

PONAFRA

FRAPHARMA

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

ANNEXE je

**RÉSUMÉ DE PRODUIT
CARACTÉRISTIQUES**

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

1. NOM DE LA MÉDICINAL PRODUIT

PONAFRA 15 mg comprimés pelliculés

PONAFRA 30 mg comprimés pelliculés

PONAFRA 45 mg comprimés pelliculés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

PONAFRA 15mg comprimés pelliculés

Chaque pelliculé tablette contient 15 mg de ponatinib (comme chlorhydrate).

Excipients avec connu effet

Chaque pelliculé le comprimé contient 40 mg de lactose monohydraté.

PONAFRA 30 mg comprimés pelliculés

Chaque pelliculé tablette contient 30 mg de ponatinib (comme chlorhydrate).

Excipients avec connu effet

Chaque pelliculé le comprimé contient 80 mg de lactose monohydraté.

PONAFRA 45 mg comprimés pelliculés

Chaque pelliculé tablette contient 45 mg de ponatinib (comme chlorhydrate).

Excipients avec connu effet

Chaque comprimé pelliculé contient 120 mg de

lactose monohydraté. Pour le plein liste de

excipients, voir article 6.1.

3. **CLINIQUE PARTICULIERS**

3.1 **Thérapeutique les indications**

PONAFRA est indiqué dans adulte les patients avec

- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique résistant au dasatinib ou au nilotinib ; qui sont intolérants au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui ont le T315I mutation

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

- Leucémie lymphoblastique aiguë (LAL Ph+) à chromosome Philadelphie positif et résistante au dasatinib ; qui sont intolérants au dasatinib et pour lesquels un traitement ultérieur par imatinib est pas cliniquement approprié; ou qui ont le T315I mutation.

Voir rubriques 4.2 pour l'évaluation de l'état cardiovasculaire avant le début du traitement et 4.4 pour situations où un traitement alternatif peut être considéré.

3.2 Posologie et méthode de l'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de leucémie. Un soutien hématologique tel qu'une transfusion de plaquettes et des facteurs de croissance hématopoïétiques peut être utilisé pendant traitement si cliniquement indiqué.

Avant de commencer le traitement par ponatinib, l'état cardiovasculaire du patient doit être évalué, y compris les antécédents et l'examen physique, et les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être activement géré. L'état cardiovasculaire doit continuer à être surveillé et un traitement médical et de soutien doit être continué. Pour les affections contribuant au risque cardiovasculaire doit être optimisé pendant le traitement par ponatinib.

Posologie

La dose initiale recommandée est de 45 mg de ponatinib une fois par jour. Pour la dose standard de 45 mg une fois quotidiennement, un comprimé pelliculé de 45 mg est disponible. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

patient fait pas montrer preuve de maladie progression ou toxicité inacceptable.

Les patients devrait être surveillé pour réponse selon à standard directives cliniques.

L'arrêt du ponatinib doit être envisagé si une réponse hématologique complète ne s'est pas produite par 3 mois (90 jours).

Le risque d'événements occlusifs artériels est probablement lié à la dose. Réduire la dose d'PONAFRA à 15 mg doit être envisagé chez les patients atteints de LMC-CP qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure en prenant les facteurs suivants dans l'évaluation individuelle du patient : risque cardiovasculaire, effets secondaires du traitement par ponatinib, délai de réponse et niveaux de transcription BCR-ABL (voir rubriques 4.4 et 5.1). Si la dose réduction est entreprise, une surveillance étroite de la réponse est recommandée. Chez les patients présentant une perte de En réponse à la réponse, la dose d'PONAFRA peut être augmentée jusqu'à une dose précédemment tolérée de 30 mg ou 45 mg. oralement une fois par jour.

Gestion de toxicités

Des modifications de dose ou une interruption du traitement doivent être envisagées pour la prise en charge de toxicités hématologiques et non hématologiques. En cas d'effets indésirables graves, le traitement devrait être retenu.

Pour les patients dont les effets indésirables sont résolus ou atténués en gravité, PONAFRA peut être repris. et une augmentation de la dose jusqu'à la

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

dose quotidienne utilisée avant l'effet indésirable peut être envisagée, si cliniquement approprié.

Pour une dose de 30 mg ou 15 mg une fois par jour, 15 mg et 30 mg comprimés pelliculés sont disponibles.

Myélosuppression

Modifications posologiques en cas de neutropénie (ANC* < 1,0 x 10⁹ /L) et de thrombocytopénie (plaquettes < 50 x 10⁹ /L) que ne sont pas liés à la leucémie est résumé dans Tableau 1.

Tableau 1 Dose modifications pour myélosuppression

ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /L ou plaquette < 50 x 10 ⁹ /L	D'abord occurrence: <ul style="list-style-type: none"> • PONAFRA doit être suspendu et repris à la même dose après récupération à l'ANC ≥ 1,5 x 10⁹ /L et plaquettes ≥ 75 X 10⁹ /L
	Récurrence à 45 mg : <ul style="list-style-type: none"> • PONAFRA doit être suspendu et repris à 30 mg après récupération à ANC ≥ 1,5x 10⁹ /L et plaquette ≥ 75 x 10⁹ /L
	Récurrence à 30 mg : <ul style="list-style-type: none"> • PONAFRA doit être suspendu et repris à la dose de 15 mg après récupération à ANC ≥ 1,5x 10⁹ /L et plaquette ≥ 75 x 10⁹ /L
*ANC = absolu neutrophile compter	

Artériel occlusion et veineux thromboembolie

Chez un patient suspecté de développer un événement occlusif artériel ou une thromboembolie veineuse, PONAFRA doit être immédiatement interrompu. Une considération bénéfice-risque devrait guider la décision de redémarrer PONAFRA thérapie (voir articles 4.4 et 4.8) après l'événement est résolu.

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

L'hypertension peut contribuer au risque d'événements occlusifs artériels. Le traitement par PONAFRA doit être temporairement interrompu si hypertension n'est pas médicalement contrôlé.

Pancréatite

Recommandé modifications pour pancréatique négatif réactions sont résumé dans Tableau 2.

Tableau 2 Dose modifications pour pancréatite et élévation de lipase/amylase

<p>Pancréatite de grade 2 et/ou asymptomatique élévation de lipase/amylase</p>	<p>PONAFRA il faudrait continuer à la même dose</p>
<p>Asymptomatique de grade 3 ou 4 élévation de la lipase/amylase (> 2.0 x IULN*) seulement</p>	<p>Occurrence à 45 mg : <ul style="list-style-type: none"> • PONAFRA devrait être retenu et repris à 30 mg après récupération à ≤ Note 1 (< 1,5 X IULN) <p>Occurrence à 30 mg : <ul style="list-style-type: none"> • PONAFRA devrait être retenu et repris à 15 mg après récupération à ≤ Note 1 (< 1,5 X IULN) <p>Occurrence à 15 mg : <ul style="list-style-type: none"> • PONAFRA arrêt devrait être considéré </p></p></p>
<p>Grade 3 pancréatite</p>	<p>Occurrence à 45 mg : <ul style="list-style-type: none"> • PONAFRA doit être suspendu et repris à 30 mg après récupération à < 2e année <p>Occurrence à 30 mg : <ul style="list-style-type: none"> • PONAFRA doit être suspendu et repris à </p></p>

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

	<p>la dose de 15 mg après récupération à < 2e année</p> <p>Occurrence à 15 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PONAFRA arrêt devrait être considéré
Grade 4 pancréatite	PONAFRA devrait être abandonné
*IULN = institution supérieur limite de normale	

Hépatique toxicité

Dose interruption ou l'arrêt peut être requis comme décrit dans Tableau 3.

Tableau 3 Recommandé dose modifications pour hépatique toxicité

<p>Elévation de transaminases hépatiques > 3 × LSN*</p> <p>Grade 2 persistant (plus de 7 jours) Grade 3 ou plus haut</p>	<p>Occurrence à 45 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PONAFRA doit être interrompu et la fonction hépatique devrait être surveillé • PONAFRA il faudrait reprendre à 30 mg après récupération à ≤ Grade 1 (< 3 × LSN) ou retour au prétraitement grade <p>Occurrence à 30 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PONAFRA devrait être interrompu et a repris à 15 mg après rétablissement à un grade ≤ 1, ou rétablissement à qualité de prétraitement <p>Occurrence à 15 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PONAFRA devrait être abandonné
<p>Elévation de l'AST ou de l'ALT ≥ 3 × LSN parallèlement à une élévation de bilirubine > 2 × LSN et alcalin</p>	<p>PONAFRA devrait être abandonné</p>

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

phosphatase < 2 × LSN	
-----------------------	--

*ULN = Supérieur Limite de Normale pour le laboratoire

Âgé les patients

Sur les 449 patients de l'étude clinique d'PONAFRA, 155 (35 %) étaient âgés de ≥ 65 ans. Par rapport à les patients < 65 ans, plus vieux les patients sont plus probable à expérience défavorable réactions.

Hépatique déficience

Les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent recevoir la dose initiale recommandée. La prudence est recommandé lors de l'administration d'PONAFRA à des patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.4).5.2).

Rénal déficience

L'excrétion rénale ne constitue pas une voie majeure d'élimination du ponatinib. PONAFRA n'a pas été étudié chez les patients avec une insuffisance rénale. Les patients présentant une clairance de la créatinine estimée ≥ 50 mL/min devraient pouvoir recevez PONAFRA en toute sécurité sans ajustement posologique. La prudence est recommandée lors de l'administration d'PONAFRA à patients avec créatinine estimée autorisation de < 50 mL/min, ou rénal en phase terminale maladie.

Pédiatrique population

La sécurité et l'efficacité d'PONAFRA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Nondonnées sont disponible.

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Méthode de l'administration

PONAFRA est destiné à un usage oral. Les comprimés doivent être avalés entiers. Les patients ne doivent pas écraser ou dissoudre le comprimés.

PONAFRA peut être pris avec ou sans nourriture.

Les patients devrait être informé ne pas avaler le cartouche déshydratante trouvé dans le bouteille.

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à le actif substance ou pour n'importe lequel de le excipients répertorié dans section 6.1.

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser

Important négatif réactions

Myélosuppression

PONAFRA est associé à des effets indésirables graves (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse). Événements de grade 3 ou 4) thrombocytopénie, neutropénie et anémie. La plupart des patients de grade 3 ou Une diminution du nombre de plaquettes, une anémie ou une neutropénie se sont développées au cours des 3 premiers mois de traitement. Le fréquence de ceux-ci événements est plus grand dans les patients avec accéléré phase LMC (AP-CML) ou explosion phase CML (BP-CML)/Ph+ ALL qu'en phase chronique CML (CP-CML). Une formule sanguine complète doit être effectué toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois, puis mensuellement ou selon les indications cliniques. La myélosuppression était généralement réversible et

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

généralement gérée en suspendant temporairement PONAFRA. ou réduire la dose (voir rubrique 4.2).

Artériel occlusion

Occlusions artérielles, y compris infarctus du myocarde mortel, accident vasculaire cérébral, occlusions artérielles rétinienne associées dans certains cas, avec déficience visuelle permanente ou perte de vision, sténose des gros vaisseaux artériels du cerveau, maladie vasculaire périphérique grave, sténose de l'artère rénale (associée à une aggravation, une labile ou une hypertension résistante au traitement) et la nécessité de procédures de revascularisation urgentes s'est produite chez les patients traités par PONAFRA. Patients avec et sans facteurs de risque cardiovasculaire, y compris l'âge des patients 50 ans ou moins, ont vécu ces événements. Les événements indésirables d'occlusion artérielle étaient plus fréquents avec l'âge et chez les patients ayant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou hyperlipidémie.

Le risque d'artère occlusif événements est probable à être lié à la dose (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Des effets indésirables artériels occlusifs, y compris des réactions graves, sont survenus au cours de la phase 2 du PACE. procès (voir section 4.8). Certains patients ont ressenti davantage que 1 Type de événement.

Le délai médian jusqu'à l'apparition de la première artère vasculaire cardiovasculaire, cérébrovasculaire et périphérique occlusif les événements étaient 351, 611, et 605 jours, respectivement.

PONAFRA ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

d'infarctus du myocarde, une revascularisation antérieure ou accident vasculaire cérébral, à moins que le bénéfice potentiel du traitement ne dépasse le risque potentiel (voir rubriques 4.2 et 4.8). Chez ces patients, des options thérapeutiques alternatives doivent également être envisagées avant de commencer un traitement par ponatinib.

Avant de commencer le traitement par ponatinib, l'état cardiovasculaire du patient doit être évalué, y compris les antécédents et l'examen physique, et les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être activement gérés. L'état cardiovasculaire doit continuer à être surveillé et un traitement médical et de soutien doit être continué. Pour les affections contribuant au risque cardiovasculaire doit être optimisé pendant le traitement par ponatinib.

Une surveillance des signes d'occlusion artérielle doit être effectuée et si la vision est diminuée ou floue. La vision se produit, un examen ophtalmologique (y compris une fondoscopie) doit être effectué. PONAFRA devrait être interrompu immédiatement en cas d'occlusion artérielle. Une considération bénéfice-risque devrait guider une décision à redémarrage PONAFRA thérapie (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Veineux thromboembolie

Des effets indésirables thromboemboliques veineux, y compris des réactions graves, sont survenus au cours du test PACE. phase 2 essais (voir paragraphe 4.8).

Une surveillance des signes de thromboembolie doit être effectuée. PONAFRA doit être interrompu immédiatement en cas de thromboembolie. Une considération bénéfice-risque devrait guider la décision de redémarrer

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

PONAFRA thérapie (voir articles 4.2 et 4.8).

Occlusions veineuses rétiniennes associées dans certains cas à une déficience visuelle permanente ou à une perte de vision sont survenus chez des patients traités par PONAFRA. En cas de diminution de la vision ou de vision floue, un examen ophtalmologique (y compris fond d'œil) doit être effectué.

Hypertension

L'hypertension peut contribuer au risque d'événements thrombotiques artériels, y compris la sténose de l'artère rénale. Pendant le traitement par PONAFRA, la tension artérielle doit être surveillée et prise en charge à chaque visite à la clinique et l'hypertension doit être traitée à la normale. Le traitement par PONAFRA doit être temporairement interrompu si l'hypertension n'est pas médicalement contrôlée (voir rubrique 4.2). En cas d'aggravation significative, d'hypertension labile ou résistante au traitement, le traitement doit être interrompu et l'évaluation des reins et de l'artère rénale devrait être considérée.

Une hypertension survenue pendant le traitement (y compris une crise hypertensive) est survenue chez les patients traités par PONAFRA. Les patients peuvent nécessiter une intervention clinique urgente en cas d'hypertension associée à une confusion, des maux de tête, douleur thoracique, ou essoufflement de haleine.

Anévrismes et artère dissection

L'utilisation d'inhibiteurs de la voie du VEGF chez les patients avec ou sans hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant de lancer PONAFRA, ce risque doit être

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

soigneusement considéré dans les patients avec risque facteurs tel comme hypertension ou l'histoire de anévrisme.

Congestif cœur échec

Une insuffisance cardiaque fatale et grave ou un dysfonctionnement ventriculaire gauche sont survenus chez les patients traités par PONAFRA, y compris les événements liés à des événements occlusifs vasculaires antérieurs. Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe ou symptômes évoquant une insuffisance cardiaque et doivent être traités selon les indications cliniques, y compris interruption de l'PONAFRA. L'arrêt du ponatinib doit être envisagé chez les patients qui développent sérieux cœur échec (voir sections 4.2 et 4.8).

Pancréatite et sérum lipase

PONAFRA est associé à une pancréatite. La fréquence des pancréatites est plus élevée au cours des 2 premiers mois de utiliser. Vérifiez la lipase sérique toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis périodiquement par la suite. Dose une interruption ou une réduction peut être nécessaire. Si les élévations de lipase s'accompagnent de douleurs abdominales symptômes, PONAFRA doit être suspendu et les patients doivent être évalués à la recherche de signes de pancréatite (voir rubrique 4.2). La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents de pancréatite ou d'abus d'alcool. Patients avec l'hypertriglycémie sévère ou très sévère doit être prise en charge de manière appropriée afin de réduire le risque de pancréatite.

Hépatotoxicité

PONAFRA peut entraîner une élévation des taux d'ALT, d'AST, de bilirubine

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

et de phosphatase alcaline. La plupart des patients qui ont eu un événement d'hépatotoxicité ont eu leur premier événement au cours de la première année de traitement. Défaillance hépatique (y compris une issue fatale) a été observée. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant début du traitement et suivi périodiquement, comme cliniquement indiqué.

Hémorragie

Des hémorragies graves, voire mortelles, sont survenues chez les patients traités par PONAFRA. L'incidence des cas graves les événements hémorragiques étaient plus élevés chez les patients atteints de LMC-AP, de LMC-BP et de LAL Ph+. Gastro-intestinal l'hémorragie et l'hématome sous-dural étaient les événements hémorragiques de grade 3/4 les plus fréquemment rapportés. La plupart des événements hémorragiques, mais pas tous, sont survenus chez des patients présentant une thrombocytopénie de grade 3/4. PONAFRA devrait être interrompu et patients évalués pour sérieux ou une hémorragie grave.

Hépatite B réactivation

Une réactivation de l'hépatite B chez des patients porteurs chroniques de ce virus est survenue après ces les patients ont reçu des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains cas ont entraîné une insuffisance hépatique aiguë ou hépatite fulminante menant à foie une transplantation ou un fatal résultat. Les patients doivent être testés pour une infection par le VHB avant de commencer le traitement par PONAFRA. Experts en foie et dans le traitement de l'hépatite B doivent être consultés avant le début du traitement chez les patients.avec une sérologie positive pour l'hépatite B (y compris ceux présentant une maladie active) et pour les patients dont le test est positif à l'infection par le VHB pendant le traitement. Porteurs du VHB nécessitant un

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

traitement par PONAFRA doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes et symptômes d'une infection active par le VHB tout au long du traitement et pour plusieurs mois suivants. Résiliation de thérapie (voir rubrique 4.8).

Postérieur Réversible Encéphalopathie Syndrome

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés depuis la commercialisation chez traité avec PONAFRA les patients.

Le SEPR est un trouble neurologique qui peut se manifester par des signes et des symptômes tels que des convulsions, des maux de tête, diminution de la vigilance, altération du fonctionnement mental, perte de vision et autres troubles visuels et neurologiques perturbations.

En cas de diagnostic, interrompre le traitement par PONAFRA et reprendre le traitement uniquement une fois l'événement résolu et si le avantage de la poursuite du traitement dépasse le risque du PRÉS.

Médicinal produit interaction

Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation concomitante d'PONAFRA et d'inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A. et modéré et fort CYP3A inducteurs (voir section 4.5).

L'utilisation concomitante du ponatinib avec des agents anticoagulants doit être abordée avec prudence chez les patients. qui peuvent être à risque d'événements hémorragiques (voir « Myélosuppression » et « Hémorragie »). Études formelles du ponatinib avec des médicaments anticoagulants ne pas avoir a été menée.

Allongement de l'intervalle QT

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT d'PONAFRA a été évalué chez 39

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

patients atteints de leucémie et aucun Un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QT a été observé (voir rubrique 5.1). Cependant, une étude approfondie de QTa pas été effectué; donc un cliniquement effet significatif sur QT c'est pas possible exclu.

Spécial populations

Hépatique déficience

Les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent recevoir la dose initiale recommandée. La prudence est recommandé lors de l'administration d'PONAFRA à des patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.2).5.2).

Rénal déficience

La prudence est recommandée lors de l'administration d'PONAFRA à des patients présentant une clairance de la créatinine estimée.de < 50 mL/min ou rénal en phase terminale maladie (voir section 4.2).

Lactose

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares de l'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas être pris en compte.ce médicinal produit.

3.5 Interaction avec autre médicinal des produits et autre formes de interaction

Substances que peut augmenter ponatinib sérum concentration

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

CYP3A inhibiteurs

Ponatinib est métabolisé par CYP3A4.

Co-administration d'une dose orale unique de 15 mg d'PONAFRA en présence de kétoconazole (400 mg quotidiennement), un puissant inhibiteur du CYP3A, a entraîné une légère augmentation de l'exposition systémique au ponatinib, avec ponatinib $ASC_{0-\infty}$ et C_{max} des valeurs qui étaient respectivement 78 % et 47 % plus élevées que celles observées lorsque ponatinib était administré seul.

Des précautions doivent être prises et une réduction de la dose initiale d'PONAFRA à 30 mg doit être envisagée avec l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A tels que la clarithromycine, l'indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine, la troléandomycine, voriconazole et pamplemousse jus.

Substances cela peut diminuer ponatinib sérum concentration

CYP3A inducteurs

Co-administration d'une dose unique de 45 mg d'PONAFRA en présence de rifampicine (600 mg par jour), un fort CYP3A inducteur, à 19 en bonne santé bénévoles, diminution l' $ASC_{0-\infty}$ et C_{max} de ponatinib par 62% et 42%, respectivement, lorsque par rapport à l'administration de ponatinib seul.

Co-administration d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis avec le ponatinib doivent être évités, et des alternatives au Un inducteur du CYP3A4 doit être recherché, à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque possible du ponatinib. sous-exposition.

Substances cela peut avoir leur sérum concentration modifié par ponatinib

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Transporteur substrats

In vitro, le ponatinib est un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP. Par conséquent, le ponatinib pourrait potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des substrats co-administrés de la P-gp (par exemple, digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine) ou BCRP (p. ex., méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine) et peut augmenter leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque ponatinib est administré avec ces médicaments.

Pédiatrique population

Interaction études ont seulement a été effectué dans adultes.

3.6 La fertilité, grossesse et lactation

Femmes de la procréation Potentiel/Contraception dans mâles et les femelles

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer traitées par PONAFRA de ne pas tomber enceintes et de ne pas tomber enceintes. Il convient de conseiller aux hommes traités par PONAFRA de ne pas engendrer d'enfant pendant le traitement. Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant le traitement. On ne sait pas si le ponatinib affecte l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Une méthode alternative ou supplémentaire de la contraception devrait être utilisé.

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation d'PONAFRA chez la femme enceinte. Des études chez les animaux ont montré toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour les humains est inconnu.

PONAFRA devrait être utilisé pendant la grossesse uniquement lorsque cela est clairement nécessaire. S'il est utilisé pendant la grossesse, la patiente doit être informé de le potentiel risque au fœtus.

Allaitement maternel

On ne sait pas si PONAFRA est excrété dans le lait maternel.

Pharmacodynamique et disponible les données toxicologiques ne peuvent pas exclure une excrétion potentielle dans le lait maternel. L'allaitement doit être arrêté pendant traitement avec PONAFRA.

La fertilité

Aucune donnée humaine sur l'effet du ponatinib sur la fertilité n'est disponible. Chez le rat, traitement par ponatinib a montré des effets sur la fertilité féminine et la fertilité masculine n'a pas été affectée (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces résultats à la fertilité humaine est inconnue.

3.7 Effets sur capacité conduire et utiliser Machines

PONAFRA a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les effets indésirables tels que une léthargie, des étourdissements et une vision floue ont été associés à PONAFRA. Il convient donc d'être prudent recommandé en conduisant ou en fonctionnement Machines.

3.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil

Dans l'essai de phase 2 PACE (voir rubrique 5.1), les effets indésirables graves les plus fréquents sont > 2 % (fréquences apparues pendant le traitement) étaient la pneumonie (7,3 %), la pancréatite (5,8 %), les douleurs abdominales (4,7%), un procès fibrillation (4,5%), fièvre (4,5%), myocardique infarctus (4,0%), périphérique artériel

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

maladie occlusive (3,8 %), anémie (3,8 %), angine de poitrine (3,3 %), diminution du nombre de plaquettes (3,1 %). fébrile neutropénie (2,9%), hypertension (2,9%), coronaire artère maladie (2,7%), cardiaque échec congestif (2,4 %), accident vasculaire cérébral (2,4 %), sepsis (2,4 %), cellulite (2,2 %), rein aigu blessure (2,0%), urinaire tract infection (2,0%) et lipase augmenté (2,0%).

Effets indésirables occlusifs artériels, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquences apparues pendant le traitement) sont survenues chez 10 %, 7 % et 9 % des patients traités par PONAFRA, respectivement. Des réactions veineuses occlusives graves (fréquences apparues pendant le traitement) sont survenues chez 5 % des patients. les patients.

Effets indésirables artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques occlusifs (fréquences apparues pendant le traitement) sont survenues chez 13 %, 9 % et 11 % des patients traités par PONAFRA, respectivement. Des effets indésirables occlusifs artériels globaux sont survenus chez 25 % des patients traités par PONAFRA. patients de l'essai de phase 2 PACE avec un suivi minimum de 64 mois, présentant des effets indésirables graves réactions se produisant dans 20% de les patients. Quelques les patients expérimenté plus que un taper d'événement.

Des réactions thromboemboliques veineuses (fréquences apparues pendant le traitement) sont survenues chez 6 % des patients. Le L'incidence des événements thromboemboliques est plus élevée chez les patients atteints de LAL Ph+ ou de LMC-BP que chez ceux atteints de LAL Ph+ ou de LMC-BP. AP-

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

CML ou CP-CML. Non veineux les événements occlusifs ont été fatals.

Après un suivi minimum de 64 mois, les taux d'effets indésirables entraînant l'arrêt étaient 20% en CP-CML, 11% dans AP-LMC, 15 % dans BP-CML et 9% en Ph+ LAL.

Dans l'essai OPTIC de phase 2 (voir rubrique 5.1) avec une durée médiane de suivi de 31,1 mois, Des effets indésirables globaux occlusifs artériels sont survenus chez 10 % des patients traités par PONAFRA (45 mg cohorte) et des effets indésirables graves survenus chez 4,3 % des patients (cohorte 45 mg). Artériel cardiovasculaire, cérébrovasculaire, et occlusif vasculaire périphérique négatif réactions (pendant le traitement fréquences) s'est produit dans 4,3%, 2,1%, et 3,2% de Traité avec PONAFRA les patients (45 mg cohorte), respectivement. Sur les 94 patients de la cohorte 45 mg, 1 patient a présenté une crise veineuse thromboembolique réaction.

Tabulé liste de négatif réactions

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur 449 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ exposés à ponatinib dans l'essai de phase 2 PACE. Voir la section 5.1 pour plus d'informations sur les principales caractéristiques de participants à l'essai. Les effets indésirables rapportés chez tous les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence dans le tableau 4. Les catégories de fréquence sont très courantes ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles). Au sein de chacun fréquence regroupement,

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

indésirable effets sont présenté dans commande de diminuer gravité.

Tableau 4 Effets indésirables observés chez les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ – fréquence rapportée par incidence de traitement émergent événements

Système organe classe	Fréquence	Négatif réactions
Infections et infestations	Très commun	supérieur respiratoire tract infection
	Commun	pneumonie, état septique, folliculite, cellulite
Système sanguin et lymphatique troubles	Très commun	anémie, plaquette compter diminué, neutrophile le nombre a diminué
	Commun	pancytopénie, neutropénie fébrile, blanche diminution du nombre de cellules sanguines, lymphocytes compter diminué
Endocrine troubles	Commun	hypothyroïdie
Système organe classe	Fréquence	Négatif réactions
Métabolisme et nutrition troubles	Très commun	diminué appétit
	Commun	déshydratation, rétention d'eau, hypocalcémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypophosphatémie, hypertriglycémie, hypokaliémie, poids diminué, hyponatrémie
	Rare	tumeur lyse syndrome
Psychiatrique troubles	Très commun	insomnie
	Très commun	mal de tête, vertiges

Nerveux système troubles	Commun	accident vasculaire cérébral, cérébral infarctus, neuropathie périphérique, léthargie, migraine, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésies, transitoire ischémique attaque
	Rare	sténose de l'artère cérébrale, cérébrale hémorragie, hémorragie intracrânienne, encéphalopathie postérieure réversible syndrome *
Œil troubles	Commun	vision flou, sec œil, œdème périorbitaire, œdème des paupières, conjonctivite, visuel déficience
	Rare	rétinien veine thrombose, veine rétinienne occlusion, rétinien artère occlusion
Cardiaque troubles	Commun	insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, artère coronaire maladie, angine de poitrine, péricardique épanchement, fibrillation auriculaire, fraction d'éjection diminué, aigu coronaire syndrome, un procès battement
	Rare	myocardique ischémie, cardiaque inconfort, cardiomyopathie ischémique, artériospasme coronaire, gauche ventriculaire dysfonctionnement,
	Très commun	hypertension

Vasculaire troubles	Commun	maladie artérielle occlusive périphérique, ischémie périphérique, artère périphérique sténose, intermittent claudication, profond veine thrombose, chaud affleurer, rinçage
	Rare	mauvaise circulation périphérique, splénique infarctus, embolie veineuse, veineux thrombose, hypertendu crise, rénal artère sténose
	Pas connu	anévrismes et artère dissection
respiratoires, thoraciques et médiastinal troubles	Très commun	dyspnée, toux
	Commun	embolie pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis, dysphonie, pulmonaire hypertension
Gastro-intestinal troubles	Très commun	douleur abdominale, diarrhée, vomissement, constipation, nausée, lipase augmenté
	Commun	pancréatite, augmentation de l'amylase sanguine, gastro-oesophagien reflux maladie, stomatite, dyspepsie, distension abdominale, abdominal inconfort, sec bouche, gastrique hémorragie

Système organe classe	Fréquence	Négatif réactions
Hépatobiliaire troubles	Très commun	alanine aminotransférase augmenté, aspartate aminotransférase augmenté
	Commun	bilirubine sanguine augmentée, sang alcalin phosphatase augmentée, gamma-glutamyl transférabilité augmenté
	Rare	hépatotoxicité, hépatique échec, jaunisse
Peau et tissu sous-cutanétroubles	Très commun	éruption cutanée, sec peau, prurit
	Commun	éruption cutanée prurigineuse, éruption exfoliative, érythème, alopecie, exfoliation cutanée, sueurs nocturnes, l'hyperhidrose, pétéchies, des ecchymoses, douleur de la peau, dermatite exfoliative, hyperkératose, peau hyperpigmentation
	Rare	panniculite (y compris érythème nodosum)
Appareil locomoteur et conjonctif tissu troubles	Très commun	os douleur, arthralgie, myalgie, douleur dans extrémité, dos douleur, muscle spasmes
	Commun	musculo-squelettique douleur, cou douleur, musculo-squelettique douleur thoracique
Reproducteur système et sein troubles	Commun	érectile dysfonctionnement
Troubles généraux et administratif site conditions	Très commun	fatigue, asthénie, œdème périphérique, fièvre, douleur
	Commun	des frissons, grippe comme maladie, non cardiaque poitrine douleur, masse, affronter œdème

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

* Spontané rapports depuis post-commercialisation expérience

Description de choisi négatif réactions

Vasculaire occlusion (voir section 4.2 et 4.4).

Des occlusions vasculaires graves sont survenues chez des patients traités par PONAFRA, notamment cardiovasculaires, les événements vasculaires cérébraux et périphériques et les événements thrombotiques veineux. Les patients avec et sans facteurs de risque cardiovasculaire, y compris les patients âgés de 50 ans ou moins, ont présenté ces événements. Les événements indésirables occlusifs artériels étaient plus fréquents avec l'âge et chez les patients présentant une histoire de ischémie, hypertension, diabète ou hyperlipidémie.

Dans l'essai de phase 2 PACE (voir rubrique 5.1) avec un suivi minimum de 64 mois, les effets indésirables occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (pendant le traitement fréquentes) s'est produit dans 13%, 9%, et 11% de Traité avec PONAFRA les patients, respectivement. Dans l'ensemble, des effets indésirables artériels occlusifs sont survenus chez 25 % des patients traités par PONAFRA. patients de l'essai de phase 2 PACE, avec des effets indésirables graves survenus chez 20 % des patients. Certains patients ont vécu plus d'un type d'événement. Le délai médian d'apparition du premier les événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques occlusifs étaient de 351, 611 et 605 jours, respectivement dans l'essai PACE. Réactions thromboemboliques veineuses (survenant pendant le traitement) fréquentes) s'est produit dans 6% de les patients.

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Dans l'essai de phase 2 OPTIC (voir rubrique 5.1) avec un suivi médian de 31,1 mois, les lésions artérielles cardiovasculaire, cérébrovasculaire, et périphérique vasculaire occlusif négatif réactions (fréquences apparues pendant le traitement) sont survenues chez 4,3 %, 2,1 % et 3,2 % des patients traités par PONAFRA (45 mg cohorte), respectivement. Dans l'ensemble, artériel occlusif négatif réactions s'est passé dans 10% de

Patients traités par PONAFRA (cohorte 45 mg) présentant des effets indésirables graves survenus chez 4,3 % des patients (45 mg cohorte). Le médian temps à début de le d'abord cardiovasculaire, cérébrovasculaire, et périphérique les événements occlusifs artériels vasculaires étaient respectivement de 295, 379 et 23 jours dans l'essai OPTIC. Sur les 94 les patients en OPTIQUE (45 mg cohorte), 1 patient expérimenté une veineuse thromboembolique réaction.

Myélosuppression

Une myélosuppression a été fréquemment rapportée dans toutes les populations de patients. La fréquence de la 3^e ou de la 4^e année thrombocytopénie, neutropénie, et l'anémie était plus élevé chez les patients avec AP-CML et

BP-CML/Ph+ ALL que chez les patients atteints de CP-CML (voir Tableau 5).

Une myélosuppression a été rapportée chez les patients avec des valeurs de laboratoire de base normales ainsi que chez les patients avec des résultats de laboratoire préexistants anomalies.

Les arrêts pour cause de myélosuppression étaient peu fréquents (thrombocytopénie 4 %, neutropénie et anémie < 1 % chaque).

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Hépatite B réactivation

Une réactivation de l'hépatite B a été rapportée en association avec des ITK BCR-ABL. Certains cas ont donné lieu à insuffisance hépatique aiguë ou hépatite fulminante entraînant une transplantation hépatique ou une issue fatale (voir section 4.4).

Grave Cutané Négatif Réactions (CICATRICES)

Des réactions cutanées sévères (telles que le syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportées avec certains BCR-ABL. Inhibiteurs de la tyrosine kinase. Les patients doivent être avertis de signaler immédiatement toute réaction cutanée suspectée, en particulier si associé avec cloquant, peeling, atteinte de la muqueuse ou systémique symptômes.

Tableau 5 Incidence des anomalies biologiques cliniquement pertinentes de grade 3/4* chez ≥ 2 % des patients dans n'importe quel groupe de maladies de l'essai de phase 2 (N = 449) : suivi minimum de 64 mois pour tous patients en cours

Laboratoire test	Tous les patients (N = 449) (%)	CP-CML(N = 270) (%)	AP-CML(N = 85) (%)	BP-CML/Ph+ TOUS (N = 94)(%)
<i>Hématologie</i>				
Thrombocytopénie (plaquette compter diminué)	40	35	49	46
Neutropénie (ANC diminué)	34	23	52	52
Leucopénie (leucocytaire diminué)	25	12	37	53
Anémie (Hb diminué)	20	8	31	46
Lymphopénie	17	dix	25	28

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Biochimie				
Lipase augmenté	14	14	13	14
Phosphore diminué	dix	dix	13	9
Glucose augmenté	7	8	13	1
ALT a augmenté	6	4	8	7
Sodium diminué	5	6	6	2
AST augmentée	4	3	5	3
Amylase augmenté	4	4	4	3
Potassium diminué	2	< 1	6	2
Potassium augmenté	2	2	1	3
Alcalin phosphatase augmenté	2	2	4	2
Bilirubine	1	< 1	2	1
Calcium diminué	1	< 1	2	1

ALT = alanine aminotransférase, ANC = nombre absolu de neutrophiles, AST = aspartate aminotransférase, Hgb = hémoglobine, GB = Le nombre de globules blancs.
 *Signalé en utilisant National Cancer Institut Commun Terminologie Critères pour Négatif Événements version 4.0.

Rapports de soupçonné négatif réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfique/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration répertorié en annexe V. _

3.9 Surdosage

Des rapports isolés de surdosage involontaire avec PONAFRA ont été rapportés dans les essais cliniques. Des doses uniques de 165 mg et environ 540 mg chez deux patients n'ont entraîné aucun effet indésirable cliniquement significatif. réactions. Des doses multiples de 90 mg par jour pendant 12 jours chez un patient ont entraîné une pneumonie systémique. réponse inflammatoire, fibrillation auriculaire et épanchement péricardique asymptomatique et modéré. Traitement a été interrompu, les événements ont été résolus et PONAFRA a été repris à la dose de 45 mg une fois par jour. En cas de surdose d'PONAFRA, le patient devrait être observé et un traitement approprié favorable donné.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Pharmacothérapeutique groupe: antinéoplasique agents, protéine kinase des inhibiteurs, ATC code: L01EA05

Le ponatinib est un puissant inhibiteur pan BCR-ABL contenant des éléments structurels, notamment un carbone-carbone. triple liaison, qui active haut affinité obligatoire à l'indigène BCR-ABL et mutant formes de la ABL kinase. Le ponatinib inhibe l'activité tyrosine kinase de l'ABL et de l'ABL mutant T315I avec des valeurs IC_{50} de 0,4 et 2,0 nM, respectivement. Dans les tests cellulaires, le ponatinib a pu vaincre l'imatinib, le dasatinib, et la résistance au nilotinib médiée par des mutations du domaine kinase BCR-ABL. En

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

mutagenèse préclinique études, 40 nM a été déterminé comme la concentration de ponatinib suffisante pour inhiber la viabilité des cellules exprimant tous les mutants BCR-ABL testés à > 50 % (y compris T315I) et supprimant l'émergence de clones mutants. Dans un test de mutagenèse accélérée basé sur des cellules, aucune mutation de BCR-ABL n'a été détectée. cela pourrait conférer résistance à 40 nM de ponatinib.

Le ponatinib a provoqué un rétrécissement de la tumeur et une survie prolongée chez les souris porteuses de tumeurs exprimant le natif ou T315I mutant BCR-ABL.

À des doses de 30 mg ou plus, les concentrations plasmatiques minimales de ponatinib à l'état d'équilibre dépassent généralement 21 ng/mL (40 nM). Aux doses de 15 mg ou plus, 32 patients sur 34 (94 %) ont démontré un effet \geq 50 % réduction de la phosphorylation de type CRK (CRKL), un biomarqueur de l'inhibition de BCR-ABL, dans les sang mononucléaire cellules.

Le ponatinib inhibe l'activité d'autres kinases cliniquement pertinentes avec des valeurs IC₅₀ inférieures à 20 nM et a démontré une activité cellulaire contre RET, FLT3 et KIT et les membres du FGFR, PDGFR, et VEGFR familles de kinases.

Clinique efficacité et sécurité

RYTHME Procès

La sécurité et l'efficacité d'PONAFRA chez les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ résistants ou intolérants à Un traitement antérieur par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) a été évalué dans le cadre d'une étude

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

internationale ouverte à un seul bras. essai multicentrique. Tous les patients ont reçu 45 mg d'PONAFRA une fois par jour avec possibilité de diminutions de dose et interruptions de dose suivies d'une reprise et d'une réescalade de dose. Les patients étaient attribué à un des six cohortes basé sur la maladie phase (CP-CML; AP-CML; ou BP-CML/Ph+ ALL), une résistance ou une intolérance (R/I) au dasatinib ou au nilotinib, et la présence du T315I mutation.

La résistance dans la LMC-CP a été définie comme l'incapacité à obtenir une réponse hématologique complète (par 3 mois), un mineur cytogénétique réponse (par 6 mois), ou un majeur réponse cytogénétique (par 12 mois) pendant un traitement par dasatinib ou nilotinib. Patients atteints de LMC-CP qui ont présenté une perte de réponse ou développement d'une mutation du domaine kinase en l'absence d'une réponse cytogénétique complète ou la progression vers AP-CML ou BP-CML à tout moment sous dasatinib ou nilotinib a également été prise en compte résistant. La résistance dans les cas de LMC-AP et de LMC-BP/LAL Ph+ a été définie comme l'incapacité à atteindre un majeur hématologique réponse (AP-CML par 3 mois, BP-CML/Ph+ TOUS par 1 mois), perte de majeur réponse hématologique (à tout moment) ou développement d'une mutation du domaine kinase en l'absence d'unhématologique majeur réponse pendant le traitement par dasatinib ou nilotinib.

L'intolérance a été définie comme l'arrêt du dasatinib ou du nilotinib en raison de toxicités malgré un traitement optimal. prise en charge en l'absence de réponse cytogénétique complète pour les patients atteints de LMC CP ou de maladies majeures hématologique réponse pour PA LMC, BP LMC, ou Ph+

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

TOUT les patients.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans la LMC-CP était la réponse cytogénétique majeure (RCyM), qui comprenait réponses cytogénétiques complètes et partielles (CCyR et PCyR) à 12 mois. L'efficacité secondaire les critères d'évaluation dans la LMC-CP étaient la réponse hématologique complète (CHR) et la réponse moléculaire majeure (ROR).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les études LMC-AP et LMC-BP/LAL Ph+ était les troubles hématologiques majeurs. réponse hématologique complète (MaHR), définie comme une réponse hématologique complète (CHR) ou l'absence de preuve de leucémie (NEL). Les critères secondaires d'efficacité dans les études AP-CML et BP-CML/Ph+ ALL étaient les MCyR. et ROR.

Pour tous les patients, les critères secondaires d'efficacité supplémentaires comprenaient : MCyR confirmée, délai de réponse, durée de réponse, survie sans progression et survie globale. Aussi, des analyses post-hoc pour évaluer la relation entre les résultats de la réponse cytogénétique (MCyR) et moléculaire (MMR) à court terme avec résultats à long terme en matière de SSP et de SG, maintien de la réponse (MCyR et ROR) après la dose des réductions, et PSF et Système d'exploitation par Artériel Événement occlusif le statut était menée.

L'essai a recruté 449 patients, dont 444 étaient éligibles pour l'analyse : 267 patients atteints de LMC-CP (R/I Cohorte : n = 203, Cohorte T315I : n = 64), 83 patients atteints de LMC-AP (Cohorte R/I : n = 65, Cohorte T315I : n = 18), 62 BP-LMC (R/I Cohorte: n = 38, T315I Cohorte: n = 24), et 32 Ph+ TOUS patients (R/I

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Cohorte : n = 10, Cohorte T315I : n = 22). Un MCyR antérieur ou mieux (MCyR, MMR ou CMR) au dasatinib ou le nilotinib n'a été obtenu que chez 26 % des patients atteints de LMC-CP et ayant déjà eu une MaHR ou mieux (MaHR, MCyR, MMR ou CMR) n'a été atteint que dans 21 % et 24 % des cas AP-CML et BP-CML/Ph+ALL les patients, respectivement. Référence démographique caractéristiques sont décrit dans Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 Données démographiques et maladie caractéristiques pour le RYTHME procès

Patient caractéristiques à entrée	Population totale de sécurité N = 449
Age	
Médian, années (gamme)	59 (18 - 94)
Genre, n (%)	
Mâle	238 (53%)
Course, n (%)	
asiatique	59 (13%)
Noir/Africain Américain	25 (6%)
Blanc	352 (78%)
Autre	13 (3%)
ECOG Performance Statut, n (%)	
ECOG = 0 ou 1	414 (92%)
Maladie histoire	
Médian temps depuis diagnostic à première dose, années (gamme)	6,09 (0,33 - 28.47)
Résistant à Avant ITK Thérapie ^{un *} , n (%)	374 (88%)
Avant ITK thérapie – nombre de schémas thérapeutiques, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutation BCR-ABL détecté à entrée, n (%) ^b	
Aucun	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Patient caractéristiques à entrée	Total sécurité population N = 449
Comorbidités	
Hypertension	159 (35%)
Diabète	57 (13%)
Hypercholestérolémie	100 (22%)
Histoire de ischémique cœur maladie	67 (15%)
^{un *} de 427 les patients rapport avant ITK thérapie avec dasatinib ou nilotinib ^b De le les patients avec un ou plus BCR-ABL kinase domaine mutations détectées à entrée, 37 unique mutation étaient détecté.	

Dans l'ensemble, 55 % des patients présentaient une ou plusieurs mutations du domaine kinase BCR-ABL à l'entrée, le plus fréquent étant : T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) et F359V (4%). Dans 67 % de CP-LMC

Chez les patients de la cohorte R/I, aucune mutation

n'a été détectée au début de l'étude. Efficacité

résultats sont résumé dans Tableau 7, Tableau 8, et

tableau 9.

Tableau 7 Efficacité de PONAFRA dans résistant ou intolérant chronique phase LMC les patients

	Dans l'ensemble (N = 267)	Résistant ou Intolérant	
		R/I Cohorte (N = 203)	T315I Cohorte (N = 64)
Cytogénétique Réponse			

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Majeur (MCyR) ^{un} % (95 % CI)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Complet (CCyR) % (95 % CI)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Majeur Moléculaire Réponse^b % (95 % CI)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
<p>^{un} Primaire point final pour CP-CML Cohortes était MCyR, lequel combine les deux complet (Non détectable PH+ cellules) et partiel (1% à 35% cellules Ph+) réponses cytogénétiques.</p> <p>^b Mesuré dans le sang périphérique. Défini comme un rapport $\leq 0,1$ % entre les transcriptions BCR-ABL et ABL sur le International Échelle (EST) (c'est à dire, $\leq 0,1\%$ BCR-ABL^{EST} ; les patients doit avoir le b2a2/b3a2 (p210) transcription), dans sang périphérique mesuré par réaction quantitative en chaîne par polymérase transcriptase inverse (qRT PCR). Base de données couper date 06 Février 2017.</p>			

Les patients atteints de LMC-CP qui ont reçu moins d'ITK auparavant ont obtenu des résultats cytogénétiques, hématologiques et réponses moléculaires. Parmi les patients atteints de LMC-CP préalablement traités par un, deux, trois ou quatre ITK, 75 % (12/16), 68 % (66/97), 44 % (63/142) et 58 % (7/12)) ont obtenu un MCyR sous PONAFRA, respectivement. Le dose médiane intensité avait 28 ans mg/jour ou, 63% de le attendu 45 mg dose.

De le CP-CML les patients avec Non mutation détecté à entrée, 49% (66/136) atteint un MCyR.

Pour chaque mutation BCR-ABL détectée chez plus d'un patient CP-LMC à

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

l'entrée, un MCyR était atteint suivant traitement avec PONAFRA.

Dans CP-CML des patients qui atteignent MCyR, le médian temps à MCyR était 2,8 mois (gamme: 1.6 à 11.3 mois) et chez les patients OMS atteints ROR, le médian temps de ROR était 5,5 mois (gamme:

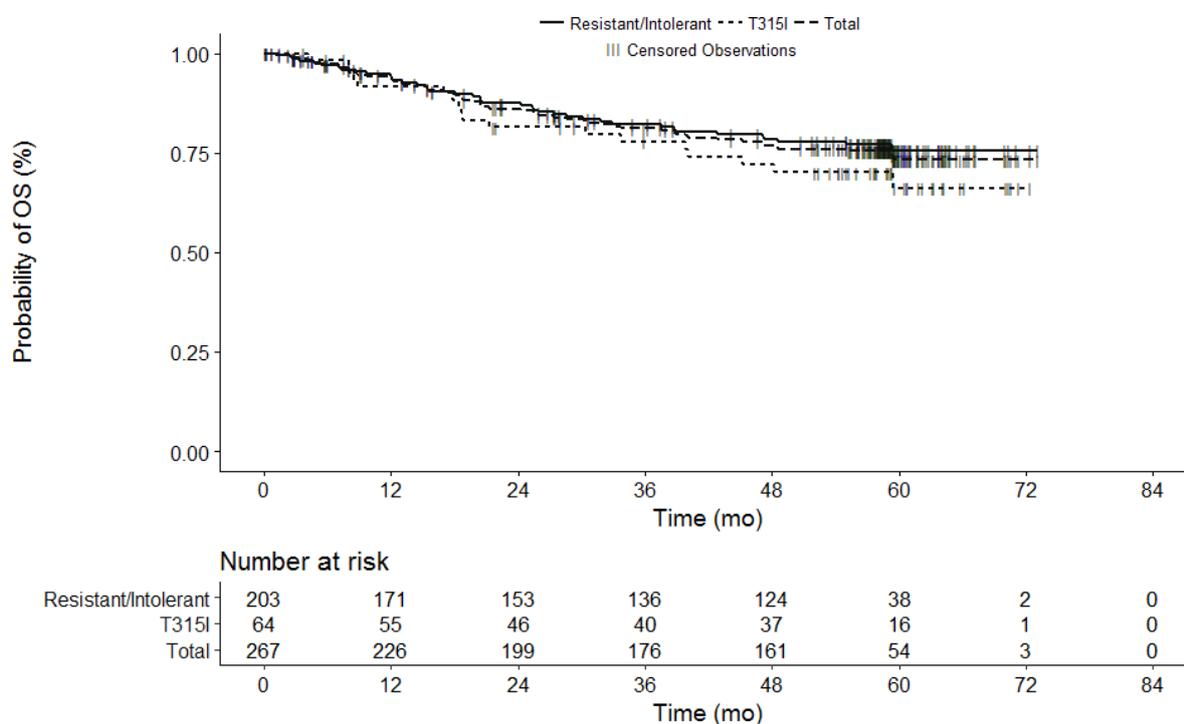
1,8 à 55,5 mois). Au moment de la mise à jour du rapport avec un suivi minimum pour tous les patients en cours de 64 mois, les durées médianes de MCyR et de ROR n'avaient pas encore été atteintes. Basé sur Kaplan-Meier estimations, 82 % (95 % IC : [74 %–88 %]) de CP-CML (médian durée de traitement :

32,2 mois), les patients ayant obtenu un MCyR devraient maintenir cette réponse à 48 mois et 61% (95 % CI : [51%- 70%]) de CP-CML les patients OMS atteints un ROR sont projetés à maintenir que réponse à 36 mois. La probabilité que tous les patients atteints de LMC-CP maintiennent une MCyR et un ROR ne change pas davantage quand l'analyse a été étendue à 5 années.

Avec un suivi minimum de 64 mois, 3,4 % (9/267) des patients atteints de LMC-CP ont présenté transformation de leur maladie à AP-CML ou BP-CML.

Pour l'ensemble des patients atteints de LMC-CP (N = 267), ainsi que pour les patients de la cohorte A R/I de LMC-CP (N = 203) et Patients de la cohorte B T315I (N = 64), la SG médiane n'a pas encore été atteinte. Pour l'ensemble du CP-CML groupe de maladies, la probabilité de survie à 2, 3, 4 et 5 ans est estimée à 86,0 %, 81,2 %, 76,9 %, et 73,3%, respectivement, comme montré dans Figure 1.

Figure 1- Estimations de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population CP-LMC (traités Population)



Les patients atteints de LMC-CP qui ont obtenu une réponse MCyR ou ROR au cours de la première année de traitement ont eu amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) par rapport à les patients qui n’ont pas atteint les étapes du traitement. Un MCyR au jalon de 3 mois corrélé fortement et statistiquement significativement avec la SSP et la SG ($p < 0,0001$ et $p = 0,0006$, respectivement). Une signification statistique a été obtenue dans la corrélation entre la SSP et la SG avec un MCyR à le Repère de 12 mois ($p = < 0,0001$ et $p = 0,0012$, respectivement).

Tableau 8 Efficacité de PONAFRA dans résistant ou intolérant avancé phase LMC les patients

	Accélééré Phase LMC			Explosion Phase LMC		
	Dans l'ensemble (N = 83)	Résistant ou Intolérant		Dans l'ensemble (N = 62)	Résistant ou Intolérant	
		R/I Cohorte (N = 65)	T315I Cohorte (N = 18)		R/I Cohorte (N = 38)	T315I Cohorte (N = 24)
Réponse hématologique Taux						
Un majeur (MaHR) % (95 % CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Compléter ^b (CHR) % (95 % CI)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Cytogénétique majeure Réponse^c % (95 % CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

^a Le critère d'évaluation principal pour les cohortes AP-CML et BP-CML/Ph+ ALL était le MaHR, qui combine des réponses hématologiques et Non preuve de leucémie.

^b CHR : leucocytes ≤ LSN institutionnelle, NAN ≥ 1 000/mm³, plaquettes ≥ 100 000/mm³, pas de blastes ni de promyélocytes dans sang périphérique, blastes médullaires ≤ 5 %, < 5 % de myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique, basophiles < 5 % dans le sang périphérique, Pas d'atteinte extramédullaire (y compris pas d'hépatomégalie ou splénomégalie).

^c MCyR combine les deux complet (Non détectable PH+ cellules) et partiel (1% à 35% PH+ cellules) cytogénétiques réponses.

Base de données couper date 06 Février 2017

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Le médian intensité de la dose avait 32 ans mg/jour dans le AP-CML les patients.

Tableau 9 Efficacité de PONAFRA dans résistant ou intolérant PH+ TOUS les patients

	Dans l'ensemble (N = 32)	Résistant ou Intolérant	
		R/I Cohorte (N = dix)	T315I Cohorte (N = 22)
Réponse hématologique			
Un majeur (MaHR) % (95 % CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Compléter ^b (CHR) % (95 % CI)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Cytogénétique majeure Réponse^c % (95 % CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

^a Le critère d'évaluation principal pour les cohortes AP-CML et BP-CML/Ph+ ALL était le MaHR, qui combine des réponses hématologiques et Non preuve de leucémie.

^b CHR : leucocytes ≤ LSN institutionnelle, NAN ≥ 1 000/mm³, plaquettes ≥ 100 000/mm³, pas de blastes ni de promyélocytes dans le sang périphérique, blastes médullaires ≤ 5 %, < 5 % de myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique, basophiles < 5 % dans le sang périphérique, Pas d'atteinte extramédullaire (y compris pas d'hépatomégalie ou splénomégalie).

^c MCyR combine les deux complet (Non détectable PH+ cellules) et partiel (1% à 35% PH+ cellules) cytogénétiques réponses.

Base de données couper date 06 Février 2017

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Le dose médiane intensité avait 44 ans mg/jour dans le PA LMC/Ph+ TOUS les patients.

Le médian temps à MaHR dans les patients avec AP-CML, BP-CML, et PH+ TOUS était 0,7 mois (gamme:

0,4 à 5,8 mois), 1,0 mois (plage : 0,4 à 3,7 mois) et 0,7 mois (plage : 0,4 à 5,5 mois), respectivement. À le temps de mis à jour rapport avec suivi minimum pour tous en cours les patients de 64 mois, durée médiane du MaHR pour AP-LMC (durée médiane du traitement : 19,4 mois) BP-CML (médian durée de traitement : 2,9 mois), et PH+ TOUS (médian durée de traitement : 2.7 mois) patients était estimé comme 12.9 mois (plage : 1,2 à 68,4 mois), 6.0 mois (plage :

1.8 à 59,6 mois), et 3.2 mois (plage : 1,8 à 12,8 mois), respectivement.

Pour tous les patients de l'essai de phase 2 PACE, la relation entre l'intensité de la dose et la sécurité a indiqué qu'il existe augmentations significatives des événements indésirables de grade ≥ 3 (insuffisance cardiaque, thrombose artérielle, hypertension, thrombocytopénie, pancréatite, neutropénie, éruption cutanée, augmentation de l'ALT, augmentation de l'AST, augmentation de la lipase, myélosuppression, arthralgie) sur le dose gamme de 15 à 45mg une fois par jour.

L'analyse de la relation entre l'intensité de la dose et la sécurité dans l'essai de phase 2 PACE a conclu qu'après en tenant compte des covariables, l'intensité globale de la dose est significativement associée à un risque accru de occlusion artérielle, avec un rapport de cotes d'environ 1,6 pour chaque augmentation de 15 mg. De plus, les résultats à partir d'analyses de régression logistique des données des patients de l'essai de phase 1, suggèrent une relation entre

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

l'exposition systémique (ASC) et la survenue d'événements thrombotiques artériels. Une réduction de dose eston s'attend donc à ce qu'il réduise le risque d'événements vasculaires occlusifs. Cependant, l'analyse suggère que il peut y avoir un effet de « rémanence » de doses plus élevées, de sorte qu'il peut s'écouler jusqu'à plusieurs mois avant qu'une dose soit administrée. la réduction de la dose se traduit par une réduction du risque. Autres covariables qui montrent un effet statistiquement significatif Les associations avec la survenue d'événements vasculaires occlusifs dans cette analyse sont les antécédents médicaux de ischémie Et l'âge.

Dose réduction dans CP-CML les patients

Dans l'essai de phase 2 PACE, des réductions de dose ont été recommandées suite à des événements indésirables. Supplémentaire recommandations pour une réduction prospective de la dose chez tous les patients atteints de LMC-CP en l'absence d'effets indésirables événements étaient introduit dans ce procès avec le but de réduire le risque de vasculaire occlusif événements. Avec un suivi minimum de 48 mois, et environ 2 ans après la recommandation de réduction prospective de la dose, 110 patients atteints de LMC-CP étaient en cours. La majorité d'entre eux sont en cours les patients (82/110 patients ; 75 %) étaient signalé à être recevoir 15 mg au dernière dose, tandis que 24/110 patients (22 %) recevaient 30 mg et 4/110 (4 %) recevaient 45 mg. Au moment de la l'initiation de la clôture de l'étude (suivi minimum de 64 mois et plus de 3 ans après la recommandation de réduction prospective de la dose), 99 patients atteints de LMC-PC étaient en cours et 77 (78 %) d'entre eux ces les patients ont reçu 15 mg comme leur dernier dose en étude.

Sécurité

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Dans l'essai de phase 2 PACE, 86 patients atteints de LMC-CP ont obtenu une MCyR à une dose de 45 mg, 45 patients atteints de LMC-CP les patients atteints MCyR après une dose réduction à 30 mg, surtout pour les événements indésirables.

Des événements vasculaires occlusifs sont survenus chez 44 de ces 131 patients. La plupart de ces événements se sont produits au dose auquel le patient atteint MCyR ; moins d'événements survenu après la dose réduction.

Tableau 10 Premiers événements indésirables vasculaires occlusifs chez les patients atteints de LMC-CP ayant atteint une MCyR à 45 mg ou 30 mg (données extraction 7 avril 2014)

	La plupart dose récente au début du premier vasculaire occlusif Événement		
	45 mg	30 mg	15mg
MCyR atteint à 45 mg(N = 86)	19	6	0
MCyR atteint à 30 mg(N = 45)	1	13	5

Le délai médian jusqu'à l'apparition de la première artère vasculaire cardiovasculaire, cérébrovasculaire et périphérique les événements occlusifs étaient respectivement de 351, 611 et 605 jours. Après ajustement en fonction de l'exposition, l'incidence de première occlusion artérielle événements était le plus grand dans le d'abord deux années de suivi et diminué avec diminution de l'intensité de la dose quotidienne (suite à la recommandation de réduction prospective de la dose). Facteurs autre que la dose peut aussi contribuer à cela risque d'artère occlusion.

Efficacité

Les données de l'essai de phase 2 PACE sont disponibles pour le maintien de la réponse (MCyR et MMR) chez tous les patients atteints de LMC-CP ayant subi une réduction de dose pour quelque raison que ce soit. Le tableau 11 présente ces données pour les patients ayant obtenu un MCyR et un ROR à 45 mg ; des données similaires sont disponibles pour les patients qui ont atteint MCyR et ROR à 30 mg.

La majorité des patients ayant subi une réduction de dose ont maintenu leur réponse (MCyR et ROR) pendant la durée du suivi actuellement disponible. Une proportion de patients n'a reçu aucune dose réduction, basé sur un individuel bénéfice-risque évaluation.

Tableau 11 Maintien de la réponse chez les patients atteints de LMC-PC ayant atteint une MCyR ou une ROR à 45 dose en mg (données extraction 6 février 2017)

	MCyR atteint à 45 mg (N = 86)		MMR atteint à 45 mg (N = 63)	
	Nombre de les patients	Entretien uMCyR	Nombre de les patients	Entretien uROR
Non dose réduction	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Dose réduction à 30 mg seulement	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 mois réduction à 30 ans mg	12	dix (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 mois réduction à 30 ans mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 mois réduction à 30 ans mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥18 mois réduction à 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

≥24 mois réduction à 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 mois réduction à 30 mg	1	1 (100%)	--	--
N'importe lequel réduction de dose à 15 mg	52	51 (98%)	4 0	36 (90%)
≥ 3 mois réduction à 15 mg	49	49 (100%)	3 9	36 (92%)
≥ 6 mois réduction à 15 mg	47	47 (100%)	3 7	35 (95%)
≥ 12 mois réduction à 15 mg	44	44 (100%)	3 4	33 (97%)
≥ 18 mois jour réduction à 15 mg	38	38 (100%)	2 9	29 (100%)
≥24 mois réduction à 15 mg	32	32 (100%)	2 3	23 (100%)
≥ 36 mois réduction à 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

L'activité anti-leucémique d'PONAFRA a également été évaluée dans une étude de phase 1 à dose croissante qui a inclus 65 LMC et Ph+ TOUS les patients; le étude est terminée. De 43 CP-CML patients, 31 CP-CML patients atteints un MCyR avec un médian durée de suivi de 55,5 mois (plage : 1,7 à 91,4 mois). Au moment de la rédaction du rapport, 25 patients atteints de LMC-CP étaient en MCyR (durée médiane de MCyR n'avait pas été atteint).

OPTIQUE randomisé en ouvert Phase 2 Procès

La sécurité et l'efficacité d'PONAFRA ont été évaluées dans l'essai OPTIC de phase 2, un essai d'optimisation de dose. Les patients éligibles souffraient de

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

LMC-CP dont la maladie était considérée comme résistante à au moins 2 kinases antérieures. inhibiteurs ou qui ont la mutation T315I. Résistance dans la LMC-CP pendant un traitement antérieur par un inhibiteur de kinase a été défini comme l'incapacité d'obtenir une réponse hématologique complète (au bout de 3 mois), une réponse cytogénétique (à 6 mois), ou une réponse cytogénétique majeure (à 12 mois), ou développement de un nouveau BCR-ABL1 kinase domaine mutation ou nouveau évolution clonale. Les patients étaient requis à avoir

> 1 % de BCR-ABL1^{IS} (par réaction en chaîne par polymérase en temps réel) au début de l'essai. Les patients ont reçu l'un des trois à partir posologies : 45 mg oralement une fois par jour, 30 mg oralement une fois quotidiennement, ou 15 mg oralement une fois tous les jours. Les patients ayant reçu une dose initiale de 45 mg ou 30 mg ont dû obligatoirement réduire leur dose à 15 mg. une fois par jour après avoir atteint ≤ 1 % de BCR-ABL1^{IS}. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était un réponse basé sur le réalisation de ≤ 1 % BCR-ABL1^{EST} à 12 mois. Tous les patients atteint le Point temporel de 12 mois (critère d'évaluation principal) selon le seuil des données d'analyse principale. La durée médiane de suivi pour la cohorte 45 mg (N = 94) était de 31,1 mois (IC à 95 % : 24,1, 36,0). Seule l'efficacité les résultats pour la dose initiale recommandée de 45 mg sont décrits ci-dessous. Un total de 282 patients ont reçu PONAFRA : 94 ont reçu une dose initiale de 45 mg, 94 ont reçu une dose initiale de 30 mg et 94 reçu une dose initiale de 15 mg. Les caractéristiques démographiques de base sont décrites dans le tableau 12 pour les patients OMS reçu un départ dose de 45 mg.

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Tableau 12 Données démographiques et Maladie Caractéristiques pour le OPTIQUE procès

Patient Caractéristiques à Entrée	PONAFRA 45 mg → 15 mg (N = 94)
Âge	
Médian années (gamme)	46 (19 à 81)
Sexe, n (%)	
Mâle	50 (53 %)
Course, n (%)	
Blanc	73 (78%)
asiatique	16 (17%)
Autre/Inconnu	4 (4%)
Noir ou africain Américain	1 (1%)
ECOG Performance Statut, n (%)	
ECOG 0 ou 1	93 (99%)
Maladie Histoire	
Médian temps depuis diagnostic à d'abord dose, années (gamme)	5.5 (1 à 21)
Résistant à Avant Kinase Inhibiteur, n (%)	92 (98%)
Présence de un ou plus BCR-ABL kinase domaine mutations, n (%)	41 (44%)
Nombre de Avant Kinase Inhibiteurs, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
T315I mutation à ligne de base	25 (27%)
Comorbidités	
Hypertension	29 (31%)
Diabète	5 (5%)
Hypercholestérolémie	3 (3%)
Histoire de ischémique cœur maladie	3 (3%)

Efficacité résultats sont résumé dans Tableau 13.

Le primaire le point final était rencontré dans les patients OMS reçu un départ dose de 45 mg.

Dans l'ensemble, 44 % des patients présentaient une ou plusieurs mutations du domaine kinase BCR-ABL au début de l'étude avec le le plus fréquent étant le T315I (27 %). L'analyse de sous-groupe basée sur le statut de mutation T315I de base ont montré des taux similaires ≤ 1 % de BCR-ABL^{IS} à 2 mois chez les patients avec et sans T315I (voir Tableau 13).ci-dessous). Aucune mutation n'a été détectée au début de l'étude chez 54 % des patients ayant reçu le traitement initial. dose de 45 mg.

Avec un suivi minimum de deux ans parmi les patients atteints de LMC-CP, la proportion de patients ayant subi une transformation de leur maladie en AP-CML ou BP-CML était de 10,6 % et 3,2 % respectivement. Tableau 13

Résultats d'efficacité chez les patients atteints de LMC-PC ayant reçu PONAFRA à la dose initiale de 45 mg dans l'OPTIQUE Essai de phase 2

	PONAFRA 45 mg → 15 mg (N = 93) ^{a)}
Moléculaire Réponse à 12 mois ^(b)	
Dans l'ensemble $\leq 1\%$ BCR-ABL ^{IS} Taux % (n/N) (98,3% CI) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Les patients avec T315I mutation % (n/N) (95 % CI)	44% (25/11) (24%, 65%)
Les patients sans T315I mutation % (n/N) (95 % CI)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Cytogénétique Réponse à 12 mois	

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Majeur (MCyR) ^(e) % (n/N) (95 % CI)	48% ^(f) (44/91) (38%, 59%)
Les patients avec T315I mutation % (n/N) (95 % CI)	52% (13/25) (31%, 72%)
Les patients sans T315I mutation % (n/N) (95 % CI)	46% ^(g) (30/65) (34%, 59%)

^(un) ITT population (N = 93) défini comme les patients OMS avait b2a2/b3a2 RBC ABL1 transcriptions.

^(b) Le critère d'évaluation principal était un taux ^dIS BCR-ABL1 ≤ 1 % à 12 mois. Défini comme un rapport ≤ 1 % entre BCR ABL et ABL relevés de notes sur l'échelle internationale (IS) (c'est-à-dire ≤ 1 % BCR-ABL ^{IS} ; les patients doivent avoir le b2a2/b3a2 (p210) transcription), dans le sang périphérique mesuré par réaction quantitative en chaîne par polymérase transcriptase inverse (qRTPCR).

^(c) 98,3% CI est calculé en utilisant le binôme exact (Clopper-Pearson) méthode.

^(d) De le 93 les patients, deux les patients a fait pas avoir un mutation de base évaluation et étaient exclu depuis le réponse par mutation analyse.

^(e) Le critère d'évaluation secondaire était le MCyR à 12 mois, combinant à la fois des cellules complètes (aucune cellule Ph+ détectable) et partiel (1% à 35% PH+ cellules dans à au moins 20 métaphases) réponses cytogénétiques.

^(f) L'analyse est basée sur la population cytogénétique en ITT (N = 91) définie comme les patients présentant une anomalie cytogénétique. évaluation au départ avec au moins 20 métaphases examinées. Un patient qui avait une cytogénétique complète réponse au départ était exclu depuis l'analyse.

^(g) Sur les 91 patients, un patient n'a pas fait l'objet d'une évaluation de mutation de base et a été exclu de l'étude. réponse par mutation analyse.

Les critères d'évaluation secondaires d'efficacité comprenaient la réponse cytogénétique complète (CCyR) à 12 mois, réponse moléculaire majeure (ROR) à 12 et 24 mois, réponse hématologique complète à 3 mois, délai de réponse, durée de la réponse, maintien de la réponse, survie sans progression (SSP) et survie globale (OS). De plus, une évaluation supplémentaire comprenait les

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

taux de réponse moléculaire à chaque patient visite à 3 mois intervalles pour 36 mois basé sur le réalisation de $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{EST}.

- À 12 mois, 34 % (31/91) et 17 % (16/93) des patients ont obtenu respectivement une CCyR et une ROR. À 24 mois, 24 % (18/75) des patients ont atteint le ROR. La durée médiane du ROR n'était pas encore a été atteint.
- Le médian durée de ponatinib le traitement était 21 mois.
- Parmi les 45 patients ayant subi une réduction de dose après avoir atteint $\leq 1\%$ de BCR-ABL1^{IS}, 28 patients (62 %) ont maintenu leur réponse à la dose réduite pendant au moins 90 jours. Sur les 28 patients, 18 les patients (64 %) ont maintenu la réponse pendant au moins un an. Durée médiane de réponse (MR2) n'a pas été atteint. Les probabilités de maintenir MR2 à 12 mois et à 24 mois étaient 79,13% et 73,17% respectivement.
- Les taux de réponse moléculaire (mesurés par l'atteinte de $\leq 1\%$ de BCR-ABL1^{IS}) à 12 mois était plus faible chez les patients ayant reçu un traitement avec ≤ 2 ITK antérieurs par rapport aux patients les patients qui avait reçu ≥ 3 avant ITK (40 % contre 48 %), respectivement).

Cardiaque électrophysiologie

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT d'PONAFRA a été évalué chez 39 patients atteints de leucémie ayant reçu 30 mg, 45 mg ou 60 mg d'PONAFRA une fois par jour. Des ECG en série en triple ont été collectés au départ et à état d'équilibre pour évaluer l'effet du ponatinib sur les intervalles QT. Aucun changement cliniquement significatif dans un intervalle QTc moyen (c'est-à-dire > 20 ms) par rapport à la ligne de base a été détecté dans l'étude. De plus, les modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne montrent aucune relation exposition-effet, avec une estimation QTcF signifier changement de $-6,4$ MS (intervalle de confiance supérieur $-0,9$ ms) à C_{max} pour le 60 mg groupe.

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Pédiatrique population

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec PONAFRA chez les enfants de la naissance à moins de 1 an dans la LMC et la LAL Ph+. Les médicaments européens L'Agence a reporté l'obligation de soumettre les résultats des études avec PONAFRA chez les patients pédiatriques de 1 an à moins de 18 ans dans la LMC et la LAL Ph+ (voir rubrique 4.2 pour des informations sur les utiliser).

5.2 Pharmacocinétique propriétés

Absorption

Les concentrations maximales de ponatinib sont observées environ 4 heures après l'administration orale. Dans la gamme de doses cliniquement pertinentes évaluées chez les patients (15 mg à 60 mg), le ponatinib a présenté une dose augmentations proportionnelles de la C_{max} et AUC. La moyenne géométrique (CV%) C_{max} et $ASC_{(0-\tau)}$ expositions atteint pour ponatinib 45 mg tous les jours à régime stable l'état était 77 ng/ml (50%) et 1 296 ng•h/mL (48 %), respectivement. Après un repas riche ou faible en gras, le ponatinib plasmatique les expositions (C_{max} et AUC) n'étaient pas différentes de celles à jeun. PONAFRA peut être administré avec ou sans nourriture. Co-administration d'PONAFRA avec un puissant inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique abouti chez une mineure réduction du ponatinib C_{max} _ sans un réduction dans l' $ASC_{0-\infty}$.

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Distribution

Ponatinib est très lié (> 99%) à protéines plasmatiques *dans vitro*. Le plasma sanguin rapport du ponatinib est

0,96. Le ponatinib n'est pas remplacé par l'administration concomitante d'ibuprofène, de nifédipine, de propranolol, acide salicylique ou warfarine. À des doses quotidiennes de 45 mg, la moyenne géométrique (CV %) de l'état d'équilibre apparent le volume de distribution est de 1 101 L (94 %), ce qui suggère que le ponatinib est largement distribué dans le espace extravasculaire. Des études *in vitro* suggèrent que le ponatinib n'est pas un substrat ou est un faible substrat pour la P-gp et la protéine de résistance au cancer du sein BCRP. Le ponatinib n'est pas un substrat pour le anion organique humain transportant les polypeptides OATP1B1, OATP1B3 et le cation organique transporteur OCT-1.

Biotransformation

Le ponatinib est métabolisé en acide carboxylique inactif par les estérases et/ou les amidases, et métabolisé par le CYP3A4 en un métabolite N-déméthylé 4 fois moins actif que le ponatinib. Le carboxylique l'acide et le métabolite N-déméthylé représentent 58 % et 2 % des taux circulants de ponatinib, respectivement.

Aux concentrations sériques thérapeutiques, le ponatinib n'a pas inhibé l'OATP1B1 ou l'OATP1B3, l'OCT1 ou 2 octobre, organique anion transporteurs OAT1 ou OAT3, ou bile sel pompe d'exportation (BSEP) *dans vitro*.

Donc, clinique médicinal produit interaction sont peu probable à se produire comme un résultat de

inhibition médiée par le ponatinib des substrats de ces transporteurs. Des études *in vitro* indiquent que les résultats cliniques Il est peu probable que des

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

interactions médicamenteuses se produisent en raison de l'inhibition médiée par le ponatinib du métabolisme de substrats pour CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ou CYP2D6.

Une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains a indiqué que les interactions cliniques avec les médicaments sont également Il est peu probable que cela se produise en raison de l'induction médiée par le ponatinib du métabolisme des substrats du CYP1A2, CYP2B6, ou CYP3A.

Élimination

Après des doses uniques et multiples de 45 mg d'PONAFRA, la demi-vie d'élimination terminale du ponatinib était 22 heures, et constant État conditions sont typiquement atteint dans 1 semaine de dosage continu.

Avec une administration unquotidienne, les expositions plasmatiques au ponatinib sont augmentées d'environ 1,5 fois. entre la première dose et les conditions d'état d'équilibre. Bien que les expositions plasmatiques au ponatinib aient augmenté jusqu'à à l'état d'équilibre avec une administration continue, une analyse pharmacocinétique de population prédit une augmentation de la clairance orale apparente au cours des deux premières semaines d'administration continue, ce qui n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Le ponatinib est principalement éliminé par les selles. Après une dose orale unique du ponatinib marqué au [¹⁴C], environ 87 % de la dose radioactive est récupérée dans les fèces et environ 5 % dans les urines. Le ponatinib inchangé représentait 24 % et < 1 % de la dose administrée. dose dans les selles et urine, respectivement, avec le reste de le dose comprenant métabolites.

Rénal déficience

PONAFRA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Bien que l'excrétion rénale ne soit pas un facteur majeur voie d'élimination du ponatinib, la possibilité d'une insuffisance rénale modérée ou sévère pouvant affecter le système hépatique. élimination a pas a été déterminé (voir rubrique 4.2).

Hépatique déficience

Une dose unique de 30 mg de ponatinib a été administrée aux patients présentant une atteinte hépatique légère, modérée ou sévère. déficience et à des volontaires sains ayant une fonction hépatique normale. La C_{max} du ponatinib était comparable chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et les volontaires sains ayant une fonction hépatique normale. Chez les patients en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, ponatinib C_{max} et l'ASC_{0-∞} étaient inférieures et le ponatinib la demi-vie d'élimination plasmatique était plus longue chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère mais pas cliniquement significativement différent que dans en bonne santé bénévoles avec hépatique normale fonction.

in vitro n'ont montré aucune différence dans la liaison aux protéines plasmatiques dans les échantillons de plasma de sujets sains. et les sujets atteints d'insuffisance hépatique (légère, modérée et sévère). Par rapport aux volontaires sains avec fonction hépatique normale, aucune différence majeure dans la pharmacocinétique du ponatinib n'a été observée chez les patients présentant des degrés d'insuffisance hépatique. Une réduction de la dose initiale d'PONAFRA chez les patients atteints d'insuffisance hépatique la déficience est pas nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

La prudence est recommandée lors de l'administration d'PONAFRA à des patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

PONAFRA n'a pas été étudié à des doses supérieures à 30 mg chez les patients présentant une insuffisance hépatique (Childs-Pugh Classes A, B & C).

Intrinsèque facteurs affectant ponatinib pharmacocinétique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour évaluer les effets du sexe, de l'âge, de la race et du poids corporel sur la pharmacocinétique du ponatinib.

Une analyse pharmacocinétique de population intégrée réalisée pour le ponatinib suggère que l'âge pourrait être un facteur prédictif de la variabilité de la clairance orale apparente du ponatinib (CL/F). Le sexe, la race et le poids corporel n'étaient pas des facteurs prédictifs pour expliquer la pharmacocinétique du ponatinib. variabilité intersujet.

5.3 Préclinique sécurité données

PONAFRA a été évalué en pharmacologie de sécurité, toxicité à doses répétées, génotoxicité, reproduction toxicité, phototoxicité et cancérogénicité études.

Ponatinib a fait pas présentent un caractère génotoxique propriétés quand évalué dans le standard *dans vitro* et *in vivo* systèmes.

Effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais observés

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires à clinique exposition les niveaux et avec pertinence possible à clinique utiliser sont décrit ci-dessous.

Une déplétion des organes lymphoïdes a été observée dans des études de toxicité à doses répétées chez le rat et le cynomolgus. singes. Les effets étaient montrés à être réversibles après retrait de le traitement.

Des modifications hyper-/hypoplasiques des chondrocytes dans la pharynx ont été observées lors de toxicités à doses répétées. études dans les rats. Chez le rat, des changements inflammatoires accompagnés d'une augmentation des neutrophiles, des monocytes, des éosinophiles et fibrinogène les niveaux étaient trouvés dans le préputial et clitoridien glandes suivant chronique dosage.

Des modifications cutanées sous forme de croûtes, d'hyperkératose ou d'érythème ont été observées dans des études de toxicité cynomolgus singes. Sec floconneux la peau a été observée dans toxicité études dans les rats.

Dans une étude chez le rat, un œdème cornéen diffus avec infiltration de cellules neutrophiles et des modifications hyperplasiques de l'épithélium lenticulaire suggérant une légère réaction phototoxique a été observé chez les animaux traités avec 5 et 10 mg/kg ponatinib.

Chez le singe cynomolgus, des souffles cardiaques systoliques sans corrélation macroscopique ou microscopique ont été observés. observé chez des animaux individuels traités avec 5 et 45 mg/kg dans l'étude de toxicité à dose unique et à 1, 2,5 et 5 mg/kg dans l'étude de toxicité à doses répétées de 4 semaines. La

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

pertinence clinique de cette découverte est inconnu.

Chez le singe cynomolgus, atrophie folliculaire de la glande thyroïde accompagnée le plus souvent d'une réduction du taux de T3 Des niveaux élevés de TSH et une tendance à l'augmentation des niveaux de TSH ont été observés lors de la toxicité à dose répétée de 4 semaines.étude dans cynomolgus singes.

Des observations microscopiques liées au ponatinib dans les ovaires (augmentation de l'atrésie folliculaire) et les testicules (minimum dégénérescence des cellules germinales) chez les animaux traités avec 5 mg/kg de ponatinib ont été observés en cas de toxicité à doses répétées études dans cynomolgus singes.

Le ponatinib aux doses de 3, 10 et 30 mg/kg a entraîné une augmentation du débit urinaire et des excrétions d'électrolytes.et causé une baisse en gastrique vidange En sécurité pharmacologie études dans les rats.

Chez le rat, toxicité embryo-fœtale sous forme de perte post-implantation, réduction du poids corporel fœtal et de multiples altérations des tissus mous et du squelette ont été observées à des doses toxiques pour la mère. Fœtus multiples doux tissu et squelettique modifications étaient aussi observé chez la mère non toxique posologies.

Dans une étude de fertilité menée chez des rats mâles et femelles, les paramètres de fertilité femelle ont été réduits aux niveaux de dose correspondant aux expositions cliniques humaines. Preuve de la perte d'embryons avant et après l'implantation a été rapporté chez des rats femelles

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

et le ponatinib peut donc altérer la fertilité des femelles. Il n'y a eu aucun effet sur les paramètres de fertilité des rats mâles. La pertinence clinique de ces résultats sur la fertilité humaine est inconnu.

Dans juvénile les rats, mortalité en rapport à inflammatoire effets était observé dans animaux traité avec

3 mg/kg/jour, et des réductions du gain de poids corporel ont été observées aux doses de 0,75, 1,5 et 3 mg/kg/jour. pendant les phases de traitement pré-sevrage et post-sevrage. Le ponatinib n'a pas eu d'effet indésirable développement important paramètres dans le juvénile toxicité étude.

Dans un cancérogénicité sur deux ans étude dans mâle et femelle les rats, oral administration de ponatinib à 0,05,

0,1 et 0,2 mg/kg/jour chez les mâles et 0,2 et 0,4 mg/kg/jour chez les femelles n'ont entraîné aucun effet. effets tumorigènes. La dose de 0,8 mg/kg/jour chez les femelles a entraîné un niveau d'exposition plasmatique généralement inférieure ou équivalente à l'exposition humaine à une dose comprise entre 15 mg et 45 mg par jour. UN Une augmentation statistiquement significative de l'incidence du carcinome épidermoïde de la glande clitoridienne a été observé à cette dose. Le clinique pertinence de ce découverte pour les humains, c'est pas connu.

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste d'excipients

Tablette cœur

Lactose
monohydraté La
cellulose

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

microcristalline

Glycolate d'amidon

sodique Silice

colloïdale anhydre

Magnésium stéarate

Enrobage

du

comprimé

Talc

Macrogol 4000

Alcool

polyvinylique)

Titane dioxyde

(E171)

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Durée de conservation

4 années.

5.4 Spécial précautions pour stockage

Magasin dans le original conteneur en ordre protéger depuis lumière.

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Le flacon contient un bidon scellé contenant un dessicant à tamis moléculaire. Conservez le bidon dans le bouteille.

5.5 Nature et Contenu de récipient

PONAFRA 15 mg comprimés pelliculés

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchons à vis, contenant 30, 60 ou 180 pelliculé comprimés, ensemble avec un Plastique bidon contenant un tamis moléculaire déshydratant.

PONAFRA 30 mg comprimés pelliculés

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon à vis, contenant 30 comprimés pelliculés, avec un Plastique boîte contenant une molécule tamis déshydratant.

PONAFRA 45 mg comprimés pelliculés

Haut densité polyéthylène (PEHD) bouteilles avec bouchon à vis fermetures, contenant soit 30 ou 90 comprimés pelliculés, accompagnés d'un flacon en plastique contenant

un dessicant par tamis moléculaire. Pas tout paquet les tailles peuvent être commercialisé.

5.6 Spécial précautions pour élimination et autre manutention

Élimination

Non spécial exigences pour élimination.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DU LOT
LIBÉRER**

- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS
CONCERNANT LA FOURNITURE ET UTILISER**

- C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DU
COMMERCIALISATION AUTORISATION**

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS
CONCERNANT L'UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT PRODUIT**

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé du produit).Caractéristiques, paragraphe 4.2).

B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION

□ Périodique sécurité mise à jour rapports (PSUR)

Les conditions de soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste desdates de référence (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et tout mises à jour ultérieures publiées sur les médicaments européens portail Web.

C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT

□ Risque gestion plan (PMR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) doit effectuer les activités de pharmacovigilance requiseset les interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 du plan de marketing. autorisation et n'importe quel convenu ultérieurement mises à jour du RMP.

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Un RMP actualisé devrait être soumis :

- À la demande de le européen Médicaments Agence;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations étant reçu que peut conduire à un significatif changement au profil bénéfice/risque ou comme le résultat d'un important (pharmacovigilance ou risque minimisation) jalon être atteint.

□ **Obligation à conduire post-autorisation mesures**

Le MAH devra compléter, dans le déclaré laps de temps, le ci-dessous mesures:

Description	Exigible date
Dans commande à déterminer le optimal départ dose de PONAFRA et caractériser le sécurité et efficacité d'PONAFRA suivant dose réductions après atteindre MCyR	décembre 2024
dans les patients avec CP-CML, le TMM devrait conduire et soumettre le résultats de un dosage étude.	

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

ANNEXE III

**ÉTIQUETAGE ET EMBALLER
BROCHURE**

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

A. EMBALLER BROCHURE

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

**Emballer brochure: Information pour le
patient**

**PONAFRA 15 mg
comprimés pelliculés**

**PONAFRA 30 mg
comprimés pelliculés**

**PONAFRA 45 mg
comprimés pelliculés**

ponatinib

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament car il contient une information importante pour toi.

- ☐ Garder ce brochure. Toi peut avoir besoin à lire il encore.
- ☐ Si toi avoir n'importe lequel d'autres questions, demander votre médecin ou pharmacien.
- ☐ Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire, même si leur signes de maladie sont le pareil que le vôtre.
- ☐ Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les côtés possibles effets pas répertorié dans ce dépliant. Voir Section 4.

Quoi est dans ce brochure

1. Quoi PONAFRA est et quoi il est utilisé pour
2. Quoi vous avez besoin savoir avant de prendre PONAFRA
3. Comment prendre PONAFRA
4. Possible côté effets

5. Comment ranger PONAFRA
6. Contenu de le paquet et autre information

1. **Quoi PONAFRA est et quoi il est utilisé pour**

PONAFRA est **utilisé pour traiter les adultes atteints des types de leucémie** suivants qui ne bénéficient plus traitement avec d'autres médicaments, ou avoir un certain génétique différence connu comme un T315I mutation:

- leucémie myéloïde chronique (LMC) : un cancer du sang impliquant trop de sang blanc anormal cellules Dans le sang et la moelle osseuse (où le sang cellules sont formés).
- Leucémie lymphoblastique aiguë à chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+) : un type de leucémie impliquant un trop grand nombre de globules blancs immatures dans le sang et les os hématopoïétiques moelle. Dans ce type de leucémie, une partie de l'ADN (matériel génétique) a été réorganisée à formulaire un chromosome anormal, le Philadelphie chromosome.

PONAFRA appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase. Chez les patients atteints de LMC et Ph+ ALL, des changements dans l'ADN déclenchent un signal qui indique au corps de produire du sang blanc anormal cellules. PONAFRA bloque ce signal, ainsi arrêta la production de ces cellules.

2. **Quoi toi besoin à savoir avant toi prendre PONAFRA Faire pas prendre PONAFRA**

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

- ▢ si vous êtes **allergique** au ponatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Parler à ton médecin ou pharmacien avant prise PONAFRA si tu avoir:

- ▢ un trouble du foie ou du pancréas ou une fonction rénale réduite. Votre médecin voudra peut-être prendre des précautions.
- ▢ un histoire d'alcool abus
- ▢ avait un crise cardiaque antérieure ou accident vasculaire cérébral
- ▢ un histoire de caillots de sang dans vos vaisseaux sanguins
- ▢ un histoire de rein artère sténose (rétrécissement de le sang navires à un ou les deux reins)
- ▢ cœur problèmes, y compris cœur échec, irrégulier pulsations cardiaques, et QT prolongement
- ▢ haut sang pression
- ▢ ou avez eu un anévrisme (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou une déchirure d'un sang navire mur
- ▢ un histoire de saignement problèmes
- ▢ avez déjà eu ou pourriez avoir actuellement une infection par l'hépatite B.

En effet, PONAFRA pourrait provoquer une hépatite B de redevenir actif, ce qui peut être fatal dans certains cas. Les patients seront soigneusement contrôlés par leur médecin pour signes de cette infection avant le traitement est commencé.

Ton médecin volonté effectuer:

- ▢ évaluations de votre cœur fonction et le condition de vos artères et veines
 - ▢ un complet formule sanguine
- Cela sera répété toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois après le début du traitement. Après il est effectué mensuellement ou comme l'indique le docteur.
- ▢ chèques de le sérum protéine connue sous le nom de lipase

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Une protéine sérique appelée lipase sera vérifiée toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis périodiquement. Une interruption du traitement ou une diminution de la dose peut être nécessaire lorsque la lipase est augmenté.

▢ foie essais

La fonction hépatique essais sera effectué périodiquement, comme indiqué par votre médecin.

Une maladie cérébrale appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) a été rapportée chez patients traités par ponatinib. Les symptômes peuvent inclure l'apparition soudaine de maux de tête sévères, de confusion, des convulsions et des changements de vision. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes. pendant ton traitement avec ponatinib, car il pourrait sois sérieux.

Enfants et adolescents

Faire ne pas donner ce médecine à enfants sous 18 années parce que Non données sont disponible dans enfants.

Autre des médicaments et PONAFRA

Dire ton médecin ou pharmacien si toi sont prise, avoir récemment pris ou pourrait prendre n'importe lequel autre médicaments. Le suivant médicaments peut affecter ou être affecté par PONAFRA :

- ▢ **le kétoconazole, l'itraconazole, voriconazole** : médicaments à traiter fongique infections.
- ▢ **l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, saquinavir** : médicaments à traiter VIH infection.
- ▢ **la clarithromycine, la télithromycine, troléandomycine** : médicaments à traiter bactérien infections.

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

- **néfazodone** : un médecine à traiter dépression.
- **St. Jean moût** : un à base de plantes produit utilisé à traiter la dépression.
- **carbamazépine** : un médicament pour traiter l'épilepsie, les stades euphoriques/dépressifs et certaines douleurs conditions.
- **phénobarbital, phénytoïne** : médicaments à traiter épilepsie.
- **la rifabutine, rifampicine** : médicaments à traiter tuberculose ou certains autre infections.
- **digoxine** : un médecine à traiter faiblesse cardiaque.
- **dabigatran** : un médicament à prévenir le formation de sang caillots.
- **colchicine** : un médecine à traiter la goutte attaques.
- **pravastatine, rosuvastatine** : médicaments à inférieur élevé cholestérol les niveaux.
- **méthotrexate** : un médicament destiné à traiter les inflammations articulaires sévères (polyarthrite rhumatoïde), le cancer et le peau maladie du psoriasis.
- **sulfasalazine** : un médecine à traiter grave intestin et rhumatismal Inflammation articulaire.

PONAFRA avec nourriture et boire

Éviter pamplemousse des produits tel comme pamplemousse jus.

Grossesse et allaitement maternel

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, demandez votre médecin ou pharmacien pour conseils avant prise ce médecine.

- **Contraceptif conseil pour Hommes et femmes**
Femmes de maternité âge être traité avec PONAFRA devrait éviter devenir enceinte. **Hommes** Il est conseillé aux femmes recevant un traitement par PONAFRA de ne pas engendrer d'enfant pendant le traitement. Efficace la contraception doit être utilisé pendant traitement.
N'utilisez PONAFRA pendant la grossesse **que si votre médecin vous dit que cela est absolument nécessaire** , car potentiel des

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

risques exister pour le à naître enfant.

▣ **Allaitement maternel**

Arrêt allaitement maternel pendant traitement avec PONAFRA. Il est pas connu si PONAFRA passe dans seinlait.

Conduite et en utilisant Machines

Vous devez faire particulièrement attention lorsque vous conduisez des véhicules ou utilisez des machines, car les patients prenant PONAFRA peuvent expérience visuel troubles, vertiges, envie de dormir, et la fatigue.

PONAFRA contient lactose

Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le. avant prise ce médecine.

3. Comment à prendre PONAFRA

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien si tu es pas bien sûr.

Le traitement par PONAFRA doit être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement de la leucémie. PONAFRA est disponible sous la forme :

- ▣ un 45 mg pelliculé tablette pour le recommandé dose.
- ▣ un 15 mg comprimé pelliculé et un 30 mg pelliculé tablette à permettre pour

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

les ajustements de dose.

Le recommandé départ dose est un 45 mg pelliculé tablette une fois tous les jours.

Ton médecin peut réduire ton dose ou dire toi à temporairement arrêt prise PONAFRA si:

- ☐ un approprié réponse à le traitement est atteint
- ☐ le nombre de blanc sang cellules appelé neutrophiles est réduit.
- ☐ le nombre de sang plaquettes est réduit.
- ☐ un grave côté l'effet se produit, n'affectant pas le sang
 - pancréas inflammation.
 - augmenté les niveaux de le sérum protéines lipase ou amylase.
- ☐ toi développer coeur ou sang problèmes de navire.
- ☐ toi avoir un trouble du foie.

L'utilisation d'PONAFRA peut être reprise à la même dose, ou à une dose réduite, une fois l'événement résolu ou contrôlé. Votre médecin peut évaluer ton réponse au traitement à régulier intervalles.

Méthode de utiliser

Avez les comprimés entiers avec un verre d'eau. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture. Ne pas écraser ou dissoudre les comprimés.

Faire ne pas avaler le bidon déshydratant contenu dans le bouteille.

Durée de utiliser

Faire bien sûr que tu prendre PONAFRA tous les jours pour comme long tel quel prescrit. Ce est un long terme traitement.

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Si vous avez pris plus d'PONAFRA

que vous n'auriez dû Parlez-en

immédiatement à votre médecin si

cela se produit.**Si toi oublier**

prendre PONAFRA

Faire pas prendre un double dose à faire en haut pour un oublié dose. Prendre votre prochaine dose à votre heure habituelle.

Si toi arrêt prise PONAFRA

Faire Pas d'arrêt prise PONAFRA sans ton médecins autorisation.

Si toi avoir n'importe lequel d'autres questions sur le utiliser de ce médecine, demander votre médecin ou votre pharmacien.

4. Possible côté effets

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des

effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Les

patients vieilli 65 et sur sont plus probable à être affecté par côté

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

effets.

Consultez immédiatement un médecin si vous ressentez l'un des effets

secondaires **graves suivants** .Si résultats anormaux depuis sang essais sont

reçus, un médecin devrait être contacté immédiatement.

Sérieux côté effets (commun : peut affecter à 1 dans dix personnes):

- poumon infection (peut cause respiration difficulté)
- inflammation du pancréas. Informez immédiatement votre médecin en cas d'inflammation du pancréas.Symptômes sont des douleurs intenses dans le l'estomac et dos.
- fièvre, souvent avec autre panneaux de infection exigible à diminué nombre de blancs sang cellules
- crise cardiaque (les symptômes comprennent : sensation soudaine d'accélération du rythme cardiaque, douleur thoracique,essoufflement)
- changements dans sang les niveaux:
 - diminué nombre de rouge sang cellules (symptômes inclure: faiblesse, vertiges, fatigue)
 - diminution du nombre de plaquettes sanguines (les symptômes incluent : tendance accrue à saigner ou à hématome)
 - diminution du nombre de globules blancs appelée neutrophilie (les symptômes comprennent : augmentation tendance de infection)
 - augmenté niveau du sérum protéine connu comme lipase
- un cœur rythme désordre, pouls anormal
- cœur échec (symptômes inclure: faiblesse, fatigue, gonflé jambes)
- pression inconfortable, plénitude, compression ou douleur au centre de la poitrine (angine de poitrine)et poitrine pas de douleur dans connexion avec le coeur

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

- ▣ haut sang pression
- ▣ rétrécissement de les artères dans le cerveau
- ▣ problèmes du sang navires dans le Muscle du coeur
- ▣ sang infection
- ▣ gonflé, ou rouge zone de peau ça se sent chaud et tendre (cellulite)
- ▣ déshydratation
- ▣ respiration des difficultés
- ▣ fluide dans le thorax (peut cause respiration difficulté)
- ▣ diarrhée
- ▣ caillot de sang dans une veine profonde, obstruction soudaine d'une veine, caillot de sang dans un vaisseau sanguin du poumon (symptômes inclure: chaud rincer, rincer, rougeur de le affronter, respiration difficulté)
- ▣ accident vasculaire cérébral (les symptômes comprennent : difficulté à parler ou à bouger, somnolence, migraine, sensations)
- ▣ problèmes de circulation sanguine (les symptômes incluent : douleur dans les jambes ou les bras, extrémités de les membres)
- ▣ sang caillot dans le principal artères portant sang à le tête ou le cou (carotide artère)
- ▣ constipation
- ▣ sodium diminution de le sang
- ▣ augmenté tendance saigner ou hématome

Autre possible côté effets cela peut se produire avec le suivant fréquences sont:

Très commun côté effets (peut affecter plus que 1 dans 10 personnes) :

- ▣ supérieur voies aériennes infection (peut cause respiration difficulté)
- ▣ diminué appétit
- ▣ insomnie
- ▣ mal de tête, vertiges
- ▣ toux
- ▣ diarrhée, vomissement, nausée
- ▣ augmenté sang les niveaux de plusieurs enzymes hépatiques appelé:
 - alanine aminotransférase
 - aspartate aminotransférase
- ▣ éruption cutanée, sec peau, démangeaisons
- ▣ douleur dans os, les articulations, douleur dans muscles, dos, bras ou jambes, muscle spasmes
- ▣ fatigue, accumulation de fluide dans bras et/ou jambes, fièvre, douleur

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Commun Effets secondaires (Peut affecter en haut à 1 dans 10 personnes) :

- ▣ inflammation des follicules pileux, zone de peau enflée et rouge ou sous la peau chaude et tendre
- ▣ diminué activité de thyroïde glande
- ▣ fluide rétention
- ▣ faible calcium, phosphate ou potassium niveaux dans le sang
- ▣ augmenté sang sucre ou urique acide les niveaux dans le sang, élevé sang graisse valeurs de triglycérides
- ▣ poids perte
- ▣ mini accident vasculaire cérébral
- ▣ nerf désordre dans le bras et/ou jambes (souvent causes engourdissement et douleur dans le mains et pieds)
- ▣ léthargie, migraine
- ▣ sensation accrue ou réduite du toucher ou de la sensation, sensation anormale telle que picotement, picotement et démangeaisons
- ▣ flou vision, sec œil, infection dans le œil, perturbation visuelle
- ▣ tissu gonflement dans paupière ou autour le yeux, causé par excès de liquide
- ▣ palpitation
- ▣ douleur dans une ou les deux jambes lors de la marche ou de l'exercice, qui disparaît après quelques minutes d'exercice repos
- ▣ bouffée de chaleur, bouffée de chaleur
- ▣ saignement de nez, difficulté produire voix des sons, hypertension dans le poumons
- ▣ augmenté sang les niveaux de foie et pancréatique enzymes :
 - amylase
 - alcalin phosphatase
 - gamma-glutamyltransférase
- ▣ brûlures d'estomac causées par un reflux des sucs gastriques, une inflammation de la bouche, un gonflement abdominal ou un inconfort ou indigestion, bouche sèche
- ▣ estomac saignement (symptômes inclure: estomac douleur, vomissement sang)
- ▣ augmentation du taux sanguin de bilirubine - la substance jaune de dégradation du pigment sanguin (symptômes inclure: sombre ambre urine)
- ▣ douleur en squelette système ou cou

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

- ☐ éruption cutanée, desquamation de la peau, épaissement anormal de la peau, rougeur, ecchymoses, douleur cutanée, changements en couleur de peau, de cheveux perte
- ☐ tissu gonflement dans visage causé par excès de liquide
- ☐ nuit des sueurs, augmenté transpiration
- ☐ incapacité à développer ou maintenir un érection
- ☐ des frissons, pseudo-grippal maladie

Rare côté effets (peut affecter en haut à 1 dans 100 personnes):

- ☐ métabolique troubles causé par le panne des produits de mourir cancer cellules
- ☐ saignement dans le cerveau
- ☐ obstruction de le sang navires dans l'oeil
- ☐ cœur problèmes, gauche face poitrine douleur, dysfonctionnement de le gauche chambre cardiaque
- ☐ rétrécissement de le sang vaisseaux, pauvres sang circulation, soudain augmenter dans sang pression
- ☐ rénal artère sténose (rétrécissement de la sang navires à un ou les deux reins)
- ☐ circulatoire problèmes dans le rate
- ☐ foie dommage, jaunisse (symptômes inclure : jaunissement de le peau et yeux)
- ☐ maux de tête, confusion, convulsions et perte de vision, qui peuvent être des symptômes d'une maladie cérébrale connu comme postérieur réversible encéphalopathie syndrome (SEPR).

Rare côté effets (peut affecter en haut à 1 dans 1000 personnes):

- ☐ douloureux rouge des grumeaux, peau douleur, peau rougissant (inflammation de gras tissu sous le peau).

Pas connu (fréquence ne peut pas être estimé depuis le disponible données):

- ☐ récurrence (réactivation) de l'infection par l'hépatite B lorsque vous avez déjà eu l'hépatite B (unfoie infection).
- ☐ éruptions cutanées inquiétantes impliquant des cloques ou une desquamation et se propageant sur tout le corps, et impliquant fatigue. Informer votre médecin immédiatement si toi expérimentez ces

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

symptômes.

- un élargissement et un affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou une déchirure de la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et artère dissection).

Rapports de côté effets

Si toi obtenir n'importe lequel côté effets, parler à ton médecin ou pharmacien. Ce comprend n'importe lequel possible côté effets pas répertorié dans ce brochure. Toi peut aussi rapport côté effets directement via le national rapport système répertorié dans Annexe V . En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir plus d'informations sur la sécurité de ce produit. médecine.

5. Comment à magasin PONAFRA

Garder ce médecine dehors de le vue et atteindre de enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après EXP. Le expiration la date fait référence à le dernier jour de que mois.

Magasin dans le original conteneur en ordre pour se protéger de lumière.

Le flacon contient un bidon en plastique scellé contenant un dessicant à tamis moléculaire. Garder leboîte dans la bouteille. Ne pas avaler le déshydratant boîte.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Ponatinib 15 mg & Ponatinib 45 mg

Demandez à votre pharmacien comment lancer loin médicaments toi Non plus long utiliser. Ces les mesures contribueront à protéger le environnement.

6. Contenu du pack et autres

informations Qu'est-ce qu'PONAFRA

contient

- Le substance active est ponatinib.
Chaque comprimé pelliculé à 15 mg contient 15 mg de ponatinib (sous forme de chlorhydrate de ponatinib). Chaque comprimé pelliculé à 30 mg contient 30 mg de ponatinib (sous forme de chlorhydrate de ponatinib). Chaque 45 mg pelliculé tablette contient 45 mg ponatinib (comme ponatinib chlorhydrate).
- Les autres composants sont lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon sodique. glycolate, silice (colloïdale anhydre), stéarate de magnésium, talc, macrogol 4000, polyvinylealcool, titane dioxyde (E171). Voir section 2 « PONAFRA contient du lactose ».