ketoconazole, itraconazole, voriconazole:** medicini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet tal-moffa.
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** medicini għall-kura ta' infezzjoni ta' HIV.
- **clarithromycin, telithromycin, troleandomycin:** medicini biex jikkuraw infezzjonijiet batteriċi.
- **nefazodone:** medicina għall-kura ta' dipressjoni.
- **St. John's wort:** prodott magħmul mill-hxejjex għall-kura ta' dipressjoni.
- **carbamazepine:** medicina li tintuża għal kura ta' epilessija, stadji ewferiċi/dipressivi u ċertu tip ta' kundizzjonijiet ta' uġiġħ.
- **phenobarbital, phenytoin:** medicini użati fil-kura ta' epilessija.
- **rifabutin, rifampicin:** medicini użati fil-kura ta' tuberkolosi jew ċertu tip ta' infezzjonijiet.
- **digoxin:** medicina li tintuża għall-kura ta' dghufija tal-qalb.
- **dabigatran:** medicina li tevita l-formazzjoni ta' emboli tad-demmm.
- **colchicine:** medicina għall-kura ta' attakki tal-gotta.
- **pravastatin, rosuvastatin:** medicini li jbaxxu livelli għolja ta' kolesterol.
- **methotrexate:** medicina għall-kura ta' infjammazzjoni severa tal-ġogi (artrite reumatika), kanċer u l-marda tal-ġilda psorjasi.
- **sulfasalazine:** medicina 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 tieghek qabel tiehu din il-medicina.

- **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 johorġu tqal. **Irġiel** li jkunu qed jirċievu kura b'Iclusig huma avżati 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 tieghek jgħidlek li hu neċessarju, peress li jezistu riskji potenzjali għat-tarbija mhux mwielda.
- **Treddigh**
Waqqaf it-treddigh waqt it-trattament b'Iclusig. Mhux maghruf 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, hedla u gheja.

Iclusig fih lactose

Jekk it-tabib tieghek qallek li għandek intolleranza għaz-zokkor tal-halib (lactose) ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Iclusig

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

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

Iclusig huwa disponibbli bhala:

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

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

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

- 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-demmm
 - infjammazzjoni tal-frixa.
 - livelli oġhla tal-proteini tas-serum lipase jew amylase.
- tiżviluppa problemi fil-qalb jew fil-kanali tad-demmm.

L-użu ta' Iclusig jista' jkompli fiż-żmien, jew b'doża mnaqqsa, wara li l-każ ikun gie rizolt jew ikkontrollat. It-tabib tieghek jista' jevalwa r-rispons tieghek 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.

Tiblix il-kontenitur bid-desikkant li jinsab fil-flixkun.

Għal kemm iddum tuża

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

Jekk tiehu Iclusig aktar milli suppost

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk dan iseħh.

Jekk tinsa tiehu Iclusig

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li nsejt tiehu. Hu d-doża li jmiss fil-hin regolari tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Iclusig

M'għandekx tieqaf tiehu 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

Bhal 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 wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin.

Jekk jinkisbu riżultati mhux normali minn testijiet tad-demem, għandu jiġi kkuntattjat tabib immedjament.

Effetti sekondarji serji (komuni jaffettwaw utent wiehed sa 10 minn kull 100):

- infjammazzjoni tal-frixa. Għarraf lit-tabib tiegħek immedjament jekk ikollok infjammazzjoni tal-frixa. Is-sintomi huma ugiġh qawwi fl-istonku u fid-dahar.
- deni, hafna drabi b'sinjali oħra ta' infezzjoni kkawżat minn tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem
- attakk ta' qalb
- bidliet fil-livelli tad-demem:
 - tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli homor tad-demem (sintomi jinkludu: dgħufija, sturdament, gheja)
 - tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits fid-demem (sintomi jinkludu: tendenza oghla li tinfasad jew titbengel)
 - tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem li jissejhu newtrofili (sintomi jinkludu: tendenza oghla li taqdek infezzjoni)
 - zieda fil-livell ta' proteina fis-serum magħrufa bhala lipase
- disturb fir-ritmu tal-qalb, polz mhux normali
- insufficjenza tal-qalb (sintomi jinkludu: dgħufija, gheja, riglejn minfuħin)
- diffikultajiet fit-tehid tan-nifs
- dijarea
- embolu ta' demem f'vina fonda, ostruzzjoni f'daqqa ta' vina, embolu tad-demem f'kanal tad-demem tal-pulmun (sintomi jinkludu: fawra ta' shana, fwawar, hmura fil-wiċċ, diffikultà fit-tehid tan-nifs)

- puplesija (sintomi jinkludu: diffikultà biex titkellem jew tiċċaqlaq, nġhas, emigranja, sensazzjonijiet mhux normali)
- problemi fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem (sintomi jinkludu: uġigh fir-riglejn jew dirġhajn, kesha fl-estremitàjiet tar-riglejn u d-dirġhajn)
- tendenza oghla li tinfasad jew titbengel

Effetti sekondarji possibli **oħra** li jistgħu jsehhu bil-frekwenzi li ġejjin huma:

Effetti sekondarji komuni hafna (jaffettwaw aktar minn utent wiehed minn kull 10):

- infezzjoni fil-passaġġ tal-arja ta' fuq
- tnaqqis fl-aptit
- nuqqas ta' rqaq
- uġigh ta' ras, sturdament
- pressjoni għolja
- sogħla
- dijarea, rimettar, stitikezza, dardir
- zieda fil-livelli fid-demem ta' diversi enzimi tal-fwied imsejha:
 - alanine aminotransferase
 - aspartate aminotransferase
- raxx, ġilda xotta
- uġigh fl-ghadam, ġogi, dahar, dirġhajn jew riglejn, spażmi fil-muskoli
- għeja, akkumulazzjoni ta' fluwidu fid-dirġhajn u/jew riglejn, deni, uġigh

Effetti sekondarji komuni (jaffettwaw utent wiehed sa 10 minn kull 100):

- infezzjoni fil-pulmun, infezzjoni fid-demem, infjammazzjoni tal-follikoli tax-xagħar
- zamma ta' fluwidu
- deidratazzjoni
- livelli baxxi ta' kalcju, fosfat jew potassju fid-demem
- zieda fil-livelli ta' zokkor jew uric acid fid-demem, valuri għolja ta' trigliceridi fid-demem
- telf ta' piz
- puplesija zġhira, infart ċerebrali
- disturb fin-nervaturi fid-dirġhajn u/jew fir-riglejn (hafna drabi jikkawża tneħħim u uġigh fl-idejn u s-saqajn)
- letarġija, emigranja
- zieda jew tnaqqis fis-sens tal-mess jew tas-sensazzjoni, sensazzjoni mhux normali bħal tingiz, tneħħim u hakk
- vista mċajpra, għajn tinħass xotta
- nefha tat-tessuti fil-kappell tal-ghajn jew madwar l-ghajnejn ikkawżat minn fluwidu zejjed
- pressjoni skomda, thossok mimli, għafis jew uġigh fiċ-ċentru tas-sider (Angina pectoris)
- palpatazzjoni
- uġigh f'wahda jew fiż-żewġ saqajn meta timxi jew tagħmel xi eżerċizzju, li jgħaddi wara ftit minuti ta' mistrieħ
- fawra ta' shana, il-wiċċ jihmar
- fluwidu fit-toraċi (jista' jikkawża diffikultà fit-tehid tan-nifs), fsada mill-immieher, diffikultà biex tohloq hsejjes ta' vuċi, pressjoni għolja fil-pulmun
- livelli oghla fid-demem ta' enzimi tal-fwied jew tal-frixa:
 - amylase
 - alkaline phosphatase
 - gamma-glutamyltransferase
- hruq ta' stonku kkawżat minn rifluss tal-meraq tal-istonku, infjammazzjoni fil-halq, distenzjoni addominali jew skonfort jew indigestjoni, halq xott
- zieda fil-livell ta' bilirubin fid-demem - is-sustanza safranija li tirrizulta mit-tkissir tal-pigment tad-demem
- uġigh fil-muskoli, sistema skeletali, għonq jew sider
- raxx tal-ġilda, hakk, tqaxxir tal-ġilda, hmura, tbengil, uġigh fil-ġilda, telf ta' xagħar
- nefha tat-tessut fil-wiċċ ikkawżata minn fluwidu eċċessiv
- għaraq matul il-lejl, zieda fl-għaraq

- uġiġh fis-sider mhux konness mal-qalb
- ma tkunx tista' tiżviluppa jew iżomm erezzjoni
- sirdat, mard jixbah lill-influenza

Effetti sekondarji mhux komuni (jaffettwaw utent wiehed sa 10 minn kull 1,000):

- disturbi fil-metaboliżmu kkawżati mill-prodotti tat-tifrik ta' ċelluli tal-kanċer li qed imutu
- djuq tal-arterji fil-moħħ
- ostruzzjoni tal-kanali tad-demem fl-għajn
- disturb fil-vista
- problemi fil-qalb, problemi fil-kanali tad-demem fil-muskolu tal-qalb, uġiġh fin-naħa tax-xellug tas-sider, disfunzjoni tal-kompartiment tax-xellug tal-qalb
- djuq tal-kanali tad-demem, ċirkolazzjoni tad-demem hażina
- problemi taċ-ċirkolazzjoni fil-milsa
- fsada fl-istonku (sintomi jinkludu: uġiġh fl-istonku, tirremetti d-demem)
- ħsara fil-fwied, suffejra (sintomi jinkludu: il-ġilda u l-għajnejn jisfaru)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħžen 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-flixxkun u fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

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' 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).

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 wahda.

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

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

Fliexken ta' Iclusig 15 mg fihom jew 60 jew 180 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 ghat-Tqeghid fis-Suq

ARIAD Pharma Ltd.
Riverbridge House
Guildford Road
Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Ir-Renju Unit

Il-Manifattur

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Str. 378
93055 Regensburg, Il-Ġermanja

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/>