

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

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

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

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

Contenuto di questo foglio:

1. 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
- 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 chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Iclusig contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, 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-glutamilttransferasi
- 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)

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.

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

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

5. Come conservare Iclusig

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. Chiedi 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

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Str. 378
93055 Regensburg
Germania

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>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Agenzia Italiana del Farmaco

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per ponatinib, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) sono stati riportati in pazienti trattati con ponatinib. Una revisione cumulativa nel precedente PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/00010128/201606) ha individuato, da fonti post-marketing, 16 eventi di possibile PRES, nessuno dei quali con esito fatale. Tra questi sono stati individuati tre casi di PRES, di cui uno confermato e due con indicazione positiva alla sospensione del trattamento; tuttavia, sulla base dei dettagli dei singoli casi si è ritenuto che le evidenze emerse non fossero sufficientemente forti per un aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); la PRES è stata inclusa come rischio potenziale nell'RMP e il titolare dell'AIC ha aggiornato il *Company Core Data Sheet* (CCDS).

L'ipertensione, comprese le crisi ipertensive, è una complicanza nota del trattamento con ponatinib e può contribuire ulteriormente al rischio di PRES. Inoltre, inibitori del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) sono già stati associati alla PRES in letteratura (Tlemsani et al. *Target Oncol.* 2011 Dec;6 (4):253-8; Tirumani et al. *RadioGraphics* 2015; 35:455-474). Ponatinib ha dimostrato di possedere un'attività diretta contro le famiglie delle VEGFR chinasiche, a conferma della possibile presenza di un'associazione tra il farmaco e l'evento.

Nel periodo di segnalazione in corso sono stati riportati due nuovi casi di PRES, raggiungendo un totale cumulativo di 5 casi. Uno dei casi riportati nel periodo di segnalazione in corso è stato confermato all'esame di risonanza magnetica (RM) e ha incluso una possibile relazione temporale e una positiva risposta alla sospensione del trattamento. Pertanto, considerando nell'insieme la plausibilità biologica, i casi segnalati nel periodo post-marketing e la gravità degli eventi di PRES, il PRAC ha ritenuto che fosse giustificato apportare delle modifiche alle informazioni sui medicinali contenenti ponatinib in modo da tenere conto del rischio di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES).

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ponatinib il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti ponatinib sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sui medicinali.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.