ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Iclusig 15 mg compresse rivestite con film
Compressa rivestita con film, bianca, biconvessa, rotonda, con diametro di circa 6 mm con la dicitura "A5" impressa su un lato.

Iclusig 30 mg compresse rivestite con film
Compressa rivestita con film, bianca, biconvessa, rotonda, con diametro di circa 8 mm con la dicitura "C7" impressa su un lato.

Iclusig 45 mg compresse rivestite con film
Compressa rivestita con film, bianca, biconvessa, rotonda, con diametro di circa 9 mm con la dicitura "AP4" impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iclusig è indicato in pazienti adulti affetti da:

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

- leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) resistenti a dasatinib; intolleranti a dasatinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato; oppure nei quali è stata identificata la mutazione **T315I**.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

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

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

L'interruzione del trattamento con ponatinib deve essere valutata qualora il paziente non evidenzi una risposta ematologica completa entro 3 mesi (90 giorni).

Il rischio di eventi occlusivi arteriosi potrebbe essere dose-dipendente. Una riduzione della dose di Iclusig a 15 mg deve essere valutata per i pazienti con LMC-FC che abbiano ottenuto una risposta citogenetica maggiore, tenendo conto dei seguenti fattori nella valutazione individuale del paziente: rischio cardiovascolare, effetti indesiderati del trattamento con ponatinib, tempo necessario ad ottenere una risposta e livelli di trascritto BCR-ABL (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). In caso di riduzione della dose, si raccomanda un monitoraggio attento della risposta. Nei pazienti con perdita della risposta, la dose di Iclusig può essere aumentata nuovamente al dosaggio precedentemente tollerato di 30 mg o 45 mg una volta al giorno per via orale.

Gestione delle tossicità

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

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

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

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

Tabella 1 Modifiche della dose per mielosoppressione

ANC* < 1,0 x 10^9/l o piastrine < 50 x 10^9/l	Prima manifestazione: • Iclusig deve essere sospeso e ripreso con la stessa dose dopo il recupero fino a ANC ≥ 1,5 x 10^9/l e piastrine ≥ 75 x 10^9/l
	Recidiva a 45 mg: • Iclusig deve essere sospeso e ripreso con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a ANC ≥ 1,5 x 10^9/l e piastrine ≥ 75 x 10^9/l
	Recidiva a 30 mg: • Iclusig deve essere sospeso e ripreso con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a ANC ≥ 1,5 x 10^9/l e piastrine ≥ 75 x 10^9/l
*ANC = conta assoluta dei neutrofili	

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

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

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

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

Pancreatite di grado 2 e/o aumento asintomatico di lipasi/amilasi	Iclusig deve essere proseguito alla stessa dose
Aumento asintomatico di grado 3 o 4 di lipasi/amilasi (> 2,0 x IULN*) soltanto	Esordio a 45 mg: • Iclusig deve essere sospeso e ripreso con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a ≤ grado 1 (< 1,5 x IULN) Esordio a 30 mg: • Iclusig deve essere sospeso e ripreso con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a ≤ grado 1 (< 1,5 x IULN) Esordio a 15 mg: • L'interruzione di Iclusig deve essere considerata
Pancreatite di grado 3	Esordio a 45 mg: • Iclusig deve essere sospeso e ripreso con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a < grado 2 Esordio a 30 mg: • Iclusig deve essere sospeso e ripreso con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a < grado 2 Esordio a 15 mg: • L'interruzione di Iclusig deve essere considerata
Pancreatite di grado 4	Iclusig deve essere interrotto
*IULN = limite massimo istituzionale normale	

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

Tabella 3 Modifiche della dose raccomandata in caso di tossicità epatica

Aumento delle transaminasi epatiche > 3 × ULN* Grado 2 persistente (più di 7 giorni) Grado 3 o maggiore	Esordio a 45 mg: • Iclusig deve essere sospeso e la funzionalità epatica deve essere monitorata • Iclusig deve essere ripreso con una dose di 30 mg dopo il recupero fino a ≤ grado 1 (< 3 × ULN) o recupero al grado pre-trattamento Esordio a 30 mg: • Iclusig deve essere sospeso e ripreso con una dose di 15 mg dopo il recupero fino a ≤ grado 1 o recupero al grado pre-trattamento Esordio a 15 mg: • Iclusig deve essere interrotto
Aumento di AST o ALT ≥ 3 × ULN in concomitanza con aumento di bilirubina > 2 × ULN e fosfatasi alcalina < 2 × ULN	Iclusig deve essere interrotto

*ULN = limite massimo normale per il laboratorio

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

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

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

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

Modo di somministrazione
Iclusig è per uso orale. Le compresse devono essere ingerite intere. I pazienti non devono frantumare né sciogliere le compresse. Iclusig può essere assunto con o senza cibo.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni avverse importanti

Mielosoppressione
Iclusig è associato a trombocitopenia, neutropenia e anemia severe (grado 3 o 4 secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute). La maggior parte dei pazienti con riduzione della conta piastrinica, anemia o neutropenia di grado 3 o 4 ha presentato queste

alterazioni nei primi 3 mesi di trattamento. La frequenza di tali eventi avversi è maggiore nei pazienti con LMC in fase accelerata (LMC-FA) o LMC in fase blastica (LMC-FB)/LLA Ph+, rispetto alla LMC in fase cronica (LMC-FC). Si deve eseguire un esame emocromocitometrico ogni 2 settimane per i primi 3 mesi, e successivamente ogni mese o come clinicamente indicato. La mielosoppressione è stata generalmente reversibile e solitamente gestibile sospendendo temporaneamente Iclusig o riducendone la dose (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Nello studio di fase 2 PACE si sono verificate reazioni avverse con occlusione arteriosa, incluse reazioni gravi (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti hanno manifestato più di 1 tipo di evento.

Il tempo mediano all'insorgenza dei primi eventi occlusivi arteriosi del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico è stato rispettivamente di 351, 611 e 605 giorni.

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

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

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

Tromboembolia venosa
Nello studio di fase 2 PACE si sono verificate reazioni avverse tromboemboliche venose, incluse reazioni gravi (vedere paragrafo 4.8).

Si deve effettuare un monitoraggio al fine di rilevare evidenze di eventi tromboembolici. In caso di eventi tromboembolici, Iclusig deve essere interrotto immediatamente. La decisione di riprendere la terapia con Iclusig deve basarsi su una valutazione del beneficio-rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Nei pazienti trattati con Iclusig si sono verificate occlusioni venose retiniche associate in alcuni casi a compromissione permanente della capacità visiva o perdita permanente della vista. In caso di visione ridotta od offuscata è necessario eseguire un esame oftalmologico (incluso l'esame del fondo oculare).

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

In caso di significativo peggioramento dell'ipertensione, labile o resistente a trattamento, il trattamento deve essere interrotto e l'eventuale presenza di stenosi dell'arteria renale deve essere considerata.

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

Aneurismi e dissezioni arteriose
L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni arteriose. Prima di iniziare con Iclusig, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurisma.

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

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

Epatotossicità
Iclusig può portare ad aumenti dei livelli di ALT, AST, bilirubina e fosfatasi alcalina. Nella maggior parte dei pazienti con segni di epatotossicità, il primo evento si è verificato durante il primo anno di trattamento. È stata osservata insufficienza epatica (anche ad esito fatale). Prima di iniziare il trattamento eseguire gli esami per la funzionalità epatica e monitorarli periodicamente, come clinicamente indicato.

Emorragie
Emorragie severe, compresi eventi mortali, si sono verificate in pazienti trattati con Iclusig. L'incidenza degli eventi di sanguinamento severi è risultata superiore in pazienti con LMC-FA, LMC-FB e LLA Ph+. L'emorragia gastrointestinale e l'ematoma subdurale sono stati gli eventi di sanguinamento di grado 3/4 riportati con maggiore frequenza. La maggior parte degli eventi emorragici, ma non tutti, si sono verificati in pazienti con trombocitopenia di grado 3/4. Iclusig deve essere interrotto e i pazienti devono essere valutati rispetto a eventi emorragici gravi o severi.

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

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

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
Sono stati riportati casi post-marketing di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) in pazienti trattati con Iclusig.
La PRES è una malattia neurologica che può manifestarsi con segni e sintomi come crisi convulsive, mal di testa, vigilanza ridotta, alterata funzione mentale, perdita della vista, e altri disturbi neurologici e visivi. Se diagnosticata, interrompere il trattamento con Iclusig e riprendere il trattamento solo nel caso in cui l'evento sia stato risolto e se il beneficio nel continuare il trattamento supera il rischio di insorgenza della PRES.

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

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

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

Popolazioni speciali

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sostanze che possono aumentare le concentrazioni sieriche di ponatinib

Inibitori del CYP3A
Ponatinib è metabolizzato dal CYP3A4.
La somministrazione concomitante di una singola dose orale di 15 mg di Iclusig in presenza di ketoconazolo (400 mg al giorno), un forte inibitore del CYP3A, ha portato a modesti aumenti dell'esposizione sistemica a ponatinib, con valori $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} per ponatinib più alti rispettivamente del 78% e del 47% rispetto ai valori riscontrati con la somministrazione del solo ponatinib.

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

Sostanze che possono ridurre le concentrazioni sieriche di ponatinib

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

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

Sostanze le cui concentrazioni sieriche possono essere alterate da ponatinib

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Nello studio di fase 2 PACE (paragrafo 5.1), le reazioni avverse gravi più comuni > 2% (frequenze in corso di trattamento) sono state polmonite (7,3%), pancreatite (5,8%), dolore addominale (4,7%), fibrillazione atriale (4,5%), piressia (4,5%), infarto del miocardio (4,0%), malattia occlusiva di arteria periferica (3,8%), anemia (3,8%), angina pectoris (3,3%), riduzione della conta piastrinica (3,1%), neutropenia febbrile (2,9%), ipertensione (2,9%), malattia coronarica (2,7%), insufficienza cardiaca congestizia (2,4%), accidente cerebrovascolare (2,4%), sepsi (2,4%), cellulite (2,2%), insufficienza renale acuta (2,0%), infezione delle vie urinarie (2,0%) e aumento della lipasi (2,0%).

Reazioni avverse gravi quali occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate rispettivamente nel 10%, 7% e 9% dei pazienti trattati con Iclusig (frequenze in corso di trattamento). Reazioni gravi con occlusione venosa si sono verificate nel 5% dei pazienti (frequenze in corso di trattamento).

Reazioni avverse quali occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate rispettivamente nel 13%, 9% e 11% dei pazienti trattati con Iclusig (frequenze in corso di trattamento). Nel complesso, reazioni avverse con occlusione arteriosa si sono verificate nel 25% dei pazienti trattati con Iclusig nello studio di fase 2 PACE con follow-up minimo di 64 mesi, con reazioni avverse gravi verificatesi nel 20% dei pazienti. Alcuni pazienti hanno manifestato più di un tipo di evento.

Reazioni tromboemboliche venose (frequenze in corso di trattamento) si sono verificate nel 6% dei pazienti. L'incidenza degli eventi tromboembolici è superiore nei pazienti con LLA Ph+ o LMC-FB rispetto ai pazienti con LMC-FA o LMC-FC. Nessun evento occlusivo venoso è stato fatale.

Dopo follow-up minimo di 64 mesi, le percentuali di reazioni avverse che hanno portato alla sospensione erano 20% nella LMC-FC, 11% nella LMC-FA, 15% nella LMC-FB e 9% nella LLA Ph+.

Nello studio di fase 2 OPTIC (vedere paragrafo 5.1) con durata mediana del follow-up di 31,1 mesi, si sono verificate reazioni avverse con occlusione arteriosa complessivamente nel 10% dei pazienti trattati con Iclusig (coorte 45 mg), e reazioni avverse gravi nel 4,3% dei pazienti (coorte 45 mg). Reazioni avverse quali occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico si sono verificate rispettivamente nel 4,3%, 2,1% e 3,2% (frequenze in corso di trattamento) dei pazienti trattati con Iclusig (coorte 45 mg). Dei 94 pazienti appartenenti alla coorte 45 mg, 1 paziente ha manifestato una reazione tromboembolica venosa.

Tabella delle reazioni avverse
Le frequenze delle reazioni avverse si basano su 449 pazienti con LMC e LLA Ph+ esposti a ponatinib nello studio di fase 2 PACE. Per informazioni sulle principali caratteristiche dei partecipanti allo studio, vedere paragrafo 5.1. Le reazioni avverse riportate in tutti i pazienti con LMC e LLA Ph+ sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la frequenza nella Tabella 4. Le categorie di frequenza sono molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	infezione delle vie respiratorie superiori
	Comune	polmonite, sepsi, follicolite, cellulite infettiva
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	anemia, conta delle piastrine diminuita, conta dei neutrofili diminuita
	Comune	pancitopenia, neutropenia febbrile, conta dei leucociti diminuita, conta dei linfociti diminuita
Patologie endocrine	Comune	ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	appetito ridotto
	Comune	disidratazione, ritenzione idrica, ipocalcemia, iperglicemia, iperuricemia, ipofosfatemia, ipertrigliceridemia, ipokaliemia, peso diminuito, iponatremia
	Non comune	sindrome da lisi tumorale
Disturbi psichiatrici	Molto comune	insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	cefalea, capogiro
	Comune	accidente cerebrovascolare, infarto cerebrale, neuropatia periferica, letargia, emicrania, iperestesia, ipoestesia, parestesia, attacco ischemico transitorio
	Non comune	stenosi dell'arteria cerebrale, emorragia cerebrale, emorragia intracranica, Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile*
Patologie dell'occhio	Comune	visione offuscata, secchezza oculare, edema periorbitale, edema delle palpebre, congiuntivite, compromissione del visus
	Non comune	trombosi della vena retinica, occlusione della vena retinica, occlusione dell'arteria retinica
Patologie cardiache	Comune	insufficienza cardiaca, infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica, angina pectoris, versamento pericardico, fibrillazione atriale, frazione di eiezione ridotta, sindrome coronarica acuta, flutter atriale
	Non comune	ischemia miocardica, fastidio cardiaco, cardiomiopatia ischemica, arteriospasmo coronarico, disfunzione del ventricolo sinistro

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie vascolari	Molto comune	ipertensione
	Comune	malattia occlusiva arteriosa periferica, ischemia periferica, stenosi di arteria periferica, claudicazione intermittente, trombosi venosa profonda, vampata di calore, rossore
	Non comune	scarsa circolazione periferica, infarto della milza, embolia venosa, trombosi venosa, crisi ipertensiva, stenosi dell'arteria renale
	Non nota	aneurismi e dissezioni arteriose
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	dispnea, tosse
	Comune	embolia polmonare, versamento pleurico, epistassi, disfonia, ipertensione polmonare
Patologie gastrointestinali	Molto comune	dolore addominale, diarrea, vomito, costipazione, nausea, lipasi aumentata
	Comune	pancreatite, amilasi aumentata, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite, dispepsia, distensione dell'addome, fastidio addominale, bocca secca, emorragia gastrica
Disturbi epatobiliari	Molto comune	alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata
	Comune	bilirubina ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, gamma-glutamiltransferasi aumentata
	Non comune	epatotossicità, insufficienza epatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	eruzione cutanea, cute secca, prurito
	Comune	esantema pruriginoso, eruzione esfoliativa, eritema, alopecia, esfoliazione della cute, sudorazione notturna, iperidrosi, petecchie, ecchimosi, dolore cutaneo, dermatite esfoliativa, ipercheratosi, iperpigmentazione della cute
	Raro	pannicolite (compreso eritema nodoso)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	dolore osseo, artralgia, mialgia, dolore agli arti, dolore alla schiena, spasmi muscolari
	Comune	dolore muscoloscheletrico, dolore al collo, dolore toracico muscolo-scheletrico
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	disfunzione erettile
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	affaticamento, astenia, edema periferico, piressia, dolore
	Comune	brividi, malattia simil-influenzale, dolore toracico non cardiaco, massa, edema del volto

*Segnalazioni spontanee da esperienza post-marketing

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Occlusione vascolare (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)
In pazienti trattati con Iclusig si è verificata occlusione vascolare grave, tra cui eventi cardiovascolari, cerebrovascolari e vascolari periferici ed eventi trombotici venosi. Tali eventi si sono manifestati in pazienti con o senza fattori di rischio cardiovascolare, inclusi pazienti di età uguale o inferiore a

50 anni. Gli eventi avversi di occlusione arteriosa sono stati più frequenti con l'aumento dell'età e nei pazienti con storia di ischemia, ipertensione, diabete o iperlipidemia.

Nello studio di fase 2 PACE (vedere paragrafo 5.1) con follow-up minimo di 64 mesi, si sono verificate reazioni avverse quali occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico (frequenze in corso di trattamento) rispettivamente nel 13%, 9% e 11% dei pazienti trattati con Iclusig. Nel complesso, le reazioni avverse con occlusione arteriosa si sono verificate nel 25% dei pazienti trattati con Iclusig nello studio di fase 2 PACE, con reazioni avverse gravi verificatesi nel 20% dei pazienti. Alcuni pazienti hanno manifestato più di un tipo di evento. Il tempo mediano all'insorgenza dei primi eventi di occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico nello studio PACE è stato rispettivamente di 351, 611 e 605 giorni. Reazioni tromboemboliche venose (frequenze in corso di trattamento) si sono verificate nel 6% dei pazienti.

Nello studio di fase 2 OPTIC (vedere paragrafo 5.1) con follow-up mediano di 31,1 mesi, le reazioni avverse quali occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico (frequenze in corso di trattamento) si sono verificate rispettivamente nel 4,3%, 2,1% e 3,2% dei pazienti trattati con Iclusig (coorte 45 mg). Nel complesso, le reazioni avverse con occlusione arteriosa si sono verificate nel 10% dei pazienti trattati con Iclusig (coorte 45 mg), con reazioni avverse gravi verificatesi nel 4,3% dei pazienti (coorte 45 mg). Il tempo mediano all'insorgenza dei primi eventi di occlusione arteriosa del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico nello studio OPTIC è stato rispettivamente di 295, 379 e 23 giorni. Dei 94 pazienti in OPTIC (coorte 45 mg), 1 paziente ha manifestato una reazione tromboembolica venosa.

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

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

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

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR)
Reazioni cutanee gravi (come la sindrome di Stevens-Johnson) sono state segnalate con alcuni inibitori della tirosina-chinasi BCR-ABL. I pazienti devono essere avvisati di riferire immediatamente sospette reazioni cutanee, soprattutto se associate a formazione di vesciche, esfoliazione cutanea, interessamento delle mucose o sintomi sistemici.

Tabella 5 Incidenza di anomalie di grado 3/4* rilevanti dal punto di vista clinico in ≥ 2% dei pazienti in ogni gruppo di malattia nello studio di fase 2 (N = 449); follow-up minimo di 64 mesi per tutti i pazienti ancora in trattamento

Analisi di laboratorio	Tutti i pazienti (N = 449) (%)	LMC-FC (N = 270) (%)	LMC-FA (N = 85) (%)	LMC-FB/ LLA Ph+ (N = 94) (%)
Ematologia				
Trombocitopenia (riduzione della conta piastrinica)	40	35	49	46
Neutropenia (riduzione di ANC)	34	23	52	52
Leucopenia (riduzione di WBC)	25	12	37	53
Anemia (riduzione di Hgb)	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28
Biochimica				
Aumento delle lipasi	14	14	13	14
Riduzione del fosforo	10	10	13	9
Aumento del glucosio	7	8	13	1
Aumento dell'ALT	6	4	8	7
Riduzione del sodio	5	6	6	2
Aumento dell'AST	4	3	5	3
Aumento delle amilasi	4	4	4	3
Riduzione del potassio	2	< 1	6	2
Aumento del potassio	2	2	1	3
Aumento della fosfatasi alcalina	2	2	4	2
Bilirubina	1	< 1	2	1
Riduzione del calcio	1	< 1	2	1

ALT = alanina aminotransferasi; ANC = conta assoluta dei neutrofili; AST = aspartato aminotransferasi; Hgb = emoglobina; WBC = conta leucocitaria.
*Segnalate utilizzando i Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute versione 4.0.

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi, codice ATC: L01EA05

Ponatinib è un potente inibitore di tutti i BCR-ABL con elementi strutturali, compreso un triplo legame carbonio-carbonio, che rendono possibile un legame ad alta affinità ai BCR-ABL nativi e alle forme mutanti delle ABL chinasi. Ponatinib inibisce l'attività tirosin-chinasica di ABL e del mutante ABL T315I con valori IC_{50} rispettivamente di 0,4 e 2,0 nM. In saggi cellulari, ponatinib è stato in grado di superare la resistenza a imatinib, dasatinib e nilotinib mediata da mutazioni del dominio chinasico BCR-ABL. In studi preclinici sulla mutagenesi, la concentrazione di ponatinib sufficiente per inibire nella misura di più del 50% la vitalità delle cellule che esprimono tutti i mutanti BCR-ABL testati (compreso T315I) e reprimere la comparsa di cloni mutanti, è stata 40 nM. In un saggio cellulare di mutagenesi accelerata non sono state rilevate mutazioni in BCR-ABL in grado di conferire resistenza a 40 nM di ponatinib.
Ponatinib ha prodotto una contrazione tumorale ed una prolungata sopravvivenza in topi portatori di tumori che esprimevano BCR-ABL nativo o mutanti T315I.
A dosi di 30 mg o più, tipicamente le concentrazioni plasmatiche minime di ponatinib allo *steady-state* superano 21 ng/ml (40 nM). A dosi di 15 mg o più, 32 pazienti su 34 (94%) hanno evidenziato una riduzione di $\geq$ 50% della fosforilazione CRK-like (CRKL), un biomarcatore dell'inibizione di BCR-ABL, all'interno di cellule mononucleate del sangue periferico. Ponatinib inibisce l'attività di altre chinasi clinicamente rilevanti con valori di IC_{50} inferiori a 20 nM e ha dimostrato attività cellulare contro RET, FLT3, e KIT e membri delle famiglie chinasiche FGFR, PDGFR e VEGFR.

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

L'endpoint primario di efficacia nella LMC-FC era la risposta citogenetica maggiore (MCyR), che includeva risposte citogenetiche complete e parziali (CCyR e PCyR) entro 12 mesi. Gli endpoint secondari di efficacia nella LMC-FC erano la risposta ematologica completa (CHR) e la risposta molecolare maggiore (MMR).

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

Per tutti i pazienti, ulteriori endpoint secondari di efficacia comprendevano: conferma di MCyR, tempo alla risposta, durata della risposta, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale. Inoltre, sono state condotte analisi post-hoc per valutare la relazione tra i risultati a breve termine della risposta citogenetica (MCyR) e della risposta molecolare (MMR) con i risultati a lungo termine di PFS e OS, mantenimento della risposta (MCyR e MMR) dopo riduzione della dose e PFS e OS in base alla condizione evento occlusivo arterioso.

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

Tabella 6 Caratteristiche demografiche e patologiche dello studio PACE

Caratteristiche dei pazienti all'ingresso nello studio	**Popolazione totale di sicurezza N = 449**
Età	
Mediana, anni (range)	59 (18-94)
Sesso, n (%)	
Maschi	238 (53%)
Razza, n (%)	
Asiatici	59 (13%)
Neri/Afroamericani	25 (6%)
Bianchi	352 (78%)
Altri	13 (3%)
Stato di validità ECOG, n (%)	
ECOG = 0 oppure 1	414 (92%)
Anamnesi patologica	
Tempo mediano dalla diagnosi alla prima dose, anni (range)	6,09 (0,33-28,47)
Resistenti a precedente terapia con TKI[a *], n (%)	374 (88%)
Precedente terapia con TKI - numero di regimi, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutazione BCR-ABL rilevata all'ingresso nello studio, n (%)[b]	
Nessuna	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
Comorbidità	
Ipertensione	159 (35%)
Diabete	57 (13%)
Ipercolesterolemia	100 (22%)
Storia di cardiopatia ischemica	67 (15%)

[a]* su 427 pazienti che riferivano precedente terapia TKI con dasatinib o nilotinib
[b] Fra i pazienti con una o più mutazioni del dominio chinasico BCR-ABL rilevate all'ingresso nello studio, sono state rilevate 37 mutazioni uniche.

Complessivamente, il 55% dei pazienti presentava una o più mutazioni del dominio chinasico BCR-ABL all'ingresso nello studio. Le mutazioni più frequenti erano: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) e F359V (4%). Nel 67% dei pazienti con LMC-FC nella coorte R/I, non sono state rilevate mutazioni all'ingresso nello studio.

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

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

	Totale (N = 267)	**Resistenti o Intolleranti**	
		Coorte R/I (N = 203)	**Coorte T315I (N = 64)**
Risposta citogenetica			
Maggiore (MCyR) [a] % (IC 95%)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (CCyR) % (IC 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Risposta molecolare maggiore [b] % (IC 95%)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)

[a] L'endpoint primario per le coorti di LMC-FC era la MCyR, che combina risposte citogenetiche sia complete (Assenza di cellule Ph+ rilevabili), sia parziali (Cellule Ph+ fra 1% e 35%).
[b] Misurata nel sangue periferico. Definita come un rapporto ≤ 0,1% tra BCR-ABL e trascritti di ABL sulla Scala Internazionale (SI) (ossia ≤ 0,1% BCR-ABL^{SI}; i pazienti devono avere il trascritto b2a2/b3a2 (p210)), nel sangue periferico, misurato mediante reazione a catena delle polimerasi con transcriptasi inversa quantitativa (qRT PCR).
Data di cut-off della banca dati: 06 Febbraio 2017.

I pazienti con LMC-FC che avevano ricevuto un minor numero di precedenti trattamenti con TKI, hanno ottenuto risposte citogenetiche, ematologiche e molecolari superiori. Dei pazienti con LMC-FC trattati precedentemente con uno, due, tre o quattro TKI, rispettivamente il 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) e 58% (7/12) hanno ottenuto una MCyR durante la terapia con Iclusig. L'intensità della dose mediana è stata di 28 mg/die, ovvero il 63% della dose prevista di 45 mg.

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

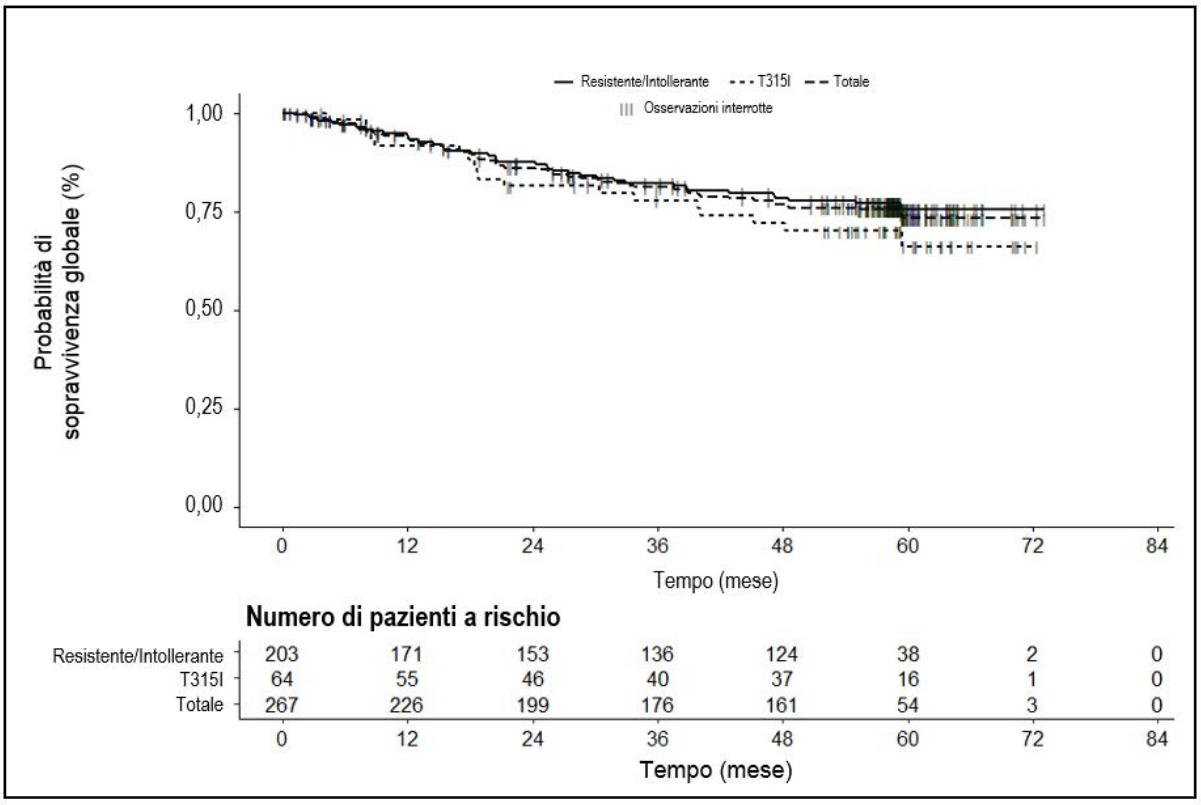
Per tutte le mutazioni BCR-ABL rilevate all'ingresso nello studio in più di un paziente con LMC-FC, è stata ottenuta una MCyR dopo terapia con Iclusig.

Nei pazienti con LMC-FC che hanno conseguito una MCyR, il tempo mediano alla MCyR è stato 2,8 mesi (range: 1,6-11,3 mesi), e nei pazienti che hanno conseguito una MMR, il tempo mediano alla MMR è stato 5,5 mesi (range: 1,8-55,5 mesi). Alla data di redazione del resoconto aggiornato con un follow-up minimo per tutti i pazienti in trattamento di 64 mesi, le durate mediane di MCyR e MMR non erano state ancora raggiunte. In base alle stime di Kaplan-Meier, si prevede che l'82% (IC 95%: [74%-88%]) dei pazienti con LMC-FC (durata media del trattamento: 32,2 mesi) che hanno ottenuto una MCyR manterranno tale risposta a 48 mesi e che il 61% (IC 95%: [51%-70%]) dei pazienti con LMC-FC che hanno ottenuto una MMR manterranno tale risposta a 36 mesi. La probabilità di tutti i pazienti con LMC-FC di mantenere la MCyR e la MMR non ha subito ulteriori modifiche quando l'analisi è stata estesa ai 5 anni.

Con un follow-up minimo di 64 mesi, nel 3,4% (9/267) dei pazienti con LMC-FC la malattia si è evoluta in LMC-FA o LMC-FB.

Per la totalità dei pazienti con LMC-FC (N = 267), cosi come per i pazienti con LMC-FC della coorte A R/I (N = 203) e i pazienti della coorte B T315I (N = 64), la sopravvivenza globale mediana non è stata ancora raggiunta. Per l'intero gruppo con LMC-FC la probabilità di sopravvivenza a 2, 3, 4 e 5 anni è stimata all'86.0%, 81.2%, 76.9%, e 73.3% rispettivamente, come mostrato in Figura 1.

Figura 1 – Stime di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale in popolazione con LMC-FC (Popolazione trattata)



Nei pazienti con LMC-FC che hanno ottenuto una risposta MCyR o MMR entro il primo anno di trattamento, i dati relativi alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) e alla sopravvivenza globale (OS) presentavano un miglioramento statisticamente significativo rispetto ai dati dei pazienti che non avevano raggiunto le tappe previste dal trattamento. Una risposta MCyR a 3 mesi era strettamente correlata in maniera statisticamente significativa, con la PFS e la OS ($p< 0,0001$ e $p = 0,0006$ rispettivamente). La significatività statistica è stata raggiunta nella correlazione di PFS e OS con una MCyR a 12 mesi ($p = < 0,0001$ e $p = 0,0012$ rispettivamente).

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

	LMC in fase accelerata			LMC in fase blastica		
	Totale (N = 83)	Resistenti o Intolleranti		Totale (N = 62)	Resistenti o Intolleranti	
		Coorte R/I (N = 65)	Coorte T315I (N = 18)		Coorte R/I (N = 38)	Coorte T315I (N = 24)
Percentuale di risposta ematologica						
Maggiore[a] (MaHR) % (IC 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Completa[b] (CHR) % (IC 95%)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Risposta citogenetica maggiore[c] % (IC 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

[a] L'endpoint primario per le coorti di LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ era la MaHR, che combina risposte ematologiche complete e assenza di evidenze di leucemia.
[b] CHR: WBC ≤ ULN istituzionale, ANC ≥ 1.000/mm^3, piastrine ≥ 100.000/mm^3, assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, blasti midollari ≤ 5%, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili < 5% nel sangue periferico, nessun coinvolgimento extramidollare (compresa assenza di epatomegalia o splenomegalia).
[c] La MCyR combina risposte citogenetiche sia complete (Assenza di cellule Ph+ rilevabili), sia parziali (Cellule Ph+ fra 1% e 35%).
Data di cut-off della banca dati: 06 Febbraio 2017.

L'intensità della dose mediana è stata di 32 mg/die per i pazienti con LMC-FA.

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

	Totale (N = 32)	Resistenti o Intolleranti	
		Coorte R/I (N = 10)	Coorte T315I (N = 22)
Percentuale di risposta ematologica			
Maggiore[a] (MaHR) % (IC 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa[b] (CHR) % (IC 95%)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Risposta citogenetica maggiore[c] % (IC 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

[a] L'endpoint primario per le coorti di LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ era la MaHR, che combina risposte ematologiche complete e assenza di evidenze di leucemia.
[b] CHR: WBC ≤ ULN istituzionale, ANC ≥ 1.000/mm^3, piastrine ≥ 100.000/mm^3, assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, blasti midollari ≤ 5%, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili < 5% nel sangue periferico, nessun coinvolgimento extramidollare (compresa assenza di epatomegalia o splenomegalia).
[c] La MCyR combina risposte citogenetiche sia complete (Assenza di cellule Ph+ rilevabili), sia parziali (Cellule Ph+ fra 1% e 35%).
Data di cut-off della banca dati: 06 Febbraio 2017

L’intensità della dose mediana è stata di 44 mg/die per i pazienti con LMC-FB/LLA Ph+.

Il tempo mediano alla MaHR in pazienti con LMC-FA, LMC-FB e LLA Ph+ è stato rispettivamente 0,7 mesi (range: 0,4-5,8 mesi), 1,0 mesi (range: 0,4-3,7 mesi) e 0,7 mesi (range: 0,4-5,5 mesi). Alla data di redazione del resoconto aggiornato con un periodo minimo di follow-up di 64 mesi per tutti i pazienti in trattamento, la durata mediana della MaHR per i pazienti con LMC-FA (durata mediana del trattamento: 19,4 mesi), LMC-FB (durata mediana del trattamento: 2,9 mesi), e LLA Ph+ (durata mediana del trattamento: 2,7 mesi) è stata stimata rispettivamente in 12,9 mesi (range: 1,2-68,4 mesi), 6,0 mesi (range: 1,8-59,6 mesi), e 3,2 mesi (range: 1,8-12,8 mesi).

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

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

<u>Riduzione della dose in pazienti LMC-FC</u>

Nello studio di fase 2 PACE, sono state raccomandate riduzioni della dose dopo l’insorgenza di eventi avversi; sono state introdotte in questo studio ulteriori raccomandazioni per una riduzione prospettica della dose in tutti i pazienti LMC-FC in assenza di eventi avversi, allo scopo di ridurre il rischio di eventi occlusivi vascolari.

Su un follow-up minimo di 48 mesi, e circa 2 anni dopo la raccomandazione per una riduzione prospettica della dose, i pazienti LMC-FC ancora in trattamento erano 110. La maggior parte di costoro (82 pazienti su 110; 75%) riceveva 15 mg come ultima dose, mentre 24 pazienti su 110 (22%) ricevevano 30 mg e 4 pazienti su 110 (4%) ricevevano 45 mg. All’inizio della fase di chiusura dello studio (follow up minimo di 64 mesi, e più di 3 anni dopo la raccomandazione per una riduzione prospettica della dose), 99 pazienti con LMC-FC erano in trattamento e 77 (78%) di questi pazienti avevano ricevuto 15 mg come loro ultima dose dello studio.

Sicurezza
Nello studio di fase 2 PACE, 86 pazienti LMC-FC hanno ottenuto una MCyR alla dose di 45 mg, 45 pazienti LMC-FC hanno ottenuto una MCyR dopo una riduzione della dose a 30 mg, prevalentemente per eventi avversi.
Eventi occlusivi vascolari sono stati rilevati in 44 dei suddetti 131 pazienti. La maggior parte di questi eventi si è verificata alla dose a cui il paziente ha ottenuto la risposta MCyR; un numero minore di eventi si è verificato dopo la riduzione della dose.

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

	Dose più recente all'insorgenza del primo evento occlusivo vascolare		
	45 mg	**30 mg**	**15 mg**
MCyR ottenuta a 45 mg (N = 86)	19	6	0
MCyR ottenuta a 30 mg (N = 45)	1	13	5

Il tempo mediano all'insorgenza dei primi eventi occlusivi arteriosi del sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e vascolare periferico è stato rispettivamente di 351, 611 e 605 giorni. Dopo aggiustamento per l'esposizione, l'incidenza dei primi eventi occlusivi arteriosi era maggiore nei primi due anni di follow-up e diminuiva alla riduzione dell'intensità della dose giornaliera (a seguito di raccomandazione per la riduzione prospettica della dose). Anche altri fattori, in aggiunta al dosaggio, potrebbero contribuire al rischio di occlusione arteriosa.

Efficacia
I dati di mantenimento della risposta (MCyR e MMR) nello studio di fase 2 PACE sono disponibili per tutti i pazienti LMC-FC sottoposti alla riduzione della dose per un motivo qualsiasi. Nella Tabella 11 sono riportati tali dati relativi ai pazienti che hanno ottenuto una risposta MCyR e MMR a 45 mg; dati simili sono disponibili per i pazienti che hanno ottenuto una risposta MCyR e MMR a 30 mg.

La maggior parte dei pazienti sottoposti a riduzione della dose ha conservato la risposta (MCyR e MMR) per tutta la durata del follow-up attualmente disponibile. Una percentuale di pazienti non è stata sottoposta ad alcuna riduzione della dose in base a valutazioni individuali del rapporto beneficio/rischio.

Tabella 11 Conservazione della risposta in pazienti LMC-FC che hanno ottenuto una MCyR o MMR alla dose di 45 mg (estrazione dei dati 06 Febbraio 2017)

	MCyR ottenuta a 45 mg (N = 86)		**MMR ottenuta a 45 mg (N = 63)**	
	Numero di pazienti	**MCyR conservata**	**Numero di pazienti**	**MMR conservata**
Nessuna riduzione della dose	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Riduzione della dose a 30 mg soltanto	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ mese 3 riduzione a 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ mese 6 riduzione a 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ mese 12 riduzione a 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ mese 18 riduzione a 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ mese 24 riduzione a 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ mese 36 riduzione a 30 mg	1	1 (100%)	-	-
Qualunque tipo di riduzione della dose a 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ mese 3 riduzione a 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ mese 6 riduzione a 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ mese 12 riduzione a 15 mg	44	44 (100%)	34	33(97%)
≥ mese 18 riduzione a 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ mese 24 riduzione a 15 mg	32	32(100%)	23	23 (100%)
≥ mese 36 riduzione a 15 mg	8	8(100%)	4	4 (100%)

L'attività antileucemica di Iclusig è stata valutata anche in uno studio di Fase I sull'incremento della dose, che ha incluso 65 pazienti con LMC e LLA Ph+ e che è stato completato. Su 43 pazienti con

LMC-FC, 31 hanno conseguito una MCyR con una durata mediana di follow-up pari a 55,5 mesi (range: 1,7-91,4 mesi). Alla data di riferimento, 25 pazienti con LMC-FC risultavano in MCyR (la durata mediana della MCyR non era stata raggiunta).

Studio di fase 2 randomizzato in aperto OPTIC
La sicurezza e l'efficacia di Iclusig sono state valutate nello studio di fase 2 OPTIC, uno studio di ottimizzazione della dose. I pazienti idonei erano affetti da LMC-FC, considerata resistente ad almeno 2 inibitori delle chinasi assunti in precedenza o che presentavano la mutazione T315I. La resistenza di LMC-FC durante una precedente terapia con un inibitore delle chinasi è stata definita dal mancato raggiungimento di una risposta ematologica completa (entro 3 mesi), di una risposta citogenetica minore (entro 6 mesi) o di una risposta citogenetica maggiore (entro 12 mesi), oppure dallo sviluppo di una nuova mutazione del dominio chinasico BCR-ABL1 o da una nuova evoluzione clonale. I pazienti dovevano avere > 1% di BCR-ABL1^{SI} (misurato mediante reazione a catena delle polimerasi in tempo reale – real-time PCR) all'ingresso nello studio. I pazienti hanno ricevuto uno dei tre dosaggi iniziali: 45 mg una volta al giorno per via orale, 30 mg una volta al giorno per via orale oppure 15 mg una volta al giorno per via orale. Per i pazienti che hanno ricevuto una dose iniziale di 45 mg o 30 mg è stata prevista una riduzione obbligatoria della dose a 15 mg una volta al giorno non appena veniva raggiunto ≤ 1% BCR-ABL1^{SI}. L'endpoint primario di efficacia è stato definito come una risposta molecolare basata sul raggiungimento di ≤ 1% BCR-ABL1^{SI} a 12 mesi. Tutti i pazienti hanno raggiunto il punto di osservazione a 12 mesi (endpoint primario) entro il cut-off dei dati dell'analisi primaria. La durata mediana del follow-up per la coorte 45 mg (N = 94) è stata di 31,1 mesi (IC 95 %: 24,1-36,0). Di seguito vengono descritti solo i risultati di efficacia per la dose iniziale raccomandata di 45 mg. Iclusig è stato somministrato a 282 pazienti in totale: 94 hanno ricevuto la dose iniziale di 45 mg, 94 la dose iniziale di 30 mg e 94 la dose iniziale di 15 mg. Le caratteristiche demografiche al basale dei pazienti che hanno ricevuto la dose iniziale di 45 mg sono descritte nella Tabella 12.

Tabella 12 Caratteristiche demografiche e patologiche dello studio OPTIC

Caratteristiche dei pazienti all'ingresso nello studio	**Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)**
Età	
Mediana, anni (range)	46 (19-81)
Sesso, n (%)	
Maschi	50 (53%)
Razza, n (%)	
Bianchi	73 (78%)
Asiatici	16 (17%)
Altri/Non nota	4 (4%)
Neri/Afroamericani	1 (1%)
ECOG Performance Status,, n (%)	
ECOG 0 oppure 1	93 (99%)
Anamnesi patologica	
Tempo mediano dalla diagnosi alla prima dose, anni (range)	5,5 (1-21)
Resistenti a precedente terapia con inibitori delle chinasi, n (%)	92 (98%)
Con una o più mutazioni del dominio chinasico BCR-ABL, n (%)	41 (44%)
Numero di inibitori delle chinasi assunti in precedenza, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
Mutazione T315I al basale	25 (27%)

Caratteristiche dei pazienti all'ingresso nello studio	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Comorbidità	
Ipertensione	29 (31%)
Diabete	5 (5%)
Ipercolesterolemia	3 (3%)
Storia di cardiopatia ischemica	3 (3%)

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 13.

L'endpoint primario è stato raggiunto dai pazienti che hanno ricevuto la dose iniziale di 45 mg.

Complessivamente, nel 44% dei pazienti erano presenti una o più mutazioni del dominio chinasico BCR-ABL all'ingresso dello studio. La mutazione più frequente era T315I (27%). L'analisi per sottogruppi basata sullo stato della mutazione T315I ha mostrato a 2 mesi tassi ≤ 1% BCR-ABL1^{SI} simili tra i pazienti con o senza mutazione T3151 (vedere Tabella 13 sottostante). Non sono state rilevate mutazioni all'ingresso dello studio nel 54% dei pazienti che hanno ricevuto la dose iniziale di 45 mg.

Con un follow-up minimo di due anni tra i pazienti con LMC-FC, la percentuale di pazienti che hanno subito una evoluzione della malattia in LMC-FA o LMC-FB è stata rispettivamente del 10,6% e del 3,2%.

Tabella 13 Risultati di efficacia nei pazienti con LMC-FC che hanno ricevuto Iclusig alla dose iniziale di 45 mg nello studio di fase 2 OPTIC

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)[a]
Risposta molecolare a 12 mesi [b]	
Tasso complessivo ≤ 1% BCR-ABL1^{SI} % (n/N) (IC 98,3%)[c]	 44% (41/93) (32%, 57%)
Pazienti con mutazione T315I % (n/N) (IC 95%)	 44% (11/25) (24%, 65%)
Pazienti senza mutazione T315I % (n/N) (IC 95%)	 44% (29/66)[d] (32%, 57%)
Risposta citogenetica a 12 mesi	
Maggiore (MCyR)[e] % (n/N) (IC 95%)	 48% (44/91)[f] (38%, 59%)
Pazienti con mutazione T315I % (n/N) (IC 95%)	 52% (13/25) (31%, 72%)
Pazienti senza mutazione T315I % (n/N) (IC 95%)	 46% (30/65)[g] (34%, 59%)

[a] Popolazione ITT (N = 93) definita come pazienti con trascritti BCR ABL1 b2a2/b3a2.
[b] L'endpoint primario è stato il tasso ≤ 1% BCR-ABL1^{SI} a 12 mesi; definito come un rapporto tra BCR ABL e trascritti di ABL pari a ≤ 1% sulla Scala Internazionale (SI) (ossia, ≤ 1% BCR-ABL^{SI}; i pazienti dovevano presentare il trascritto b2a2/b3a2 [p210]) nel sangue periferico, misurato mediante reazione a catena delle polimerasi con transcriptasi inversa quantitativa (qRT PCR).
[c] L'IC al 98,3% è calcolato con il metodo binomiale esatto (Clopper-Pearson).
[d] Due dei 93 pazienti non sono stati sottoposti a valutazione delle mutazioni al basale e sono stati esclusi dall'analisi della risposta in base alle mutazioni.
[e] L'endpoint secondario è stato la MCyR entro 12 mesi, che combina risposte citogenetiche sia complete (Assenza di cellule Ph+ rilevabili) che parziali (Cellule Ph+ fra 1% e 35% in almeno 20 metafasi).

(f) L'analisi si basa sulla popolazione citogenetica ITT (N = 91), definita come pazienti con almeno 20 metafasi esaminate alla valutazione citogenetica al basale. Un paziente con risposta citogenetica completa al basale è stato escluso dall'analisi.
(g) Uno dei 91 pazienti non è stato sottoposto alla valutazione delle mutazioni al basale ed è stato escluso dall'analisi della risposta in base alle mutazioni.

Gli endpoint di efficacia secondari hanno incluso la risposta citogenetica completa (CCyR) a 12 mesi, la risposta molecolare maggiore (MMR) a 12 e 24 mesi, la risposta ematologica completa a 3 mesi, il tempo alla risposta, la durata della risposta, il mantenimento della risposta, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). Inoltre, ulteriori valutazioni hanno riguardato i tassi di risposta molecolare ad ogni visita dei pazienti a intervalli di 3 mesi per un periodo di 36 mesi, in base al raggiungimento di ≤ 1% BCR-ABL1^{SI}.

- A 12 mesi, il 34% (31/91) e il 17% (16/93) dei pazienti avevano raggiunto rispettivamente la CCyR e la MMR. A 24 mesi, il 24% (18/75) dei pazienti aveva raggiunto la MMR. La durata mediana della MMR non era stata ancora raggiunta.
- La durata mediana del trattamento con ponatinib è stata di 21 mesi.
- Dei 45 pazienti con una riduzione della dose dopo il raggiungimento di ≤ 1% BCR-ABL1^{SI}, 28 pazienti (62%) hanno mantenuto la risposta con la dose ridotta per almeno 90 giorni. Di questi 28 pazienti, 18 (64%) hanno mantenuto la risposta per almeno un anno. La durata mediana della risposta (MR2) non è stata raggiunta. Le probabilità di mantenere una MR2 a 12 mesi e a 24 mesi sono state rispettivamente del 79,13% e del 73,17%.
- I tassi di risposta molecolare (misurati dal raggiungimento di ≤ 1% BCR-ABL1^{SI}) a 12 mesi sono stati inferiori tra i pazienti che avevano ricevuto terapie pregresse con ≤ 2 TKI rispetto ai pazienti che avevano ricevuto terapie pregresse con ≥ 3 TKI (rispettivamente, 40% vs 48%).

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Le concentrazioni di picco di ponatinib sono state osservate circa 4 ore dopo la somministrazione orale. Entro l'intervallo delle dosi rilevanti dal punto di vista clinico valutate nei pazienti (da 15 mg a 60 mg), ponatinib ha evidenziato aumenti proporzionali alla dose sia nella C_{max} sia nella AUC. Le medie geometriche (CV %) delle esposizioni C_{max} e $AUC_{(0-\tau)}$ ottenute per ponatinib a 45 mg giornalieri allo *steady-state* sono state rispettivamente 77 ng/ml (50%) e 1296 ng•hr/ml (48%). Dopo un pasto ad elevato e a basso apporto di grassi, le esposizioni plasmatiche a ponatinib (C_{max} e AUC) non variavano rispetto alle condizioni a digiuno. Iclusig può essere somministrato con o senza cibo. La somministrazione concomitante di Iclusig con un potente inibitore della secrezione acida gastrica ha portato a una lieve riduzione della C_{max} di ponatinib senza alcuna riduzione della $AUC_{0-\infty}$.

Distribuzione
Ponatinib è altamente legato (> 99%) alle proteine plasmatiche *in vitro*. Il rapporto sangue/plasma di ponatinib è 0,96. Ponatinib non è rimosso dalla somministrazione concomitante di ibuprofene,

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

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

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

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

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

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

Compromissione epatica
Una singola dose di 30 mg di ponatinib è stata somministrata a pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa e a volontari sani con funzionalità epatica nella norma. La C_{max} di ponatinib è stata paragonabile nei pazienti con lieve compromissione epatica e nei volontari sani con funzionalità epatica normale. Nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, la C_{max} e la $AUC_{0-\infty}$ di ponatinib sono state inferiori e l'emivita plasmatica di eliminazione di ponatinib è stata prolungata nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata e severa, ma in modo clinicamente non significativo rispetto ai volontari sani con funzionalità epatica normale.

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

è necessaria una riduzione della dose iniziale di Iclusig nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

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

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

Nelle scimmie cynomolgus, lo studio di tossicità con singole dosi in singoli animali trattati con 5 e 45 mg/kg, e lo studio di 4 settimane sulla tossicità a dosi ripetute con 1, 2,5 e 5 mg/kg hanno evidenziato soffio al cuore sistolico senza esiti macroscopici o microscopici. Non è nota la rilevanza clinica di questo risultato.

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

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Rivestimento della compressa
Talco
Macrogol 4000
Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Iclusig 15 mg compresse rivestite con film
Flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo di chiusura a vite, contenenti 30, 60 o 180 compresse rivestite con film, con un contenitore di plastica in cui è inserito un setaccio molecolare essiccante.

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

Iclusig 45 mg compresse rivestite con film
Flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo di chiusura a vite, contenenti 30 o 90 compresse rivestite con film, con un contenitore di plastica in cui è inserito un setaccio molecolare essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

Iclusig 15 mg compresse rivestite con film
EU/1/13/839/001
EU/1/13/839/002
EU/1/13/839/005

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

Iclusig 45 mg compresse rivestite con film
EU/1/13/839/003
EU/1/13/839/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 luglio 2013
Data del rinnovo più recente: 8 febbraio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di determinare la dose di partenza ottimale per Iclusig e caratterizzare i profili di sicurezza e di efficacia di Iclusig successivi ad eventuali riduzioni della dose dopo l'ottenimento della MCyR in pazienti con LMC-FC, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio sulla variazione della dose.	Marzo 2025

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA ESTERNA ED ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Iclusig 15 mg compresse rivestite con film
ponatinib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse
60 compresse
180 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Scatola esterna:
Iclusig 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA ESTERNA ED ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Iclusig 30 mg compresse rivestite con film
ponatinib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Scatola esterna:
Iclusig 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA ESTERNA ED ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Iclusig 45 mg compresse rivestite con film
ponatinib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse
90 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Scatola esterna:
Iclusig 45 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è Iclusig e a cosa serve

Iclusig è **usato come terapia** negli adulti affetti dai seguenti tipi di **leucemia** che non traggono più beneficio dal trattamento con altri medicinali, o che presentano una particolare differenza genetica nota come mutazione T315I:
- leucemia mieloide cronica (LMC): un tumore del sangue che comporta un numero eccessivo di globuli bianchi anomali nel sangue e nel midollo osseo (dove si formano le cellule del sangue).
- leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+): un tipo di leucemia che comporta un numero eccessivo di globuli bianchi immaturi nel sangue e nel midollo osseo che produce sangue. In questo tipo di leucemia, parte del DNA (materiale genetico) si è riorganizzato fino a creare un cromosoma anomalo, il cromosoma Philadelphia.

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

2. Cosa deve sapere prima di prendere Iclusig

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

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Iclusig se ha:
- un disturbo al fegato o al pancreas, o una ridotta funzionalità renale. È possibile che il medico voglia prendere precauzioni supplementari.
- avuto episodi precedenti di abuso di alcool
- avuto un episodio precedente di attacco cardiaco o ictus

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

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

Una condizione cerebrale chiamata sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) è stata riportata in pazienti trattati con ponatinib. I sintomi possono includere improvvisa insorgenza di severo mal di testa, confusione, crisi convulsive, e alterazioni della vista. Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi durante il trattamento con ponatinib poiché potrebbe essere grave.

Bambini e adolescenti

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

Altri medicinali e Iclusig

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
I seguenti medicinali possono influire su Iclusig o esserne influenzati:
- **ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo:** medicinali per il trattamento delle infezioni fungine.
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV.
- **claritromicina, telitromicina, troleandomicina:** medicinali per il trattamento delle infezioni batteriche.
- **nefazodone:** un medicinale per il trattamento della depressione.
- **erba di San Giovanni (iperico):** un preparato a base di piante medicinali usato per il trattamento della depressione**.**
- **carbamazepina:** un medicinale per il trattamento di epilessia, stadi euforici/depressivi e alcuni stati dolorifici.
- **fenobarbital, fenitoina:** medicinali per il trattamento dell'epilessia.
- **rifabutina, rifampicina:** medicinali per il trattamento della tubercolosi o di alcune altre infezioni.

- **digossina:** un medicinale per il trattamento della debolezza cardiaca.
- **dabigatran:** un medicinale per prevenire la formazione di coaguli di sangue.
- **colchicina:** un medicinale per il trattamento degli attacchi di gotta.
- **pravastatina**, **rosuvastatina:** medicinali per ridurre livelli elevati di colesterolo.
- **metotrexato:** un medicinale per il trattamento di una grave infiammazione articolare (artrite reumatoide), dei tumori e della malattia cutanea chiamata psoriasi.
- **sulfasalazina:** un medicinale per il trattamento di gravi infiammazioni intestinali e articolari di origine reumatica.

Iclusig con cibi e bevande

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

Gravidanza e allattamento

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

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

- **Allattamento**
  Interrompere l'allattamento con latte materno durante la terapia con Iclusig. Non è noto se Iclusig passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Iclusig contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Iclusig

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

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

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

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

Il medico può ridurre la dose oppure chiederle di interrompere temporaneamente l'assunzione di Iclusig se:
- si ottiene una risposta adeguata al trattamento.

- il numero dei globuli bianchi chiamati neutrofili si riduce.
- il numero di piastrine si riduce.
- insorge un effetto indesiderato grave, che non interessa il sangue.
  - infiammazione del pancreas.
  - aumento dei livelli delle proteine sieriche lipasi o amilasi.
- lei sviluppa problemi al cuore o ai vasi sanguigni.
- lei ha un malattia al fegato

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

Modalità d'uso

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

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

Durata di assunzione

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

Se prende più Iclusig di quanto deve

In questa eventualità, si rivolga immediatamente al medico.

Se dimentica di prendere Iclusig

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

Se interrompe il trattamento con Iclusig

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

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

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

Effetti indesiderati gravi (comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10):
- infezione polmonare (può causare difficoltà respiratorie)
- infiammazione del pancreas. In caso di infiammazione del pancreas, informi immediatamente il medico. I sintomi sono forte dolore allo stomaco e alla schiena.
- febbre, spesso con altri segni di infezione, dovuti ad una riduzione del numero di globuli bianchi
- attacco cardiaco (i sintomi includono: improvvisa sensazione di aumento del battito cardiaco, dolore toracico, respiro affannoso)

- variazioni dei livelli ematici:
  - riduzione del numero di globuli rossi (i sintomi includono: debolezza, capogiri, affaticamento)
  - riduzione del numero di piastrine (i sintomi includono: maggiore tendenza a sanguinamento o alla comparsa di lividi)
  - riduzione del numero di globuli bianchi denominati neutrofili (i sintomi includono: maggiore tendenza alle infezioni)
  - aumento del livello di proteina sierica nota come lipasi
- disturbo del ritmo cardiaco, anomalie della frequenza cardiaca
- insufficienza cardiaca (i sintomi includono: debolezza, affaticamento, gonfiore delle gambe)
- fastidioso senso di pressione, pienezza, compressione o dolore al centro del torace (angina pectoris) e dolore al torace non legato al cuore
- pressione elevata del sangue
- restringimento delle arterie cerebrali
- problemi ai vasi sanguigni del muscolo cardiaco
- infezione del sangue
- gonfiore o arrossamento di zone della pelle che risultano calde e sensibili al tatto (cellulite)
- disidratazione
- difficoltà respiratorie
- liquido nel torace (può causare difficoltà respiratorie)
- diarrea
- formazione di un coagulo di sangue in una vena profonda, ostruzione venosa improvvisa, formazione di un coagulo di sangue in un vaso sanguigno del polmone (i sintomi includono: vampate, arrossamento, rossore del volto, difficoltà respiratorie)
- ictus (i sintomi includono: difficoltà nel parlare o nel muoversi, sonnolenza, emicrania, sensazioni anomale)
- problemi alla circolazione sanguigna (i sintomi includono: dolore delle gambe o delle braccia, estremità degli arti fredde)
- formazione di un coagulo di sangue nelle arterie principali che trasportano il sangue alla testa o al collo (arteria carotide)
- stitichezza
- riduzione della quantità di sodio nel sangue
- maggiore tendenza al sanguinamento o alla comparsa di lividi

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

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- infezione delle vie respiratorie superiori (può causare difficoltà respiratorie)
- riduzione dell'appetito
- insonnia
- mal di testa, capogiri
- tosse
- diarrea, vomito, nausea
- aumentati livelli ematici di numerosi enzimi del fegato chiamati:
  - alanina aminotransferasi
  - aspartato aminotransferasi
- eruzione cutanea (rash), pelle secca, prurito
- dolori alle ossa, alle articolazioni, ai muscoli, alla schiena, alle braccia o alle gambe, spasmi muscolari
- affaticamento, accumulo di liquidi a livello delle braccia e/o delle gambe, febbre, dolore

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- infiammazione dei follicoli dei capelli e dei peli, gonfiore e arrossamento di zone della pelle o al di sotto della pelle che risultano calde e sensibili al tatto
- riduzione dell'attività della ghiandola tiroide
- ritenzione dei liquidi
- bassi livelli di calcio, fosfato o potassio nel sangue

- aumento degli zuccheri nel sangue o dei livelli di acido urico nel sangue, livelli elevati di grassi nel sangue (trigliceridi)
- perdita di peso
- attacco ischemico transitorio
- disturbi nervosi nelle braccia e/o gambe (provocano sovente torpore e dolore alle mani e ai piedi)
- letargia, emicrania
- aumentati o ridotti senso del tatto o sensibilità, sensazione anomala quale formicolio, pizzicore e prurito
- vista offuscata, secchezza degli occhi, infezione degli occhi, disturbi visivi
- edema delle palpebre o intorno agli occhi, causato da eccesso di liquidi
- palpitazioni
- dolore a una o a entrambe le gambe mentre si cammina o si pratica attività fisica, che scompare dopo qualche minuto di riposo
- vampate, arrossamento
- sanguinamento dal naso, difficoltà nel produrre suoni vocali, ipertensione polmonare
- aumento dei livelli di enzimi del fegato e del pancreas nel sangue:
  - amilasi
  - fosfatasi alcalina
  - gamma-glutamiltransferasi
- bruciore di stomaco causato da reflusso dei succhi gastrici, infiammazione della bocca, gonfiore addominale o senso di fastidio o indigestione, secchezza della bocca
- sanguinamento (emorragia) dello stomaco (i sintomi includono: dolore allo stomaco, vomito con presenza di sangue)
- aumento del livello di bilirubina nel sangue - la sostanza gialla di degradazione del pigmento del sangue (i sintomi includono: urina di colore ambrato scuro)
- dolori al sistema scheletrico o al collo
- eruzione cutanea (rash), desquamazione della pelle, ispessimento anormale della pelle, arrossamento, lividi, dolore cutaneo, alterazioni del colore della pelle, perdita di capelli
- gonfiore al volto dovuto alla presenza di liquidi in eccesso
- sudorazione notturna, aumento della sudorazione
- incapacità di raggiungere o mantenere un’erezione
- brividi, sindrome simil-influenzale

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- disordini metabolici causati dai prodotti di degradazione delle cellule tumorali morenti
- emorragie cerebrali
- ostruzione delle vene dell’occhio
- problemi cardiaci, dolore toracico localizzato al lato sinistro, disfunzione del ventricolo sinistro
- restringimento dei vasi sanguigni, circolazione sanguigna inadeguata, aumento improvviso della pressione del sangue
- stenosi dell’arteria renale (restringimento dei vasi sanguigni in uno o entrambi i reni)
- problemi circolatori nella milza
- danni al fegato, ittero (i sintomi includono: ingiallimento della pelle e degli occhi)
- mal di testa, confusione, crisi convulsive, e perdita della vista, che possono essere sintomi di una condizione cerebrale nota come Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000):
- noduli rossi dolorosi, dolore cutaneo, arrossamento cutaneo (infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- la ricorrenza (riattivazione) della infezione da epatite B se si è avuta l’epatite B in passato (una infezione del fegato)
- eruzioni cutanee fastidiose con formazione di vesciche o esfoliazione cutanea diffuse in tutto il corpo e associate a stanchezza. Informi immediatamente il medico se manifesta questi sintomi.

- dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Iclusig

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

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Iclusig

- Il principio attivo è ponatinib.
  Ogni compressa rivestita con film da 15 mg contiene 15 mg di ponatinib (come ponatinib cloridrato).
  Ogni compressa rivestita con film da 30 mg contiene 30 mg di ponatinib (come ponatinib cloridrato).
  Ogni compressa rivestita con film da 45 mg contiene 45 mg di ponatinib (come ponatinib cloridrato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, silice (colloidale anidra), magnesio stearato, talco, macrogol 4000, alcol polivinilico, titanio diossido (E171). Vedere paragrafo 2 "Iclusig contiene lattosio".

Descrizione dell'aspetto di Iclusig e contenuto della confezione

Iclusig compresse rivestite con film sono compresse bianche, rotonde e arrotondate sui lati superiore e inferiore.
Le compresse rivestite con film da 15 mg di Iclusig hanno un diametro di circa 6 mm e recano impressa la dicitura "A5" su un lato.
Le compresse rivestite con film da 30 mg di Iclusig hanno un diametro di circa 8 mm e recano impressa la dicitura "C7" su un lato.
Le compresse rivestite con film da 45 mg di Iclusig hanno un diametro di circa 9 mm e recano impressa la dicitura "AP4" su un lato.

Iclusig è disponibile in flaconi di plastica, ciascuno contenente un contenitore con un setaccio molecolare essiccante. I flaconi sono confezionati all'interno di una scatola di cartone.
I flaconi di Iclusig da 15 mg contengono 30, 60 o 180 compresse rivestite con film.
I flaconi di Iclusig da 30 mg contengono 30 compresse rivestite con film.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

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

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

Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.