

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película
Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película
Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de ponatinib (como hidrocloreto).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de lactosa monohidrato.

Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de ponatinib (como hidrocloreto).

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lactosa monohidrato.

Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 45 mg de ponatinib (como hidrocloreto).

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo y de color blanco, de 6 mm de diámetro aproximadamente, con “A5” grabado en una cara.

Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo y de color blanco, de 8 mm de diámetro aproximadamente, con “C7” grabado en una cara.

Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo y de color blanco, de 9 mm de diámetro aproximadamente, con “AP4” grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Iclusig está indicado en monoterapia en pacientes adultos con

- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I
- leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.

Iclusig está indicado en combinación con quimioterapia de baja intensidad en pacientes adultos con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico (ver sección 5.1).

Iclusig está indicado en monoterapia en pacientes pediátricos de 6 años o más con

- leucemia mieloide crónica en fase crónica (LMC FC) que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.

Ver sección 4.2 para la información sobre la evaluación del estado cardiovascular antes de iniciar el tratamiento y sección 4.4 para las situaciones en las que se debe considerar un tratamiento alternativo.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con leucemia. Se puede usar apoyo hematológico, como transfusión de plaquetas y factores de crecimiento hematopoyéticos, durante el tratamiento si está clínicamente indicado.

Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluida una revisión de los antecedentes y una exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las afecciones que contribuyan al riesgo cardiovascular.

Posología

Pacientes adultos con LMC y leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) previamente tratados con otros inhibidores de la tirosina quinasa o que presentan la mutación T315I:

La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. El tratamiento se debe mantener mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas habituales.

Se debe considerar la retirada de ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de Iclusig a 15 mg en pacientes con LMC FC que han logrado una respuesta molecular (MR2; es decir, ≤ 1 % BCR-ABL^{IS}), teniendo en cuenta los siguientes factores en la evaluación individual del paciente: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo hasta la respuesta y niveles de transcritos de BCR-ABL (ver secciones 4.4 y 5.1). Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta. En pacientes en los que haya desaparecido la respuesta, es posible volver a aumentar la dosis de Iclusig a una dosis tolerada de 30 o 45 mg, administrada una vez al día y por vía oral. Iclusig se debe mantener hasta que se pierda la respuesta a la dosis aumentada o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

Pacientes adultos con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia:

La dosis inicial recomendada es de 30 mg de ponatinib una vez al día en combinación con quimioterapia, con una reducción de la dosis a 15 mg una vez al día tras alcanzar una respuesta

completa con Enfermedad Mínima Residual (EMR) negativa ($\leq 0,01$ % BCR-ABL1) al final de la fase de inducción.

Los pacientes que presenten pérdida de la negatividad de la enfermedad mínima residual pueden volver a aumentar la dosis de ponatinib hasta una dosis previamente tolerada de hasta 30 mg una vez al día. Tras la finalización del tratamiento combinado de ponatinib con quimioterapia, el tratamiento debe continuarse con ponatinib en monoterapia hasta que se pierda la respuesta a la dosis incrementada o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable (ver sección 5.1).

La profilaxis o el tratamiento del SNC, la inducción con corticosteroides, el tratamiento anti-CD20 en pacientes CD20 positivos o la quimioterapia, según proceda, deben ajustarse a las fichas técnicas y a las guías clínicas habituales correspondientes.

Se debe considerar la retirada de ponatinib si no se ha obtenido una respuesta molecular completa tras la fase de inducción.

Pacientes pediátricos con LMC FC:

Ponatinib se administra por vía oral una vez al día, como Iclusig comprimidos recubiertos con película o Iclusig cápsulas duras. La dosis inicial recomendada se ajusta individualmente a cada paciente pediátrico en función de su peso corporal (ver la Tabla 1):

Tabla 1 Recomendación de dosis inicial y dosis reducida tras lograr una respuesta molecular en pacientes pediátricos con LMC FC

Peso corporal	Dosis inicial recomendada en mg (una vez al día)	Dosis reducida recomendada en mg (una vez al día)
>45 kg	45 mg	15 mg
>30 kg a 45 kg	30 mg	10 mg
15 kg a 30 kg	15 mg	5 mg

El tratamiento se debe mantener mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas habituales.

Al igual que en los adultos, es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de Iclusig según la Tabla 1 en pacientes pediátricos con LMC FC que hayan logrado una respuesta molecular, teniendo en cuenta los siguientes factores en la evaluación individual del paciente: riesgo cardiovascular, efectos adversos del tratamiento con ponatinib, tiempo hasta la respuesta y niveles de transcritos de BCR-ABL (ver secciones 4.4 y 5.1). Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta. En pacientes en los que haya desaparecido la respuesta, es posible volver a aumentar la dosis de Iclusig a una dosis diaria previamente tolerada. Iclusig se debe mantener hasta que se pierda la respuesta a la dosis aumentada o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

Uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A

En caso de uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A, se debe considerar reducir la dosis inicial de Iclusig a 30 mg en adultos y según la Tabla 2 a continuación en pacientes pediátricos (ver sección 4.4).

Tabla 2 Dosis inicial recomendada en pacientes pediátricos que toman simultáneamente inhibidores potentes de la CYP3A

Peso corporal	Dosis inicial recomendada en mg (una vez al día)
---------------	--

>45 kg	30 mg
>30 kg a 45 kg	20 mg
15 kg a 30 kg	10 mg

Tratamiento de las toxicidades

Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis de Iclusig para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento. Si Iclusig se administra en combinación con quimioterapia, deben aplicarse las reducciones de dosis estándar a los medicamentos de quimioterapia de conformidad con las fichas técnicas y las guías clínicas habituales correspondientes.

Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelvan o atenúen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con Iclusig y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado.

Mielosupresión

Las modificaciones de la dosis por neutropenia y trombocitopenia no relacionadas con leucemia se resumen en la Tabla 3 para los pacientes adultos y en la Tabla 4 para los pacientes pediátricos.

Tabla 3 Modificaciones de la dosis por mielosupresión en pacientes adultos

Dosis inicial de ponatinib 45 mg una vez al día	RAN* < 1,0 x 10 ⁹ /l o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	Primer episodio: Interrumpir y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l
		Reaparición con 45 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l
		Reaparición con 30 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos		

Tabla 4 Modificaciones de la dosis por mielosupresión en pacientes pediátricos

Dosis inicial de ponatinib 45 mg una vez al día	RAN* < $1,0 \times 10^9/l$ o plaquetas < $50 \times 10^9/l$	Primer episodio: Interrumpir y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
		Reaparición con 45 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
		Reaparición con 30 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
Dosis inicial de ponatinib 30 mg una vez al día	RAN* < $1,0 \times 10^9/l$ o plaquetas < $50 \times 10^9/l$	Primer episodio: Interrumpir y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$

		Reaparición con 30 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 20 mg tras la recuperación a un $RAN \geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
		Reaparición con 20 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 10 mg tras la recuperación a un $RAN \geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
Dosis inicial de ponatinib 15 mg una vez al día	RAN* < $1,0 \times 10^9/l$ o plaquetas < $50 \times 10^9/l$	Primer episodio: Interrumpir y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un $RAN \geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
		Reaparición con 15 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 10 mg tras la recuperación a un $RAN \geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
		Reaparición con 10 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 5 mg tras la recuperación a un $RAN \geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos		

Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir de forma inmediata en los pacientes que puedan presentar un episodio oclusivo arterial o tromboembolismo venoso. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo (ver secciones 4.4 y 4.8) tras la resolución del acontecimiento.

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios oclusivos arteriales. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

Pancreatitis

Las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas se resumen en la Tabla 5 para los pacientes adultos y en la Tabla 6 para los pacientes pediátricos.

Tabla 5 Modificaciones de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa en pacientes adultos

Dosis inicial de ponatinib 45 mg una vez al día	Pancreatitis de grado 2 o elevación de la lipasa de grado 2 ($>1,5-2,0 \times \text{LSNC}$ o $>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$ y sin síntomas)	Continuar en la misma dosis
	Elevación de la lipasa de grado 3 ($>5,0 \times \text{LSNC}^*$) sin síntomas	Episodio con 45 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1 ($< 1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 30 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1 ($< 1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 15 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 3 o elevación de la lipasa de grado 3 con síntomas ($>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$)	Episodio con 45 mg:

		• Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser $< \text{grado } 2$, y reanudar en una dosis de 30 mg Episodio con 30 mg: • Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser $< \text{grado } 2$, y reanudar en una dosis de 15 mg Episodio con 15 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 4 o elevación de la lipasa de grado 4 ($>5,0 \times \text{LSNC}$ y con síntomas)	Suspender

*LSNC = límite superior de la normalidad del centro

Tabla 6 Modificaciones de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa en pacientes pediátricos

Dosis inicial de ponatinib 45 mg una vez al día	Pancreatitis de grado 2 y/o elevación de la lipasa de grado 2 ($>1,5-2,0 \times \text{LSNC}$ o $>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$ y sin síntomas)	Continuar en la misma dosis
	Elevación de la lipasa de grado 3 ($>5,0 \times \text{LSNC}^*$) sin síntomas	Episodio con 45 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $\leq \text{grado } 1$ ($<1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 30 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $\leq \text{grado } 1$ ($<1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 15 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 3 o elevación de la lipasa de grado 3 con síntomas ($>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$)	Episodio con 45 mg: • Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser $< \text{grado } 2$, y reanudar en una dosis de 30 mg Episodio con 30 mg: • Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser $< \text{grado } 2$, y reanudar en una dosis de 15 mg Episodio con 15 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 4 o elevación de la lipasa de grado 4 ($>5,0 \times \text{LSNC}$ y con síntomas)	Suspender
Dosis inicial de ponatinib 30 mg una vez al día	Pancreatitis de grado 2 y/o elevación de la lipasa de grado 2	Continuar en la misma dosis

	($>1,5-2,0 \times \text{LSNC}$ o $>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$ y sin síntomas)	
	Elevación de la lipasa de grado 3 ($>5,0 \times \text{LSNC}^*$) sin síntomas	Episodio con 30 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 20 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 20 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 10 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 10 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 3 o elevación de la lipasa de grado 3 con síntomas ($>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$)	Episodio con 30 mg: • Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser $<$ grado 2, y reanudar en una dosis de 20 mg Episodio con 20 mg: • Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser $<$ grado 2, y reanudar en una dosis de 10 mg Episodio con 10 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 4 o elevación de la lipasa de grado 4 ($>5,0 \times \text{LSNC}$ y con síntomas)	Suspender
Dosis inicial de ponatinib 15 mg una vez al día	Pancreatitis de grado 2 y/o elevación de la lipasa de grado 2 ($>1,5-2,0 \times \text{LSNC}$ o $>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$ y sin síntomas)	Continuar en la misma dosis
	Elevación de la lipasa de grado 3 ($>5,0 \times \text{LSNC}^*$) sin síntomas	Episodio con 15 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 10 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 10 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 5 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 5 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 3 o elevación de la lipasa de grado 3 con síntomas ($>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$)	Episodio con 15 mg: • Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser $<$ grado 2, y reanudar en una dosis de 10 mg Episodio con 10 mg:

		• Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser < grado 2, y reanudar en una dosis de 5 mg Episodio con 5 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 4 o elevación de la lipasa de grado 4 ($>5,0 \times \text{LSNC}$ y con síntomas)	Se debe suspender Iclusig

*LSNC = límite superior de la normalidad del centro

Toxicidad hepática

Es posible que haya que interrumpir o suspender la dosis, como se describe en la Tabla 7 para los pacientes adultos y en la Tabla 8 para los pacientes pediátricos.

Tabla 7 Modificaciones de dosis recomendadas en caso de toxicidad hepática en adultos

Dosis inicial de ponatinib 45 mg una vez al día	Elevación de transaminasa hepática $> 3 \times \text{LSN}^*$ Grado 2 persistente (más de 7 días) Grado 3 o superior	Episodio con 45 mg: • Interrumpir Iclusig y controlar la función hepática • Reanudar en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1 ($< 3 \times \text{LSN}$), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento Episodio con 30 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1, o tras la recuperación del estado previo al tratamiento Episodio con 15 mg: • Suspender
	Elevación de AST o ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ junto con elevación de bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$ y fosfatasa alcalina $< 2 \times \text{LSN}$	Suspender

*LSN = Límite Superior de la Normalidad para el laboratorio

Tabla 8 Modificaciones de dosis recomendadas en caso de toxicidad hepática en pacientes pediátricos

Dosis inicial de ponatinib 45 mg una vez al día	Elevación de transaminasa hepática $>3 \times \text{LSN}^*$ Grado 2 persistente (más de 7 días) Grado 3 o superior	Episodio con 45 mg: • Interrumpir Iclusig y controlar la función hepática • Reanudar en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<3 \times \text{LSN}$), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento Episodio con 30 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1, o tras la recuperación del estado previo al tratamiento Episodio con 15 mg: • Suspender
	Elevación de AST o ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ junto con elevación de bilirrubina $>2 \times \text{LSN}$ y fosfatasa alcalina $<2 \times \text{LSN}$	Suspender
Dosis inicial de ponatinib 30 mg una vez al día	Elevación de transaminasa hepática $>3 \times \text{LSN}^*$ Grado 2 persistente (más de 7 días) Grado 3 o superior	Episodio con 30 mg: • Interrumpir Iclusig y controlar la función hepática • Reanudar en una dosis de 20 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<3 \times \text{LSN}$), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento Episodio con 20 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 10 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1, o tras la recuperación del estado previo al tratamiento Episodio con 10 mg: • Suspender
	Elevación de AST o ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ junto con elevación de bilirrubina $>2 \times \text{LSN}$ y fosfatasa alcalina $<2 \times \text{LSN}$	Suspender

Dosis inicial de ponatinib 15 mg una vez al día	Elevación de transaminasa hepática $>3 \times \text{LSN}^*$ Grado 2 persistente (más de 7 días) Grado 3 o superior	Episodio con 15 mg: • Interrumpir Iclusig y controlar la función hepática • Reanudar en una dosis de 10 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<3 \times \text{LSN}$), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento Episodio con 10 mg: • Reanudar en una dosis de 5 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<3 \times \text{LSN}$), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento Episodio con 5 mg: • Suspender
	Elevación de AST o ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ junto con elevación de bilirrubina $>2 \times \text{LSN}$ y fosfatasa alcalina $<2 \times \text{LSN}$	Suspender

*LSN = Límite Superior de la Normalidad para el laboratorio

Pacientes de edad avanzada

De los 732 pacientes de los estudios clínicos PACE y OPTIC de Iclusig, 191 (26%) tenían una edad ≥ 65 años. En comparación con los pacientes < 65 años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. Iclusig no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario que los pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado ≥ 50 ml/min puedan recibir Iclusig sin problemas ni ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Iclusig en monoterapia en niños menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Iclusig en combinación con quimioterapia en niños (ver sección 5.1).

Forma de administración

Iclusig está indicado para uso oral. Se puede tomar con o sin alimentos.

Iclusig está disponible en forma de comprimidos recubiertos con película y cápsulas duras.

Los comprimidos se pueden tragar enteros. Los comprimidos no se pueden triturar ni disolver.

Para las dosis que no se puedan alcanzar con el comprimido recubierto con película, o para los pacientes pediátricos que no puedan tragar los comprimidos, se dispone de la cápsula dura de 5 mg. Las cápsulas duras se pueden tragar enteras, pero para los pacientes que no puedan tragárselas, se pueden abrir y dispersar su contenido en alimentos blandos (puré de manzana o yogur) y tomar inmediatamente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión

Iclusig puede causar trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de terminología común de acontecimientos adversos del *National Cancer Institute* de grado 3 o 4). La mayor parte de los pacientes con recuento reducido de plaquetas de grado 3 o 4, anemia o neutropenia la desarrollaron dentro de los 3 primeros meses de tratamiento. La frecuencia de estos acontecimientos es mayor en pacientes con LMC en fase acelerada (LMC FA), LMC en fase blástica (LMC FB) o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (LMC FC). Debe obtenerse un hemograma completo cada dos semanas durante los tres primeros meses y luego una vez al mes o cuando esté clínicamente indicado. La mielosupresión fue en general reversible y se trató habitualmente interrumpiendo de forma temporal Iclusig o reduciendo la dosis (ver sección 4.2).

Oclusión arterial

Se han descrito oclusiones arteriales, incluidos infarto de miocardio mortal, ictus, oclusiones arteriales retinianas asociadas en algunos casos a trastornos visuales permanentes o pérdida de la visión, estenosis de las grandes arterias cerebrales, vasculopatía periférica grave, estenosis de la arteria renal (asociada a empeoramiento, hipertensión lábil o resistente a tratamiento) y la necesidad de procedimientos de revascularización urgente en pacientes tratados con Iclusig. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia.

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis (ver secciones 4.8 y 5.1).

En el desarrollo clínico (ver sección 4.8), se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales, incluidas reacciones graves. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento.

No se debe utilizar Iclusig en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización previa o ictus, salvo que el posible beneficio del tratamiento sea mayor que el riesgo potencial (ver secciones 4.2 y 4.8). En estos pacientes se debe considerar también opciones de tratamiento alternativas antes de comenzar el tratamiento con ponatinib.

Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluidos los antecedentes y la exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las patologías que contribuyen al riesgo cardiovascular. La seguridad del tratamiento con ponatinib no se ha estudiado en pacientes con fibrilación auricular.

Se vigilará la aparición de signos de oclusión arterial y, en caso de detectarse pérdida de visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico (fundoscopia incluida). En caso de detectarse oclusión arterial, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con Iclusig. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo (ver secciones 4.2 y 4.8).

Tromboembolismo venoso

En el desarrollo clínico (ver sección 4.8) se produjeron reacciones adversas de tromboembolismo venoso, incluidas reacciones graves.

Se debe controlar la aparición de signos de tromboembolismo. Se debe interrumpir de forma inmediata el tratamiento con Iclusig en caso de tromboembolismo. Se debe considerar el beneficio-riesgo para guiar la decisión de reiniciar el tratamiento con Iclusig (ver las secciones 4.2 y 4.8).

En pacientes tratados con Iclusig se ha producido oclusiones de las venas retinianas asociadas en algunos casos con alteración visual permanente o pérdida de la visión. Si se produce una disminución de la visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftalmológico (que incluya fundoscopia).

Hipertensión

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales, incluida la estenosis de la arteria renal. Durante el tratamiento con Iclusig, se debe vigilar y controlar en cada visita clínica la presión arterial y se tratará la hipertensión hasta que se recupere la normalidad. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente (ver sección 4.2).

En caso de empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente a tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal.

Pacientes tratados con Iclusig presentaron hipertensión (crisis hipertensiva incluida) debida al tratamiento. Puede que los pacientes necesiten una intervención médica urgente de la hipertensión asociada a la confusión, la cefalea, el dolor torácico o la dificultad para respirar.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Pacientes tratados con Iclusig presentaron insuficiencia cardíaca mortal y grave o disfunción ventricular izquierda, incluidos acontecimientos relacionados con episodios oclusivos vasculares previos. Se debe controlar la aparición de signos o síntomas en los pacientes que manifiesten insuficiencia cardíaca y tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con Iclusig. Se debe considerar la suspensión de ponatinib en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca grave (ver secciones 4.2 y 4.8).

Pancreatitis y lipasa sérica

Iclusig puede producir pancreatitis. La frecuencia de la pancreatitis es mayor en los dos primeros meses de uso. Hay que determinar la lipasa sérica cada 2 semanas durante los dos primeros meses y luego de manera periódica. Es posible que haya que interrumpir o reducir la dosis. Si las elevaciones de la lipasa se acompañan de síntomas abdominales, habría que interrumpir Iclusig y averiguar la presencia de signos de pancreatitis en los pacientes (ver sección 4.2). Se recomienda precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis o alcoholismo. Los pacientes con hipertrigliceridemia intensa o muy intensa deben recibir tratamiento adecuado para reducir el riesgo de pancreatitis.

Hepatotoxicidad

Iclusig puede aumentar la ALT, la AST, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. La mayor parte de los pacientes que experimentaron acontecimientos de hepatotoxicidad tuvieron su primer acontecimiento durante el primer año de tratamiento. Se han observado fallos hepáticos (incluido desenlace mortal). Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y se monitorizará de manera periódica según esté clínicamente indicado. La función hepática se debe controlar con detenimiento si ponatinib se administra en combinación con agentes quimioterápicos, que también están asociados con la disfunción hepática (ver sección 4.8).

Hemorragias

Pacientes tratados con Iclusig sufrieron hemorragias graves, incluidas muertes. La incidencia de los acontecimientos hemorrágicos graves fue mayor en los pacientes con LMC FA, LMC FB y LLA Ph+. La hemorragia gastrointestinal y el hematoma subdural fueron los acontecimientos hemorrágicos de grado 3/4 notificados con mayor frecuencia. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos, aunque no todos, se produjeron en pacientes con trombocitopenia de grado 3-4. Se debe interrumpir la administración de Iclusig cuando se producen hemorragias graves o intensas y evaluar a los pacientes.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Iclusig. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Iclusig se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.8).

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos poscomercialización de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con Iclusig.

El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentar señales y síntomas como convulsiones, dolor de cabeza, disminución en el estado de alerta, trastornos mentales, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas.

Si se diagnostica, se debe interrumpir el tratamiento de Iclusig y reanudarlo solo una vez que el episodio se haya resuelto y en caso de que la mejora ofrecida por el tratamiento continuado compense el riesgo de sufrir un SEPR.

Población pediátrica:

Se ha observado retraso en el crecimiento en pacientes pediátricos tratados con inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) dirigidos contra la BCR-ABL. Dado el mecanismo viable y la posible asociación de los ITC con el retraso en el crecimiento, se recomienda un seguimiento minucioso del crecimiento en los pacientes pediátricos tratados con ponatinib.

Interacciones con fármacos

Se requiere precaución al usar simultáneamente Iclusig con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A y con inductores moderados o potentes de la CYP3A (ver sección 4.5).

Se recomienda una estrecha vigilancia clínica al administrar ponatinib con sustratos de la P-gp o la BCRP (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución al usar simultáneamente ponatinib y anticoagulantes en pacientes que puedan presentar el riesgo de sufrir acontecimientos hemorrágicos (ver «Mielosupresión» y «Hemorragias»). No se han realizado estudios formales de la combinación de ponatinib con anticoagulantes.

En pacientes con LLA Ph+, la administración concomitante de ponatinib y quimioterapia (ver sección 5.1) puede aumentar la incidencia de los acontecimientos adversos, como hepatotoxicidad, mielosupresión u otros (ver sección 4.8). El uso de ponatinib en combinación con quimioterapia requiere especial precaución.

Prolongación del intervalo QT

La capacidad de Iclusig de prolongar el intervalo QT se evaluó en 39 pacientes con leucemia; no se observó una prolongación clínicamente significativa de dicho intervalo (ver sección 5.1). Sin embargo, no se ha realizado un estudio minucioso del intervalo QT, por lo que no se puede descartar un efecto clínicamente importante en el QT.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática podrán recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal (ver sección 4.2).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, déficit total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido o cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas de ponatinib

Inhibidores de la CYP3A

Ponatinib se metaboliza por la acción de la CYP3A4.

La administración concomitante de una sola dosis oral de 15 mg de Iclusig y ketoconazol (400 mg al día), un potente inhibidor de la CYP3A, aumentó de forma moderada la exposición sistémica a ponatinib; los valores de $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} de ponatinib fueron un 78% y 47% mayores, respectivamente, que los observados cuando ponatinib se administró en monoterapia.

Se requiere precaución, así como considerar la reducción de la dosis inicial de Iclusig a 30 mg en adultos, cuando se use simultáneamente con inhibidores potentes de la CYP3A, como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol y zumo de pomelo.

En pacientes pediátricos, se debe considerar la reducción de la dosis inicial como se describe en la sección 4.2.

Sustancias que pueden disminuir las concentraciones séricas de ponatinib

Inductores de la enzima CYP3A

La administración simultánea de una dosis única de 45 mg de Iclusig en presencia de rifampicina (600 mg diarios), un inductor potente de la CYP3A, a 19 voluntarios sanos, ocasionó una reducción del $AUC_{0-\infty}$ y de la C_{max} de ponatinib del 62% y el 42%, respectivamente, en comparación con la administración de ponatinib solo.

Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e hipérico, con ponatinib. En su lugar,

se deben buscar alternativas al inductor de la CYP3A4, salvo que el beneficio sea mayor que el posible riesgo de la exposición insuficiente a ponatinib.

Sustancias cuyas concentraciones séricas pueden resultar alteradas por ponatinib

Sustratos de transportadores

In vitro, ponatinib es un inhibidor de la P-gp y BCRP. Por tanto, ponatinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de la P-gp (p. ej., digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina) o BCRP (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina) administrados conjuntamente y puede potenciar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica al administrar ponatinib con estos medicamentos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil tratadas con Iclusig no deben quedarse embarazadas y los hombres tratados con Iclusig no deben engendrar hijos durante el tratamiento. Se debe usar un método de anticoncepción eficaz durante el tratamiento. Se desconoce si ponatinib afecta a la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional.

Embarazo

Basándose en datos limitados en seres humanos (menos de 50 acontecimientos conocidos relacionados con el embarazo), se han notificado casos de megacolon congénito (enfermedad de Hirschsprung) en niños nacidos de mujeres expuestas al ponatinib durante el primer trimestre. Los estudios realizados con animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Iclusig no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con ponatinib. Si se utiliza durante el embarazo, debe informarse a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Iclusig se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles no pueden excluir una posible excreción en la leche materna. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Iclusig.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos de ponatinib en la fertilidad. El tratamiento con ponatinib en ratas ha mostrado efectos sobre la fertilidad de las hembras y ningún efecto sobre la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Iclusig sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han relacionado con Iclusig reacciones adversas como letargo, mareo y visión borrosa. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Pacientes con LMC o LLA Ph+ con tratamiento previo o que presentan mutación de T315I (estudio PACE)

En el ensayo fase 2 PACE (ver sección 5.1), las reacciones adversas graves más frecuentes (frecuencias asociadas al tratamiento) consistieron en neumonía (7,3%), pancreatitis (5,8%), dolor

abdominal (4,7%), fibrilación auricular (4,5%), fiebre (4,5%), infarto de miocardio (4%), enfermedad oclusiva arterial periférica (3,8%), anemia (3,8%), angina de pecho (3,3%), disminución del recuento de plaquetas (3,1%), neutropenia febril (2,9%), hipertensión (2,9%), enfermedad de las arterias coronarias (2,7%), insuficiencia cardíaca congestiva (2,4%), accidente cerebrovascular (2,4%), sepsis (2,4%), celulitis (2,2%), lesión renal aguda (2%), infección urinaria (2%) y aumento de la lipasa (2%).

Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) en el 10%, 7% y 9% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. Las reacciones oclusivas venosas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 5% de los pacientes.

Las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 11% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 25% de los pacientes tratados con Iclusig del estudio fase 2 PACE con un seguimiento mínimo de 64 meses, siendo graves esas reacciones en el 20% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento.

Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6% de los pacientes. La incidencia de episodios tromboembólicos es más alta en pacientes con LLA Ph⁺ o LMC FB, que en pacientes con LMC FA o LMC FC. Ninguno de los episodios oclusivos tuvo un desenlace fatal.

Tras un seguimiento mínimo de 64 meses, las tasas de reacciones adversas que motivaron el abandono fueron del 20% en la LMC FC, 11% en la LMC FA 15% en la LMC FB y 9% en LLA Ph⁺.

LMC FC con tratamiento previo (estudio OPTIC)

En el ensayo fase 2 OPTIC (ver sección 5.1) se produjeron en conjunto reacciones adversas oclusivas arteriales en el 13,8% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), incluidas 2 reacciones que fueron mortales y se produjeron reacciones adversas graves en el 8,5% de los pacientes (cohorte de 45 mg). Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 5,3%, 4,3% y 4,3% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), respectivamente. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (oclusión venosa retiniana de grado 1) en uno de los 94 pacientes de la cohorte de 45 mg.

Pacientes con LLA Ph⁺ de nuevo diagnóstico (estudio PhALLCON)

Se notificaron acontecimientos de mielosupresión en el 83% de los pacientes tratados con ponatinib en el estudio PhALLCON. Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia fueron trombocitopenia (47%), neutropenia (44%) y anemia (44%). Se produjeron acontecimientos de hepatotoxicidad en el 64% de los pacientes. En general, se observó una mayor incidencia de mielosupresión asociada a la quimioterapia (neutropenia febril, pirexia, neumonía y sepsis), así como de neuropatía sensitiva periférica y estomatitis, en comparación con el uso de ponatinib en monoterapia.

Tablas de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas de Iclusig en monoterapia se indican en la Tabla 9 y se basan en 449 pacientes con LMC y LLA Ph⁺ expuestos a ponatinib en el ensayo fase 2 PACE, así como en 94 pacientes con LMC expuestos a ponatinib (dosis inicial de 45 mg) en el ensayo fase 2 OPTIC con una mediana de duración del seguimiento de 77,93 meses.

Las frecuencias de las reacciones adversas de Iclusig en combinación con quimioterapia se indican en la Tabla 10 y se basan en 163 pacientes con LLA Ph⁺ de nuevo diagnóstico expuestos a ponatinib en combinación con quimioterapia de baja intensidad, seguido de tratamiento continuado con Iclusig en monoterapia, en el ensayo fase 3 PhALLCON.

Ver la sección 5.1 para más información sobre las principales características de los participantes de los ensayos. Las reacciones adversas se indican según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 9 Reacciones adversas observadas en los pacientes con LMC y LLA Ph+ o que presentan mutación de T315I (frecuencia expresada en incidencia de reacciones notificadas durante el tratamiento)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	Neumonía Sepsis Foliculitis Celulitis Herpes zóster
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia Disminución del recuento de plaquetas Disminución del recuento de neutrófilos
	Frecuentes	Pancitopenia Neutropenia febril Disminución del número de glóbulos blancos Disminución del recuento de leucocitos Eosinofilia Recuento de neutrófilos elevado Mielosupresión
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito Hipertrigliceridemia Hipercolesterolemia
	Frecuentes	Deshidratación Retención de líquidos Hipocalcemia Hiperglucemia Hiperuricemia Hipofosfatemia Hipopotasemia Disminución del peso Hiponatremia Dislipidemia Alteración de la tolerancia a la glucosa Lipoproteína de baja densidad elevada Aumento de peso Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Ansiedad

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea Mareo
	Frecuentes	Accidente cerebrovascular Infarto cerebral Neuropatía periférica Letargo Migraña Hiperestesia Hipoestesia Parestesia Accidente isquémico transitorio Trastorno del nervio facial Estenosis de la arteria carótida
	Poco frecuentes	Estenosis de las arterias cerebrales Hemorragia cerebral Hemorragia intracraneal Síndrome de encefalopatía posterior reversible *
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa Sequedad ocular Edema periorbital Edema palpebral Conjuntivitis Alteración visual Blefaritis Dolor ocular Hiperemia ocular Oclusión venosa retiniana
	Poco frecuentes	Trombosis de las venas retinianas Oclusión de las arterias retinianas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca Infarto de miocardio Insuficiencia cardíaca congestiva Arteriopatía coronaria Angina de pecho Derrame pericárdico Fibrilación auricular Disminución de la fracción de eyección Síndrome coronario agudo Flutter auricular Bradicardia Palpitaciones Taquicardia Disfunción ventricular izquierda Hipertrofia ventricular izquierda Bradicardia sinusal Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral elevada Angina inestable Isquemia de miocardio Extrasístoles supraventriculares Extrasístoles ventriculares Intervalo QT de electrocardiografía prolongado Insuficiencia cardíaca crónica Péptido natriurético cerebral elevado
	Poco frecuentes	Molestias cardíacas Miocardiopatía isquémica Arterioespasmo coronario
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
	Frecuentes	Enfermedad oclusiva arterial periférica Isquemia periférica Estenosis arterial periférica Claudicación intermitente Trombosis venosa profunda Rubefacción Sofocos Crisis hipertensiva
	Poco frecuentes	Mala circulación periférica Infarto esplénico Embolia venosa Trombosis venosa Estenosis de la arteria renal
	No conocida	Aneurismas Disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea Tos
	Frecuentes	Embolia pulmonar Derrame pleural Epistaxis Disfonía Hipertensión pulmonar Dolor orofaríngeo Tos productiva

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal Diarrea Vómitos Estreñimiento Náuseas Aumento de la lipasa
	Frecuentes	Pancreatitis Aumento de la amilasa en sangre Enfermedad por reflujo gastroesofágico Estomatitis Dispepsia Distensión abdominal Molestias abdominales Sequedad de boca Hemorragia gástrica Gastritis Dolor orofaríngeo Úlcera gástrica Hemorragia gingival
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Transaminasa elevada Hepatotoxicidad
	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la gamma-glutamyltransferasa Hipertransaminasemia
	Poco frecuentes	Fallo hepático Ictericia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema Sequedad de la piel Prurito
	Frecuentes	Exantema pruriginoso Exantema exfoliativo Eritema Alopecia Exfoliación de la piel Sudores nocturnos Hiperhidrosis Petequias Equimosis Dolor cutáneo Dermatitis exfoliativa Hiperqueratosis Hiperpigmentación de la piel Acné Dermatitis acneiforme Eczema Queratosis pilar Erupción macular Erupción maculopapular Contusión Pitiriasis rubra pilaris Erupción eritematosa Erupción pustular Paniculitis (incluido el eritema nudoso) Dermatitis Erupción papular Eritema multiforme Dermatitis alérgica Papiloma de la piel Dermatitis psoriasiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor óseo Artralgias Mialgias Dolor en una extremidad Dolor de espalda Espasmos musculares
	Frecuentes	Dolor osteomuscular Dolor de cuello Dolor torácico osteomuscular Dolor torácico Debilidad muscular Rigidez musculoesquelética Dolor espinal Tendinitis
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil Amenorrea

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Cansancio Astenia Edema periférico Fiebre Dolor
	Frecuentes	Escalofríos Enfermedad pseudogripal Dolor torácico no cardíaco Nódulo palpable Edema facial
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Proteína C reactiva elevada Hipoalbuminemia

* Notificaciones espontáneas tomadas de la experiencia poscomercialización

^a El hipotiroidismo incluye tanto el hipotiroidismo como el hipotiroidismo primario

Tabla 10 Reacciones adversas observadas en pacientes con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico en el estudio PhALLCON (frecuencia expresada en incidencia de reacciones notificadas durante el tratamiento)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Ponatinib en combinación con quimioterapia de frecuencia reducida Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Neumonía Conjuntivitis Sepsis Shock séptico Infección neutropénica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia Anemia Neutropenia Neutropenia febril Leucopenia Leucocitosis
	Frecuentes	Mielosupresión Linfopenia Citopenia Agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia Hiperglucemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperuricemia
	Frecuentes	Disminución del apetito Hipertrigliceridemia Hiponatremia Hipoalbuminemia Hipercolesterolemia Dislipidemia Retención de líquidos
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea Neuropatía periférica Parestesia Neuropatía sensitiva periférica

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Ponatinib en combinación con quimioterapia de frecuencia reducida Reacciones adversas
		Mareo
	Frecuentes	Hipoestesia
Trastornos oculares	Frecuentes	Hemorragia conjuntival
	Poco frecuentes	Oclusión venosa retiniana
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia Palpitaciones Derrame pericárdico Fibrilación auricular Bradicardia sinusal Angina de pecho
	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
	Frecuentes	Trombosis venosa profunda Trombosis de vena superficial Embolia
	Poco frecuentes	Enfermedad oclusiva arterial periférica Frialdad periférica Trombosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea Dolor orofaríngeo Derrame pleural Disfonía Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Estreñimiento Náuseas Vómitos Estomatitis Diarrea Dolor abdominal Dolor en la zona superior del abdomen
	Frecuentes	Dispepsia Distensión abdominal Molestias abdominales Pancreatitis Gastritis Pancreatitis aguda
	Poco frecuentes	Hemorragia bucal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad Hiperbilirrubinemia Hipertransaminasemia Hepatitis tóxica
	Poco frecuentes	Lesión hepática inducida por fármacos Enfermedad hepatobiliar Daño hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema Sequedad de la piel
	Frecuentes	Prurito

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Ponatinib en combinación con quimioterapia de frecuencia reducida Reacciones adversas
		Alopecia Erupección maculopapular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor de espalda Dolor en una extremidad Artralgias Mialgias
	Frecuentes	Dolor óseo Dolor de cuello Espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre Cansancio Astenia Edema periférico
	Frecuentes	Dolor torácico Dolor
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la lipasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la gamma glutamiltransferasa Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre Aumento de la amilasa
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la creatinina en sangre Disminución del fibrinógeno en sangre Proteína C reactiva elevada Recuento de neutrófilos elevado Disminución de proteína total Aumento del recuento plaquetario Aumento del péptido natriurético cerebral Aumento de la troponina I
	Poco frecuentes	Disminución de la fracción de eyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Poco frecuentes	Hematoma subdural

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Oclusión vascular (ver secciones 4.2 y 4.4)

Se ha producido oclusión vascular grave en pacientes tratados con Iclusig, incluidos episodios cardiovasculares, episodios cerebrovasculares y vasculares periféricos y episodios trombóticos venosos. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia.

En el ensayo fase 2 PACE (ver sección 5.1), con un seguimiento mínimo de 64 meses, las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 11% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 25% de los pacientes tratados con Iclusig del estudio fase 2 PACE, siendo graves esas reacciones en el 20% de los

pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento. La mediana de tiempo hasta la aparición de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos fue de 351, 611 y 605 días, respectivamente, en el ensayo PACE. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6% de los pacientes.

En el ensayo fase 2 OPTIC (ver sección 5.1), con una mediana de seguimiento de 77,9 meses, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 5,3%, 4,3% y 4,3% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 13,8% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), siendo graves esas reacciones en el 8,5% de los pacientes (cohorte de 45 mg). La mediana de tiempo hasta la aparición de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y de vasculares periféricos fue de 473, 356 y 108 días, respectivamente, en el ensayo OPTIC. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas en uno de los 94 pacientes del ensayo OPTIC (cohorte de 45 mg).

En el ensayo fase 3 PhALLCON (ver sección 5.1), con una mediana de seguimiento de 20,43 meses, las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) se produjeron en el 1,2%, 0,6% y 0,6% de los pacientes tratados con ponatinib en combinación con quimioterapia, respectivamente. Se produjeron acontecimientos tromboembólicos venosos en el 12% de los pacientes que recibieron ponatinib en combinación con quimioterapia en el estudio PhALLCON.

Mielosupresión

En el estudio PACE, la mielosupresión fue un acontecimiento notificado con frecuencia en todas las poblaciones de pacientes.

La frecuencia de trombocitopenia, neutropenia y anemia de grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph⁺ que en los pacientes con LMC FC (ver la Tabla 11). Se notificó mielosupresión en pacientes con valores analíticos basales normales y en pacientes con alteraciones analíticas preexistentes.

La suspensión del tratamiento por mielosupresión fue infrecuente (trombocitopenia 4%, neutropenia y anemia < 1% cada una).

Se notificaron acontecimientos de mielosupresión en el 83% de los pacientes tratados con ponatinib en el estudio PhALLCON, en el 63% de los pacientes tratados con ponatinib en el estudio OPTIC (cohorte de 45 mg) y en el 60% de los pacientes tratados con ponatinib en el estudio PACE.

Hepatotoxicidad

Se produjeron acontecimientos de hepatotoxicidad en el 64% de los pacientes que recibieron ponatinib en combinación con quimioterapia en el estudio PhALLCON, en el 28% de los pacientes tratados con ponatinib en el estudio OPTIC (cohorte de 45 mg) y en el 30% de los pacientes tratados con ponatinib en el estudio PACE (ver sección 4.4).

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal (ver sección 4.4).

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson) con algunos inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Se debe indicar a los pacientes que informen de forma inmediata sobre la aparición de reacciones cutáneas sospechosas, especialmente si están asociadas con la aparición de ampollas, descamación o si afectan a las mucosas, o de síntomas sistémicos.

Tabla 11 Incidencia de alteraciones analíticas clínicamente importantes de grado 3/4* en $\geq 2\%$ de los pacientes de cualquier grupo de enfermedad del estudio en Fase 2 (N = 449): seguimiento mínimo de 64 meses para todos los pacientes en el ensayo

Prueba analítica	Todos los pacientes (N = 449) (%)	LMC FC (N = 270) (%)	LMC FA (N = 85) (%)	LMC FB/LLA Ph+ (N = 94) (%)
Hematología				
Trombocitopenia (disminución del recuento de plaquetas)	40	35	49	46
Neutropenia (disminución del RAN)	34	23	52	52
Leucopenia (disminución del recuento de leucocitos)	25	12	37	53
Anemia (disminución de la Hgb)	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28
Bioquímica				
Elevación de la lipasa	14	14	13	14
Disminución del fósforo	10	10	13	9
Aumento de la glucosa	7	8	13	1
Elevación de la ALT	6	4	8	7
Disminución del sodio	5	6	6	2
Elevación de la AST	4	3	5	3
Aumento de la amilasa	4	4	4	3
Disminución del potasio	2	< 1	6	2
Aumento del potasio	2	2	1	3
Elevación de la fosfatasa alcalina	2	2	4	2
Bilirrubina	1	< 1	2	1
Disminución del calcio	1	< 1	2	1
ALT = alanina aminotransferasa, RAN = recuento absoluto de neutrófilos, AST = aspartato aminotransferasa, Hgb = hemoglobina. *Se notificaron utilizando los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 4.0.				

Población pediátrica

La seguridad de ponatinib en monoterapia en pacientes pediátricos se ha evaluado en un estudio fase 1/2 abierto y de un solo grupo en el que participaron 61 pacientes pediátricos (de ≥ 1 a < 18 años) con leucemias, linfomas o tumores sólidos recurrentes o refractarios (ver sección 5.1). El perfil de seguridad de ponatinib en monoterapia observado en pacientes pediátricos ha sido, en general, coherente con el observado en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado en ensayos clínicos casos aislados de sobredosis involuntaria con Iclusig. Dosis únicas de 165 mg y una dosis estimada de 540 mg en dos pacientes no produjeron reacciones adversas clínicamente importantes. Dosis múltiples de 90 mg/día durante 12 días en un paciente causaron neumonía, respuesta inflamatoria sistémica, fibrilación auricular y derrame pericárdico moderado y asintomático. El tratamiento se interrumpió, los acontecimientos se resolvieron e Iclusig se reinició en una dosis de 45 mg una vez al día. En caso de sobredosis de Iclusig, se debe observar al paciente y administrar el tratamiento de soporte adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EA05

Mecanismo de acción

Ponatinib es un potente paninhibidor de BCR-ABL con elementos estructurales, como un triple enlace de carbono-carbono, que proporcionan una unión de gran afinidad a la BCR-ABL natural y a las formas mutantes de la quinasa ABL.

Efectos farmacodinámicos

Ponatinib inhibe la actividad de tirosina quinasa de ABL y ABL mutante T315I con valores de CI_{50} de 0,4 y 2,0 nM, respectivamente. En análisis celulares, ponatinib fue capaz de superar la resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib mediada por mutaciones del dominio de quinasa de BCR-ABL. En estudios de mutagenia preclínicos se determinó que 40 nM era la concentración de ponatinib suficiente para inhibir en > 50% la viabilidad de las células que expresaban todos los mutantes de BCR-ABL examinados (incluido T315I) y suprimir la aparición de clones mutantes. En un análisis de mutagenia acelerado celular no se detectaron mutaciones en BCR-ABL que pudiesen conferir resistencia a 40 nM de ponatinib. Ponatinib redujo el tumor y prolongó la supervivencia en ratones con tumores que expresaban BCR-ABL natural o mutante T315I. En dosis de 30 mg o superiores, las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estacionario de ponatinib excedieron habitualmente de 21 ng/ml (40 nM). En dosis de 15 mg o superiores, 32 de 34 pacientes (94%) experimentaron una reducción $\geq 50\%$ de la fosforilación de CRK-like (CRKL), un biomarcador de la inhibición de BCR-ABL, en células mononucleares de sangre periférica. Ponatinib inhibe la actividad de otras quinasas clínicamente importantes con valores de CI_{50} inferiores a 20 nM y ha tenido actividad celular contra RET, FLT3 y KIT y miembros de las familias de quinasas FGFR, PDGFR y VEGFR.

Electrofisiología cardíaca

Se investigó una posible prolongación del QT con Iclusig en 39 pacientes con leucemia que recibieron 30 mg, 45 mg o 60 mg de este medicamento una vez al día. Se obtuvieron ECGs seriados por triplicado en el momento basal y en estado estacionario para determinar el efecto de ponatinib en los intervalos QT. No se detectaron variaciones clínicamente importantes del intervalo QTc medio (es decir, > 20 ms) con respecto al momento basal en el estudio. Además, los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos no indicaron una relación exposición-efecto, con una variación media estimada del QTcF de -6,4 ms (intervalo de confianza superior -0,9 ms) en la C_{max} en el grupo de 60 mg.

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes con LMC y LLA Ph+ previamente tratados con otros inhibidores de la tirosina quinasa o que presentan la mutación T315I.

Ensayo PACE

Se han evaluado la seguridad y la eficacia de Iclusig en pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa (ITC) en un ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo. Todos los pacientes recibieron 45 mg de Iclusig una vez al día, con la posibilidad de reducciones e interrupciones de la dosis, seguidas de reanudación e incremento de la dosis. Se asignó a los pacientes a una de seis cohortes en función de la fase de la enfermedad (LMC FC, LMC FA o LMC FB/LLA Ph+), la resistencia o intolerancia (R/I) a dasatinib o nilotinib y la presencia de la mutación T315I.

La resistencia en la LMC FC se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica completa (en 3 meses), una respuesta citogenética leve (en 6 meses) o una respuesta citogenética importante (en 12 meses) con dasatinib o nilotinib. También se consideró resistentes a los pacientes con LMC FC que presentaron desaparición de la respuesta o una mutación en el dominio de quinasa

en ausencia de una respuesta citogenética completa o progresión a la LMC FA o LMC FB en cualquier momento con dasatinib o nilotinib. La resistencia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica importante (LMC FA en 3 meses; LMC FB/LLA Ph+ en 1 mes), desaparición de la respuesta hematológica importante (en cualquier momento) o aparición de una mutación en el dominio de quinasa en ausencia de una respuesta hematológica importante con dasatinib o nilotinib.

La intolerancia se definió como la suspensión de dasatinib o nilotinib por toxicidades a pesar de un tratamiento óptimo en ausencia de una respuesta citogenética completa en los pacientes con LMC FC o una respuesta hematológica importante en los pacientes con LMC FA, LMC FB o LLA Ph+.

La variable primaria de la eficacia en la LMC FC fue la respuesta citogenética importante (RCI), que combinaba las respuestas citogenéticas completas y parciales (RCC y RCP) a los 12 meses. Las variables secundarias de la eficacia en la LMC FC fueron la respuesta hematológica completa (RHC) y la respuesta molecular importante (RMI).

La variable primaria de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fue la respuesta hematológica importante (RHI), definida como una respuesta hematológica completa (RHC) o la ausencia de signos de leucemia (ASL). Las variables secundarias de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fueron la RCI y la RMI.

En todos los pacientes, otras variables secundarias de la eficacia fueron los siguientes: RCI confirmada, tiempo hasta la respuesta, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Asimismo, se realizaron análisis post-hoc para evaluar la relación de los resultados a corto plazo de las respuestas citogénicas (RCI) y molecular (RMI) con los resultados a largo plazo de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, el mantenimiento de la respuesta (RCI y RMI) después de la reducción de dosis y la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global según el estado de los acontecimientos oclusivos arteriales.

Se incluyó en el ensayo a 449 pacientes, de los cuales 444 fueron aptos para análisis: 267 con LMC FC (cohorte R/I: n = 203, cohorte con T315I: n = 64), 83 con LMC FA (cohorte R/I: n = 65, cohorte con T315I: n = 18), 62 con LMC FB (cohorte R/I: n = 38, cohorte con T315I: n = 24) y 32 con LLA Ph+ (cohorte R/I: n = 10, cohorte con T315I: n = 22). Se consiguió previamente una RCI o una respuesta mejor (RCI, RMI o RMC) a dasatinib o nilotinib solo en el 26% de los pacientes con LMC FC y una RHI o una respuesta mejor (RHI, RCI, RMI o RMC) solo en el 21% y el 24% de los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+, respectivamente. Las características demográficas basales se describen en la Tabla 12.

Tabla 12 Datos demográficos y características de la enfermedad del ensayo PACE

Características de los pacientes en el momento de la inclusión	Población total de seguridad N = 449
Edad	
Mediana, años (intervalo)	59 (18 - 94)
Sexo, n (%)	
Varones	238 (53%)
Raza, n (%)	
Asiática	59 (13%)
Negra/afroamericana	25 (6%)
Blanca	352 (78%)
Otra	13 (3%)
Estado funcional del ECOG, n (%)	
ECOG = 0 o 1	414 (92%)
Antecedentes de la enfermedad	
Mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (intervalo)	6,09 (0,33 - 28,47)
Resistente al tratamiento previo con ITC ^{a*} , n (%)	374 (88%)

Características de los pacientes en el momento de la inclusión	Población total de seguridad N = 449
Tratamiento previo con ITC– número de pautas, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutación de BCR-ABL detectada en el momento de la inclusión, n (%) ^b	
Ninguna	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
Enfermedades concomitantes	
Hipertensión	159 (35%)
Diabetes	57 (13%)
Hipercolesterolemia	100 (22%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	67 (15%)
^{a*} de 427 pacientes que notificaron tratamiento previo con dasatinib o nilotinib ^b de los pacientes con una o más mutaciones en el dominio de quinasa BCR-ABL detectadas en el momento de la inclusión; se detectaron 37 mutaciones únicas.	

El 55% de los pacientes presentaba una o más mutaciones en el dominio de quinasa de BCR-ABL en el momento de la inclusión; las más frecuentes eran las siguientes: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) y F359V (4%). En el 67% de los pacientes con LMC FC de la cohorte R/I no se detectaron mutaciones al principio del estudio.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 13, la Tabla 14 y la Tabla 15.

Tabla 13 Eficacia de Iclusig en pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes

	Total (n = 267)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N = 203)	Cohorte con T315I (N = 64)
Respuesta citogenética			
Importante (RCI) ^a % (IC del 95%)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (RCC) % (IC del 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Respuesta molecular importante^b, % (IC del 95%)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
^a La variable primaria en las cohortes con LMC FC fue la RCI, que combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+). ^b Medida en sangre periférica. Definida como un cociente ≤ 0,1% de transcritos de BCR-ABL/ABL en la Escala internacional (IS) (es decir, ≤ 0,1% de BCR-ABL ^{IS} ; los pacientes deben tener el transcrito b2a2/b3a2 (p210)), en sangre periférica medido mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT-PCR). Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.			

Los pacientes con LMC FC que recibieron previamente menos ITC obtuvieron mayores respuestas citogenéticas, hematológicas y moleculares. De los pacientes con LMC FC tratados anteriormente con uno, dos, tres o cuatro ITC, el 75% (12/16), el 68% (66/97), el 44% (63/142) y el 58% (7/12) lograron una RCI con Iclusig, respectivamente. La mediana de intensidad de la dosis fue de 28 mg/día o el 63% de la dosis de 45 mg prevista.

De los pacientes con LMC FC mutación detectada en el momento de la inclusión, el 49% (66/136) consiguió una RCI.

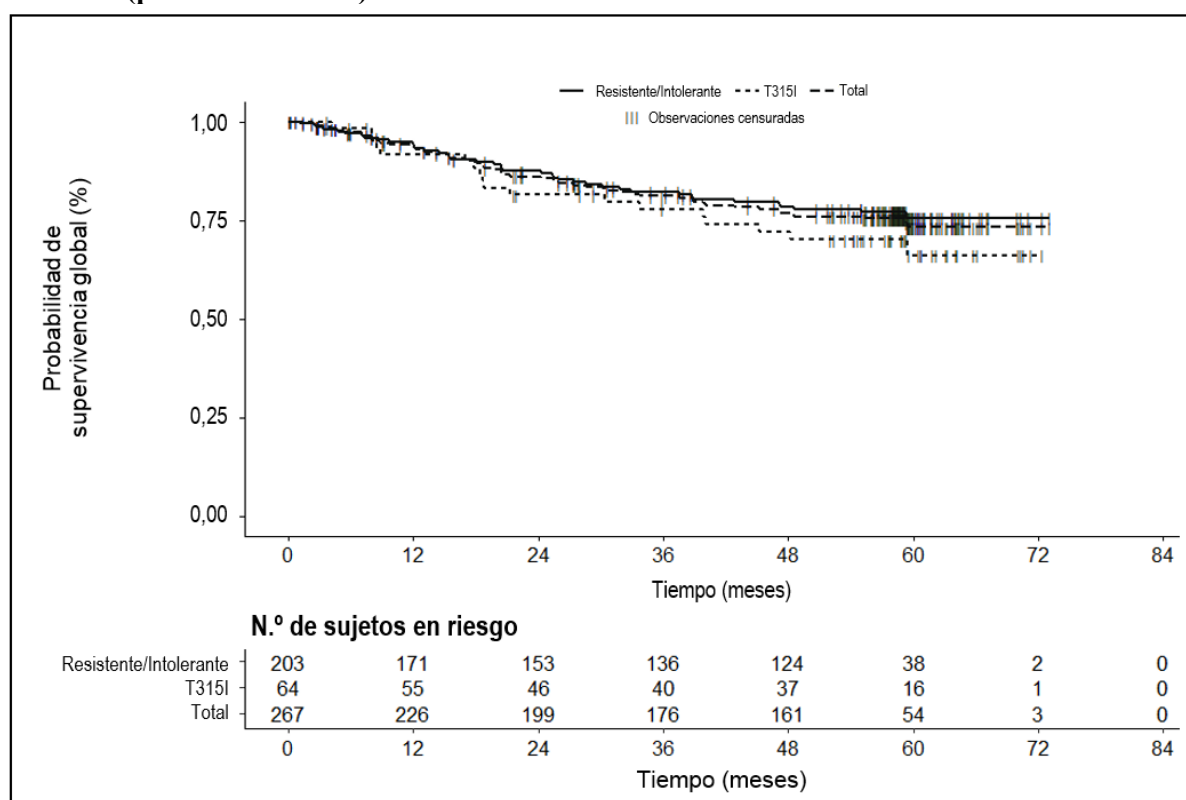
Por cada mutación de BCR-ABL detectada en más de un paciente con LMC FC en el momento de la inclusión, se logró una RCI después del tratamiento con Iclusig.

En los pacientes con LMC FC que lograron una RCI, la mediana del tiempo hasta la RCI fue de 2,8 meses (intervalo: 1,6-11,3 meses) y en los pacientes que lograron una RMI, la mediana del tiempo hasta la RMI fue de 5,5 meses (intervalo: 1,8-55,5 meses). En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, no se habían alcanzado todavía las medianas de las duraciones de la RCI y la RMI. Basándose en las estimaciones de Kaplan-Meier, se previó que el 82% (IC del 95%: [74%-88%]) de los pacientes con LMC FC (mediana de la duración del tratamiento: 32,2 meses) que consiguieron una RCI mantendrían esta respuesta a los 48 meses y el 61% (IC del 95%: [51%- 70%]) de los pacientes con LMC FC que lograron una RMI mantendrían esta respuesta a los 36 meses. La probabilidad de que todos los pacientes con LMC FC mantengan una RCI y RMI no cambia cuando el análisis se amplía a 5 años.

Con un seguimiento mínimo de 64 meses, el 3,4% (9/267) de los pacientes con LMC-FC experimentaron una transformación de su enfermedad a LMC-FA o LMC-FB.

Para el total de los pacientes con LMC FC (n = 267), así como pacientes A en la cohorte R/I de LMC FC (n = 203) y pacientes B en la cohorte con T315I (n = 64), no se ha alcanzado todavía la supervivencia global media. Para el grupo total de paciente con LMC FC, se ha estimado la probabilidad de supervivencia de 2, 3, 4 y 5 años en un 86%, 81,2%, 76,9% y 73,3% respectivamente, tal y como se muestra en la Figura 1.

Figura 1: Estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia global en la población con LMC FC (población tratada)



Los pacientes con LMC-FC que consiguieron una respuesta RCgM o RMM dentro del primer año de tratamiento tuvieron una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global estadísticamente significativa en relación con los pacientes que no alcanzaron el objetivo del tratamiento. Una RCgM en el punto de referencia de los 3 meses se correlacionó sólidamente y de

forma estadísticamente significativa con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global ($p < 0,0001$ y $p = 0,0006$, respectivamente). Se consiguió una significación estadística en la correlación de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con una RCgM en el punto de referencia de los 12 meses ($p = < 0,0001$ y $p = 0,0012$, respectivamente).

Tabla 14 Eficacia de Iclusig en pacientes con LMC en fase avanzada resistentes o intolerantes

	LMC en fase acelerada			LMC en fase blástica		
	Total (N = 83)	Resistentes o intolerantes		Total (N = 62)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N = 65)	Cohorte con T315I (N = 18)		Cohorte R/I (N = 38)	Cohorte con T315I (N = 24)
Tasa de respuestas hematológicas						
Importante ^a (RHI) % (IC del 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Completa ^b (RHC) % (IC del 95%)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Respuesta citogénica importante^c % (IC del 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a La variable primaria en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia. ^b RHI: leucocitos $\leq$ LSN del centro, RAN $\geq$ 1000/mm ³ , plaquetas $\geq$ 100 000 mm ³ , ausencia de blastocitos o promielocitos en sangre periférica, $\leq$ 5% de blastocitos en médula ósea, $<$ 5% de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, $<$ 5% de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepatomegalia ni esplenomegalia). ^c La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+). Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.						

La mediana de intensidad de la dosis fue de 32 mg/día en pacientes con LMC FA.

Tabla 15 Eficacia de Iclusig en pacientes con LLA Ph+ resistentes o intolerantes

	Total (N = 32)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N = 10)	Cohorte con T315I (N = 22)
Tasa de respuestas hematológicas			
Importante ^a (RHI) % (IC del 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa ^b (RHC) % (IC del 95%)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Respuesta citogénica importante^c % (IC del 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a La variable primaria en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia. ^b RHI: leucocitos $\leq$ LSN del centro, RAN $\geq$ 1000/mm ³ , plaquetas $\geq$ 100 000 mm ³ , ausencia de blastocitos o promielocitos en sangre periférica, $\leq$ 5% de blastocitos en médula ósea, $<$ 5% de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, $<$ 5% de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepatomegalia ni esplenomegalia). ^c La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+). Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.			

La mediana de intensidad de la dosis fue de 44 mg/día en pacientes con LLA Ph+/LMC FB.

En los pacientes con LMC FA, con LMC FB y con LLA Ph+ que consiguieron una RHI, la mediana del tiempo hasta la RHI fue de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,8 meses), de 1,0 meses (intervalo: 0,4 a 3,7 meses) y de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,5 meses), respectivamente. En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, la mediana de duración de la RHI en los pacientes con LMC FA (mediana de la duración del tratamiento: 19,4 meses), con LMC FB (mediana de la duración del tratamiento: 2,9 meses) y con LLA Ph+ (mediana de la duración del tratamiento: 2,7 meses) fue de 12,9 meses (intervalo: 1,2 a 68,4 meses), de 6,0 meses (intervalo: 1,8 a 59,6 meses) y de 3,2 meses (intervalo: 1,8 a 12,8 meses), respectivamente.

En todos los pacientes del estudio fase 2 PACE, la relación entre intensidad y seguridad de la dosis indicó que se producen incrementos significativos de los acontecimientos adversos de grado $\geq$ 3 (insuficiencia cardíaca, trombosis arterial, hipertensión, trombocitopenia, pancreatitis, neutropenia, exantema, elevación de la ALT, elevación de la AST, aumento de la lipasa, mielosupresión, artralgia) en el intervalo posológico de 15-45 mg una vez al día.

El análisis de la relación entre intensidad y seguridad de la dosis en el estudio fase 2 PACE determinó que, después de ajustar las covariables, la intensidad total de la dosis está muy asociada a un mayor riesgo de oclusión arterial, con una probabilidad relativa de aproximadamente 1,6 por cada aumento de 15 mg. Además, los resultados de los análisis de la regresión logística de los datos de los pacientes del estudio en fase 1 sugieren una relación entre la exposición sistémica (AUC) y la aparición de acontecimientos trombóticos arteriales. Por consiguiente, cabe esperar que una reducción de la dosis disminuya el riesgo de acontecimientos oclusivos vasculares; sin embargo, el análisis sugirió que puede existir un efecto «residual» de las dosis más elevadas tan importante que puede que transcurran varios meses antes de que una reducción de la dosis se manifieste en una disminución del riesgo. Otras covariables que muestran una asociación estadísticamente significativa con la aparición de acontecimientos oclusivos vasculares en este análisis son los antecedentes de isquemia y la edad.

Reducción de la dosis en pacientes con LMC FC

En el estudio fase 2 PACE se recomendaron reducciones de la dosis después de los acontecimientos adversos. Se añadieron recomendaciones adicionales para la reducción futura de la dosis en todos los pacientes con LMC FC con ausencia de acontecimientos adversos en este estudio con el objetivo de reducir el riesgo de sufrir acontecimientos oclusivos vasculares.

Con un seguimiento mínimo de 48 meses, y aproximadamente 2 años después de la recomendación de la potencial reducción de la dosis, había 110 pacientes LMC FC participando. Se notificó que la mayor parte de los pacientes del ensayo (82/110 pacientes; 75%) estaban recibiendo 15 mg en la última dosis, mientras que 24/110 pacientes (22%) estaban recibiendo 30 mg, y 4/110 (4%) estaban recibiendo 45 mg. En el momento del inicio de cierre del estudio (seguimiento mínimo de 64 meses y más de 3 años después de la recomendación de potencial reducción de la dosis), había 99 pacientes LMC FC participando, 77 (78%) de los cuales recibieron 15 mg como su última dosis del estudio.

Seguridad

En el estudio fase 2 PACE, 86 pacientes con LMC FC lograron MCyR con una dosis de 45 mg y 45 pacientes con LMC FC lograron MCyR después de una reducción de la dosis a 30 mg, en la mayoría de los casos por acontecimientos adversos.

Cuarenta y cuatro de estos 131 pacientes presentaron acontecimientos oclusivos vasculares. La mayoría de los acontecimientos se produjeron con la dosis con la que el paciente logró la MCyR; se produjeron menos acontecimientos tras la reducción de la dosis.

Tabla 16 Primeros acontecimientos adversos oclusivos vasculares en pacientes con LMC FC que lograron la MCyR con 45 o 30 mg (datos obtenidos el 7 de abril de 2014)

	Dosis más reciente al inicio del primer acontecimiento oclusivo vascular		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR lograda con 45 mg (N = 86)	19	6	0
MCyR lograda con 30 mg (N = 45)	1	13	5

El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 351, 611 y 605 de forma respectiva. Cuando se ajustó a la exposición, la incidencia de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales fue mayor en los dos primeros años de seguimiento y declinó según la intensidad decreciente de la dosis diaria (tras la recomendación para la reducción de las dosis). Factores diferentes a la dosis podrían contribuir también a este riesgo de oclusión arterial.

Eficacia

Están disponibles los datos del estudio fase 2 PACE para el mantenimiento de la respuesta (MCyR y MMR) en todos los pacientes con LMC FC a los que se aplicó una reducción de la dosis por cualquier motivo. La Tabla 17 muestra los datos de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 45 mg; también están disponibles unos datos similares de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 30 mg.

La mayoría de los pacientes que experimentaron una reducción de la dosis mantuvieron la respuesta (MCyR y MMR) a lo largo del seguimiento actualmente disponible. Tras realizar una evaluación individual de beneficio-riesgo, a cierto número de pacientes no se le aplicó ninguna reducción de la dosis.

Tabla 17 Mantenimiento de la respuesta en pacientes con LMC FC que lograron la MCyR o la MMR con una dosis de 45 mg (datos obtenidos el 6 de febrero de 2017)

	MCyR obtenida con 45 mg (N = 86)		MMR obtenida con 45 mg (N = 63)	
	Número de pacientes	MCyR mantenida	Número de pacientes	MMR mantenida
Sin reducción de la dosis	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Reducción de la dosis solo a 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
reducción durante ≥ 3 meses a 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 6 meses a 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 12 meses a 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 18 meses a 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
reducción durante ≥ 24 meses a 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
reducción durante ≥ 36 meses a 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Cualquier reducción de dosis a 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
reducción durante ≥ 3 meses a 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
reducción durante ≥ 6 meses a 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
reducción durante ≥ 12 meses a 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
reducción durante ≥ 18 meses a 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
reducción durante ≥ 24 meses a 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
reducción durante ≥ 36 meses a 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

La actividad antileucémica de Iclusig se evaluó también en un estudio en fase 1 de incremento escalonado de la dosis con 65 pacientes con LMC y LLA Ph+; este estudio se ha completado. De 43 pacientes con LMC FC, 31 consiguieron una RCI tras una mediana de seguimiento de 55,5 meses (intervalo: 1,7 a 91,4 meses). En el momento de la notificación, 25 pacientes con LMC FC presentaban una RCI (no se había alcanzado la mediana de duración de la RCI).

Ensayo fase 2 aleatorizado y abierto OPTIC

En el ensayo fase 2 OPTIC, diseñado para la optimización de la dosis, se evaluaron la seguridad y la eficacia de Iclusig. Los pacientes aptos padecían LMC FC y su enfermedad se consideraba resistente, como mínimo, a dos inhibidores de las cinasas previos o presentaban la mutación T315I. La resistencia de la LMC FC al inhibidor de las cinasas previo se definió como la ausencia de una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética leve (a los 6 meses) o una respuesta citogenética importante (a los 12 meses), o como la evolución de una nueva mutación del dominio de la proteína cinasa BCR-ABL1 o como una nueva evolución clonal. El nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} de los pacientes debía ser superior al 1% (por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) al comenzar su participación en el ensayo. Los pacientes recibieron una de las tres dosis iniciales: 45 mg por vía oral una vez al día, 30 mg por vía oral una vez al día o 15 mg por vía oral una vez al día. A aquellos pacientes que recibieron la dosis inicial de 45 o 30 mg se les redujo obligatoriamente la dosis a 15 mg diarios tras alcanzar un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1%. La variable primaria de la eficacia fue una respuesta molecular basada en la consecución de un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1% a los 12 meses. Cuando se efectuó el corte de datos del análisis principal, todos los pacientes habían alcanzado el objetivo temporal de los 12 meses (variable primaria). La mediana de duración del seguimiento para la cohorte de 45 mg (N = 94) fue de 77,9 meses (IC del 95%: 72,4, 84,0). A continuación se describen únicamente los resultados de eficacia para la dosis inicial recomendada de 45 mg. Un total de

282 pacientes recibieron Iclusig: 94 de ellos recibieron una dosis inicial de 45 mg, 94 recibieron una dosis inicial de 30 mg y 94 recibieron una dosis inicial de 15 mg. Las características demográficas de referencia de aquellos pacientes que recibieron la dosis inicial de 45 mg se describen en la Tabla 18.

Tabla 18 Características patológicas y demográficas del ensayo OPTIC

<u>Características del paciente en la admisión</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Edad	
Mediana de edad (intervalo)	46 (de 19 a 81)
Sexo, n (%)	
Masculino	50 (53%)
Raza, n (%)	
Caucásica	73 (78%)
Asiática	16 (17%)
Otra/desconocida	4 (4%)
Negra o estadounidense de raza de negra	1 (1%)
Estado funcional de ECOG, n (%)	
ECOG 0 o 1	93 (99%)
Antecedentes de la enfermedad	
Mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (intervalo)	5,5 (de 1 a 21)
Resistencia al inhibidor de las cinasas previo, n (%)	92 (98%)
Presencia de una o más mutaciones del dominio de la proteína cinasa BCR-ABL, n (%)	41 (44%)
Número de inhibidores de las cinasas previos, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
Mutación T315I en el valor de referencia	25 (27%)
Enfermedades concomitantes	
Hipertensión	29 (31%)
Diabetes	5 (5%)
Hipercolesterolemia	3 (3%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	3 (3%)

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 19.

La variable primaria se cumplió en aquellos pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg.

En conjunto, el 44% de los pacientes presentaban una o más mutaciones del dominio de la proteína cinasa BCR-ABL al inicio del ensayo, siendo la T315I la más frecuente (27%). El análisis efectuado en subgrupos y basado en el estado de la mutación T315I mostró unos niveles de transcripción similares de BCR-ABL^{IS} inferiores o iguales al 1% a los 2 meses tanto en pacientes con T315I como sin esta (ver Tabla 19 a continuación). No se detectaron mutaciones al inicio del ensayo en el 54% de los pacientes que recibieron la dosis inicial de 45 mg.

Con una mediana de seguimiento de 6,5 años de los pacientes con LMC FC, el porcentaje de pacientes que experimentaron una transformación de la enfermedad a LMC FA o LMC FB fue del 11,7% y del 3,2% respectivamente.

Tabla 19 Resultados de eficacia en pacientes con LMC FC que recibieron una dosis inicial de 45 mg de Iclusig en el ensayo fase 2 OPTIC

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)^(a)
Respuesta molecular a las 12 meses^(b)	
Nivel de transcripción general de BCR-ABL1 ^{IS} inferior o igual al 1% % (n/N) (IC del 98,3%) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Pacientes con mutación T315I % (n/N) (IC del 95%)	44% (11/25) (24%, 65%)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (IC del 95%)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Respuesta citogenética a los 12 meses	
Importante (RCI) ^(e) % (n/N) (IC del 95%)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
Pacientes con mutación T315I % (n/N) (IC del 95%)	52% (13/25) (31%, 72%)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (IC del 95%)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) Población por intención de tratar (N = 93) definida como aquellos pacientes con transcripciones de BCR ABL1 b2a2/b3a2.

^(b) La variable primaria fue un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1% a los 12 meses. Definido como una proporción inferior o igual al 1% de transcripciones BCR ABL a ABL en la escala internacional (es decir, nivel de BCR ABL^{IS} inferior o igual al 1%; los pacientes deben presentar la transcripción b2a2/b3a2 [p210]) en sangre periférica medida por reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción cuantitativa (RCP-RTc).

^(c) IC del 98,3% calculado con el método binomial exacto (Clopper-Pearson).

^(d) De los 93 pacientes, dos no se sometieron a una evaluación de mutaciones inicial, por lo que se les excluyó del análisis de la respuesta por mutaciones.

^(e) La variable secundaria fue la RCI a los 12 meses, que combina las respuestas citogenéticas completa (ausencia de células Ph+ detectables) y parcial (detección de entre el 1% y el 35% de células Ph+ en al menos 20 metafases).

^(f) El análisis se basa en la población citogenética por intención de tratar (N = 91) definida como los pacientes que se sometieron a una evaluación citogenética inicial con al menos 20 metafases examinadas. Se excluyó del análisis a un paciente que presentó una respuesta citogenética completa al inicio del estudio.

^(g) De los 91 pacientes, uno de ellos no se sometió a una evaluación de mutaciones inicial, por lo que se le excluyó del análisis de la respuesta por mutaciones.

Las variables secundarias de la eficacia incluyeron la respuesta citogenética completa (RCC) a los 12 meses, la respuesta molecular importante (RMI) a los 12 y 24 meses, la respuesta hematológica completa a los 3 meses, el tiempo de respuesta, la duración de la respuesta, el mantenimiento de la respuesta, la supervivencia sin progresión (SSP) y la supervivencia global. La evaluación adicional incluyó los índices de respuesta molecular en cada visita de los pacientes en intervalos de 3 meses durante 36 meses basada en la obtención de un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1%.

- A los 12 meses, el 34% (32/93) y el 17% (16/93) de los pacientes lograron una RCC y una RMI, respectivamente. A los 24 meses, el 34% (18/75) de los pacientes lograron una RMI. Aún no se ha alcanzado la mediana de duración de la RMI.
- La mediana de duración del tratamiento con ponatinib fue de 31 meses.
- De los 45 pacientes a los que se les redujo la dosis de 45 mg a 15 mg tras alcanzar un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1%, 25 (55,6%) mantuvieron su respuesta a la dosis reducida durante al menos un año. De estos 25 pacientes, 16 (64%) mantuvieron la

- respuesta a 15 mg durante más de 60 meses. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (RI2). La probabilidad de mantener la RI2 a los 60 meses fue del 68,8% (IC del 95%, 53,9, 79,8).
- El índice de respuesta molecular (nivel de transcripción de BCR-ABL^{IS} ≤1%) a los 60 meses fue del 64,0% (IC del 95%, 42,5, 82,0) en pacientes con la mutación T315I y del 59,1% (IC del 95%, 46,3, 71,0) en pacientes sin la mutación T315I.
 - El índice de respuesta molecular (nivel de transcripción de BCR-ABL^{IS} inferior o igual al 1%) a los 12 meses fue inferior entre los pacientes que recibieron un tratamiento con dos o menos inhibidores de las tirosina·cinasas previos en comparación con aquellos que recibieron tres o más inhibidores de las tirosina·cinasas previos (40% frente al 48%, respectivamente).

Pacientes con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico

Ensayo PhALLCON

La eficacia de Iclusig en combinación con quimioterapia de baja intensidad, seguida de tratamiento continuado con Iclusig en monoterapia, se evaluó en el ensayo PhALLCON, un estudio comparativo aleatorizado, multicéntrico, abierto y con tratamiento activo.

Los pacientes aptos presentaban LLA Ph+ de nuevo diagnóstico. La aleatorización se estratificó en función de la edad en el momento del tratamiento de inducción (de 18 a <45 años; de ≥45 a <60 años; y ≥60 años). Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir Iclusig 30 mg por vía oral una vez al día o imatinib 600 mg por vía oral una vez al día, ambos en combinación con 20 ciclos de régimen de quimioterapia, seguidos de tratamiento con Iclusig o imatinib en monoterapia. La dosis de Iclusig se redujo a 15 mg una vez al día tras la finalización de la fase de inducción y la obtención de una respuesta completa (RC) con enfermedad mínima residual negativa. Ante la pérdida de la negatividad de la enfermedad mínima residual tras una reducción a 15 mg de la dosis basada en la respuesta, se permitió volver a incrementar la dosis a 30 mg una vez al día. Únicamente los pacientes que lograron una RC o una remisión completa incompleta (RCi) con enfermedad mínima residual negativa al final de la inducción pudieron continuar el tratamiento del estudio a criterio del investigador.

Fases del estudio y regímenes de tratamiento

- Fase de inducción: los pacientes recibieron tres ciclos de 28 días de Iclusig con una dosis inicial de 30 mg administrada por vía oral una vez al día o imatinib con una dosis inicial de 600 mg administrada por vía oral una vez al día, administrados del día 1 al día 28 de los ciclos 1 a 3 de tratamiento en combinación con:
 - Vincristina: 1,4 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 14 (dosis máxima 2 mg).
 - Dexametasona: los pacientes <60 años recibieron 40 mg por vía oral los días 1-4 y 11-14. Los pacientes ≥60 años recibieron 20 mg por vía oral los días 1-4 y 11-14.
- Fase de consolidación (metotrexato y citarabina en alternancia): los pacientes recibieron seis ciclos de 28 días de Iclusig a partir de la dosis utilizada al final de la fase de inducción (ajustada en función de la obtención de una RC con enfermedad mínima residual negativa) o imatinib a partir de la dosis utilizada al final de la fase de inducción. El tratamiento se administró del día 1 al día 28 de los ciclos 4-9 del régimen de tratamiento en combinación con:
 - Metotrexato: los pacientes <60 años recibieron 1000 mg/m² por vía intravenosa el día 1 mediante perfusión de 24 horas. Los pacientes ≥60 años recibieron 250 mg/m² por vía intravenosa el día 1 mediante perfusión de 24 horas. Se administró rescate con ácido folínico. El metotrexato se administró durante los ciclos 4, 6 y 8 del estudio.
 - Citarabina: los pacientes <60 años recibieron 1000 mg/m² cada 12 horas por vía intravenosa los días 1, 3 y 5 mediante perfusión de 2 horas. Los pacientes ≥60 años recibieron 250 mg/m² cada 12 horas por vía intravenosa los días 1, 3 y 5 mediante perfusión de 2 horas. La citarabina se administró durante los ciclos 5, 7 y 9 del estudio.
- Fase de mantenimiento: los pacientes recibieron once ciclos de 28 días de Iclusig a partir de la dosis utilizada al final de la fase de consolidación (ajustada en función de la obtención de una RC con enfermedad mínima residual negativa) o imatinib a partir de la dosis utilizada al final de la fase de consolidación. El tratamiento se administró del día 1 al día 28 de los ciclos 10-20 del régimen de tratamiento en combinación con:

- Vincristina: se administró una dosis de 1,4 mg/m² por vía intravenosa mediante inyección de 1 minuto el día 1 de cada ciclo de la fase de mantenimiento con una frecuencia de una inyección al mes y una dosis máxima de 2 mg y
- Prednisona: los pacientes <60 años recibieron 200 mg al día por vía oral del día 1 al día 5. Los pacientes de ≥60 a 69 años recibieron 100 mg al día por vía oral del día 1 al día 5. Los pacientes ≥70 años recibieron 50 mg al día por vía oral del día 1 al día 5.

Tras completar 20 ciclos de tratamiento con Iclusig o imatinib en combinación con quimioterapia, los pacientes continuaron recibiendo Iclusig (21%) o imatinib (9%) en monoterapia hasta recaída tras remisión completa, progresión de la enfermedad, trasplante de células madre hematopoyéticas, inicio de tratamiento alternativo o aparición de toxicidad inaceptable. Las características demográficas de la población aleatorizada al inicio del estudio se describen en la Tabla 20.

Tabla 20 Características demográficas y de la enfermedad en el estudio PhALLCON

Características del paciente en la admisión	Iclusig 30 mg → 15 mg con quimioterapia (N = 164)	Imatinib 600 mg con quimioterapia (N = 81)
Edad (años)		
Mediana, años (intervalo)	54 (de 19 a 82)	52 (de 19 a 75)
Categoría de edad^(a), n (%)		
De 18 a <45 años	58 (35%)	29 (36%)
De 45 a <60 años	45 (27%)	22 (27%)
≥60 años	61 (37%)	30 (37%)
Sexo, n (%)		
Mujeres	90 (55%)	43 (53%)
Raza, n (%)		
Blanca	104 (63%)	62 (77%)
No notificada	28 (17%)	2 (3%)
Asiática	20 (12%)	11 (14%)
Negra o estadounidense de raza negra	9 (5%)	4 (5%)
Escala de estado funcional ECOG, n (%)		
0	72 (44%)	33 (41%)
1	85 (52%)	43 (53%)
2	7 (4%)	5 (6%)
Antecedentes de la enfermedad		
Presencia de variantes dominantes de BCR-ABL1 p190 o p210, n (%)	154 (94%)	78 (96%)
Sin enfermedad extramedular, n (%)	154 (94%)	78 (96%)
Mediana, recuento de leucocitos ^(b) (intervalo)	4.37 (de 0,4 a 197)	3.21 (de 0,2 a 81)
Mediana, blastos leucémicos en médula ósea (%)	80%	75%
Enfermedades concomitantes, n (%)		
Hipertensión	58 (35%)	30 (37%)
Diabetes	39 (24%)	24 (30%)
Dislipidemia	29 (18%)	23 (28%)

^(a) La aleatorización se estratificó por edad (de 18 a <45 años, de ≥45 a <60 años y ≥60 años)

^(b) Recuento de leucocitos expresado en 10⁹/l

La variable principal de eficacia fue la RC con enfermedad mínima residual negativa al final de la fase de inducción. La negatividad de la enfermedad mínima residual se definió como un nivel de BCR-ABL1 ≤0,01% determinado mediante pruebas realizadas en un laboratorio central. El estado de RC se definió como la presencia de <5% de blastos en la médula ósea, ausencia de enfermedad extramedular y recuperación hematológica durante al menos 4 semanas, según la evaluación del investigador.

La población de pacientes para el análisis de la RC con enfermedad mínima residual negativa y de la respuesta molecular incluyó a 232 pacientes aleatorizados que presentaban al inicio del estudio una variante dominante de BCR-ABL1 p190 o p210, determinada mediante pruebas realizadas en un

laboratorio central (154 pacientes en el grupo de tratamiento con Iclusig y 78 pacientes en el grupo de tratamiento con imatinib).

La variable secundaria clave de eficacia fue la supervivencia sin episodios y se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes acontecimientos: fracaso en la obtención de una RC al final de la fase de inducción, recaída tras RC o muerte por cualquier causa. La población de pacientes para el análisis de la supervivencia sin episodios se basó en 245 pacientes aleatorizados incluidos en la población por intención de tratar con 164 pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento con Iclusig (incluido 1 paciente que falleció por COVID antes de recibir la primera dosis) y 81 pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento con imatinib, salvo que se especificara lo contrario.

La tasa global de trasplante de células madre hematopoyéticas fue del 34% (56/164) en el grupo de tratamiento con Iclusig frente al 48% (39/81) en el grupo de tratamiento con imatinib.

La mediana de duración del seguimiento para la supervivencia global fue de 20,43 meses (IC del 95%: 18,39; 23,93) en el grupo de tratamiento con Iclusig y de 18,14 meses (IC del 95%: 13,86; 24,25) en el grupo de tratamiento con imatinib.

El estudio demostró una tasa significativamente superior de RC con enfermedad mínima residual negativa al final de la fase de inducción en los pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento con Iclusig en comparación con los pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento con imatinib.

En el momento del punto de corte de datos, los resultados correspondientes a la variable secundaria clave de eficacia (supervivencia sin episodios) no eran definitivos: únicamente se había observado el 33,5% de los acontecimientos requeridos para el análisis final (34/164 acontecimientos en el grupo de tratamiento con Iclusig y 24/81 acontecimientos en el grupo de tratamiento con imatinib).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 21.

Tabla 21 Resultados de eficacia en pacientes con LLA Ph+ en PhALLCON^(a)

	Iclusig 30 mg → 15 mg con quimioterapia (N = 154)	Imatinib 600 mg con quimioterapia (N = 78)
RC con enfermedad mínima residual negativa^(b) al final de la fase de inducción		
% alcanzado al final de la fase de inducción (n/N)	34,4% (53/154)	16,7% (13/78)
Diferencia de riesgo (IC del 95%) ^(c)	0,18 (0,06, 0,29)	
Valor de p ^(d)	0,0021	
Riesgo relativo (IC del 95%) ^(e)	2,06 (1,19, 3,56)	

RC: respuesta completa; RM: respuesta molecular; BCR-ABL1: breakpoint cluster region Abelson.

^(a) Basado en 232 pacientes aleatorizados que presentaban una variante dominante de BCR-ABL1 p190 o p210 al inicio del estudio, determinada mediante pruebas realizadas en un laboratorio central.

^(b) La tasa de RC con enfermedad mínima residual negativa se define como la proporción de pacientes que alcanzaron una RC con enfermedad mínima residual negativa ($\leq 0,01\%$ BCR-ABL1/ABL1 o transcripciones de BCR-ABL1 no detectables en ADNc con $\geq 10\,000$ transcripciones de ABL1) cumpliendo además los criterios de RC.

^(c) Diferencia e IC del 95%: riesgo ajustado ICLUSIG – riesgo ajustado imatinib, y su IC del 95%.

^(d) El valor de p se basa en la prueba de la χ^2 de Cochran–Mantel–Haenszel (CMH), con estratificación según los estratos de aleatorización (por edad): de 18 a <45 años, de ≥ 45 a <60 años y ≥ 60 años.

^(e) Riesgo relativo ajustado y su IC del 95% calculados mediante el método CMH definido en la nota [d].

Población pediátrica

LMC FC

En un estudio fase 1/2 abierto y de un solo grupo (Estudio 102) se ha evaluado la tolerabilidad, la seguridad, la farmacocinética/farmacodinámica y la eficacia de ponatinib oral en 61 participantes

pediátricos (de ≥ 1 a < 18 años) con leucemias, linfomas o tumores sólidos recurrentes o refractarios, con una cohorte de expansión de la LMC en fase crónica.

Un total de 10 pacientes de entre 6 y < 18 años con LMC FC que presentaban resistencia o intolerancia a al menos un tratamiento previo con inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) dirigidos contra la BCR-ABL, o que presentaban la mutación T315I en el dominio de la cinasa recibieron tratamiento con ponatinib.

En los participantes con LMC FC, la mediana de exposición a ponatinib fue de 533 días (intervalo: de 72 a 1100) y la mediana de la dosis media diaria fue de 40,59 mg.

La variable primaria de la eficacia en los participantes con LMC FC fue la RCI a los 12 meses evaluada mediante citogenética convencional o hibridación *in situ* fluorescente. Las variables secundarias fueron la RHI a los 6 meses, la RCC a los 12 meses, la RMI a los 12 meses, el tiempo hasta la recaída, la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

Todos los participantes (100%) con LMC FC habían recibido previamente tratamiento con ITC contra la BCR-ABL.

En esos participantes, la tasa de respuesta citogenética importante (RCI) a los 12 meses fue del 90,0%. La respuesta hematológica completa (RHC) a los 6 meses fue del 90%. La mediana del tiempo hasta la RC fue de 1 mes y hasta la RM, de 2,83 meses. El perfil de eficacia clínica y seguridad de ponatinib en la población pediátrica con LMC FC fue coherente con el perfil observado en la población adulta con LMC FC.

LLA Ph+

En un estudio fase 1/2 multicéntrico, abierto y de un solo grupo (Estudio 1501), realizado con 11 participantes pediátricos de entre 9 y 17 años, se ha evaluado la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y la eficacia de ponatinib administrado en combinación con quimioterapia multifarmacológica, para el tratamiento de la LLA Ph+ en niños con LLA Ph+, leucemia aguda de fenotipo mixto con cromosoma Filadelfia positivo o LLA con cromosoma similar a Filadelfia que habían recaído o eran resistentes o intolerantes a al menos un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) de BCR-ABL, o con LLA Ph+ y la mutación T315I.

El estudio realizado en pacientes pediátricos con LLA Ph+ recidivante o refractaria tratados con ponatinib en combinación con un régimen intensivo de quimioterapia de inducción de cuatro fármacos (PEG-asparaginasa, daunorrubicina, dexametasona y vincristina) demostró que estos pacientes no toleran la combinación de ponatinib una vez al día con un régimen intensivo de quimioterapia de cuatro fármacos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se observan concentraciones máximas de ponatinib aproximadamente 4 horas después de la administración oral. Dentro del intervalo de dosis clínicamente relevantes evaluadas en pacientes (15 mg a 60 mg), ponatinib produjo incrementos proporcionales a la dosis de la C_{max} y el AUC. Las medias geométricas (CV%) de la C_{max} y el $AUC_{(0-\tau)}$ de las exposiciones conseguidas con ponatinib 45 mg/día en estado estacionario fueron de 77 ng/ml (50%) y 1296 ng•hr/ml (48%), respectivamente. Después de una comida rica en grasa o pobre en grasa, las exposiciones plasmáticas a ponatinib (C_{max} y AUC) no difirieron de las observadas en ayunas. Iclusig puede administrarse con o sin alimentos. La administración concomitante de Iclusig con un inhibidor potente de la secreción de ácido gástrico dio como resultado una reducción leve de la C_{max} de ponatinib, sin reducción del $AUC_{0-\infty}$.

Distribución

Ponatinib se une estrechamente ($> 99\%$) a proteínas plasmáticas *in vitro*. El cociente sangre/plasma de ponatinib es de 0,96. Ponatinib no se ve desplazado por la administración concomitante de ibuprofeno,

nifedipino, propranolol, ácido salicílico o warfarina. En dosis diarias de 45 mg, la media geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 1101 l (94%), lo que indica que ponatinib se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. Estudios *in vitro* han señalado que ponatinib no es un sustrato ni un sustrato débil de la P-gp y la proteína de resistencia del cáncer de mama BCRP. Ponatinib no es sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 u OATP1B3, ni del transportador de cationes orgánicos OCT-1.

Biotransformación

Ponatinib se metaboliza a ácido carboxílico inactivo por la acción de esterasas o amidasas y a un metabolito N-desmetilo por la acción de la CYP3A4 que es 4 veces menos activo que ponatinib. El ácido carboxílico y el metabolito N-desmetilo constituyen el 58% y el 2% de las concentraciones circulantes de ponatinib, respectivamente.

En concentraciones séricas terapéuticas, ponatinib no inhibió los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos OATP1B1 o OATP1B3, los transportadores de cationes orgánicos OCT1, OCT2, los transportadores de aniones orgánicos OAT1 o OAT3, ni la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) *in vitro*. Por tanto, son improbables las interacciones farmacológicas clínicas como consecuencia de la inhibición, mediada por ponatinib, de los sustratos de estos transportadores. Las investigaciones *in vitro* indican que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas debido a una inhibición, mediada por ponatinib, sobre el metabolismo de los sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A o CYP2D6.

Un estudio con hepatocitos humanos *in vitro* indicó que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas como consecuencia de una inducción, mediada por ponatinib, sobre el metabolismo de los sustratos de CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A.

Eliminación

Tras dosis únicas y múltiples de 45 mg de Iclusig, la semivida de eliminación terminal de ponatinib fue de 22 horas, y se suelen alcanzar condiciones en estado estacionario en el plazo de una semana con la administración continua. Con la administración una vez al día, las exposiciones plasmáticas de ponatinib aumentan 1,5 veces aproximadamente entre la primera dosis y las condiciones en estado estacionario. Aunque las exposiciones plasmáticas de ponatinib alcanzaron niveles de estado estacionario con la administración continua, un análisis farmacocinético de la población predice un aumento limitado en el aclaramiento oral aparente durante las dos primeras semanas de administración continua, lo que no se considera clínicamente relevante. Ponatinib se elimina principalmente a través de las heces. Tras una sola dosis oral de ponatinib marcado con [¹⁴C], alrededor del 87% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y alrededor del 5% en la orina. Ponatinib sin modificar representó el 24% y < 1% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente; el resto de la dosis correspondió a los metabolitos.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de Iclusig en pacientes con insuficiencia renal. Aunque la excreción renal no es una vía principal de eliminación de ponatinib, no se ha determinado la posibilidad de que una insuficiencia renal moderada o grave afecte a la eliminación hepática (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Se administró una dosis única de 30 mg de ponatinib a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, así como a voluntarios sanos con función hepática normal. La C_{max} de ponatinib fue comparable entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los voluntarios sanos con función hepática normal. En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ de ponatinib fueron más bajos y la vida media de eliminación plasmática de ponatinib fue mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, pero no clínicamente significativamente diferente en voluntarios sanos con función hepática normal.

Los datos *in vitro* no mostraron diferencias en la unión a proteína plasmática en muestras de plasma de sujetos sanos y de sujetos con insuficiencia hepática (leve, moderada y grave). No se observaron diferencias significativas en el perfil farmacocinético de ponatinib entre los voluntarios sanos con

función hepática normal y los pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática. No es necesaria una reducción de la dosis inicial de Iclusig en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

Iclusig no se ha estudiado a dosis superiores de 30 mg en pacientes con insuficiencia hepática (Childs-Pugh Clases A, B y C).

Factores intrínsecos que influyen en la farmacocinética de ponatinib

No se han realizado estudios específicos para evaluar los efectos que pueden tener el sexo, la edad, el grupo étnico y el peso corporal sobre la farmacocinética de ponatinib. Un análisis farmacocinético poblacional integrado realizado con ponatinib indica que la edad podría ser un factor predictivo de la variabilidad del aclaramiento oral aparente (CL/F) de este fármaco. El sexo, la etnia y el peso corporal no eran predictivos para explicar la variabilidad farmacocinética intersujeto de ponatinib.

Población pediátrica

Tras la administración de ponatinib a 61 pacientes pediátricos en un régimen de una dosis diaria basado en el peso, se observó que la exposición en estado estacionario a ponatinib era comparable a la de los pacientes adultos tratados con 45 mg una vez al día. La exposición farmacocinética a ponatinib tras la administración de varias dosis pareció ser comparable entre los pacientes pediátricos de 6 a <12 años y de ≥ 12 a <18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Iclusig se ha evaluado en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción, fototoxicidad y potencial carcinogénico.

Ponatinib no mostró propiedades genotóxicas cuando se evaluó en los sistemas *in vitro* e *in vivo* habituales

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Se observó agotamiento de los órganos linfáticos en estudios de toxicidad a dosis repetidas con ratas y macacos cangrejeros. Se comprobó que los efectos eran reversibles después de retirar el tratamiento.

Se observaron alteraciones hiperplásicas o hipoplásicas de los condrocitos en la fisis en estudios de toxicidad a dosis repetidas con ratas.

En ratas se detectaron alteraciones inflamatorias acompañadas de aumentos de los neutrófilos, los monocitos, los eosinófilos y las concentraciones de fibrinógeno en el prepucio y el clítoris tras la administración crónica.

Se apreciaron alteraciones cutáneas en forma de costras, hiperqueratosis o eritema en estudios de toxicidad con macacos cangrejeros. Se observó piel seca y escamosa en estudios de toxicidad con ratas.

En un estudio con ratas se detectaron edema corneal difuso con infiltración de células neutrófilas y anomalías hiperplásicas en el epitelio lenticular, indicativas de una reacción fototóxica leve, en animales tratados con 5 y 10 mg/kg de ponatinib.

En macacos cangrejeros se detectaron soplos sistólicos sin correlación macroscópica o microscópica en algunos animales tratados con 5 y 45 mg/kg en el estudio de toxicidad de dosis única y con 1, 2,5 y

5 mg/kg en el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 4 semanas. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

En macacos cangrejeros se observó atrofia folicular de la glándula tiroidea, acompañada casi siempre de una disminución de las concentraciones de T3 y una tendencia a un aumento de las concentraciones de TSH, en el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 4 semanas.

Se detectaron hallazgos microscópicos en los ovarios (aumento de la atresia folicular) y los testículos (mínima degeneración de las células germinativas) relacionados con ponatinib en animales tratados con 5 mg/kg en estudios de toxicidad a dosis repetidas en macacos cangrejeros.

Ponatinib en dosis de 3, 10 y 30 mg/kg produjo aumentos de la diuresis y la excreción de electrolitos y disminuyó el vaciamiento gástrico en estudios de farmacología de seguridad con ratas.

En ratas se observó toxicidad embriofetal en forma de pérdida postimplantación, disminución del peso corporal fetal y múltiples alteraciones óseas y de partes blandas en dosis tóxicas maternas. También se observaron múltiples alteraciones óseas y de partes blandas fetales con dosis no tóxicas maternas.

En un estudio de fertilidad realizado con ratas hembra y ratas macho, los parámetros de fertilidad de las hembras se redujeron a niveles de dosis correspondientes a la exposición clínica en humanos. Se notificó evidencia de pérdida embrionaria preimplantación y postimplantación en ratas hembras, por lo que ponatinib podría afectar a la fertilidad femenina. No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana.

En crías de rata, se observó mortalidad asociada a efectos inflamatorios en animales tratados con una dosis de 3 mg/kg/día, así como reducciones del aumento del peso corporal con dosis de 0,75, 1,5 y 3 mg/kg/día durante las fases de tratamiento del periodo previo e inmediatamente posterior al destete. Ponatinib no afectó de manera adversa a los parámetros importantes del desarrollo en el estudio de toxicidad en crías.

En un estudio de carcinogenicidad a dos años realizado con ratas hembra y ratas macho, la administración oral de 0,05, 0,1 y 0,2 mg/kg/día a machos y de 0,2 y 0,4 mg/kg/día a hembras de ponatinib no produjo ningún efecto tumorigénico. La dosis de 0,8 mg/kg/día en hembras produjo un nivel de exposición plasmática por lo general inferior o equivalente a la exposición humana en un rango de dosis de 15 mg a 45 mg diarios. Con esa dosis se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de carcinoma de células escamosas del clítoris. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Glicolato sódico de almidón

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Talco

Macrogol

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

El frasco contiene un recipiente sellado que contiene un desecante de tamiz molecular. Conservar el recipiente dentro del frasco.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) con tapón de rosca, que contienen 30, 60 o 180 comprimidos recubiertos con película y un recipiente de plástico con un desecante de tamiz molecular.

Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca, que contienen 30 comprimidos recubiertos con película y un recipiente de plástico con un desecante de tamiz molecular.

Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca, que contienen 30 o 90 comprimidos recubiertos con película y un recipiente de plástico con un desecante de tamiz molecular.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1/julio/2013

Fecha de la última renovación: 8/febrero/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iclusig 5 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 5 mg de ponatinib (como hidrocloreuro).

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula contiene 35 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Cápsula dura opaca de color blanco, sin marcar, de aproximadamente 6 mm de diámetro y 17,6 mm de longitud.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Iclusig está indicado en monoterapia en pacientes pediátricos de 6 años o más con

- leucemia mieloide crónica en fase crónica (LMC FC) que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.

Ver sección 4.2 para la información sobre la evaluación del estado cardiovascular antes de iniciar el tratamiento y sección 4.4 para las situaciones en las que se debe considerar un tratamiento alternativo.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con leucemia. Se puede usar apoyo hematológico, como transfusión de plaquetas y factores de crecimiento hematopoyéticos, durante el tratamiento si está clínicamente indicado.

Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluida una revisión de los antecedentes y una exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las afecciones que contribuyan al riesgo cardiovascular.

Posología

Ponatinib se administra por vía oral una vez al día, como Iclusig comprimidos recubiertos con película o Iclusig cápsulas duras. La dosis inicial recomendada se ajusta individualmente a cada paciente pediátrico en función de su peso corporal (ver la Tabla 1):

Tabla 1 Recomendación de dosis inicial y dosis reducida tras lograr una respuesta molecular en pacientes pediátricos con LMC FC

Peso corporal	Dosis inicial recomendada en mg (una vez al día)	Dosis reducida recomendada en mg (una vez al día)

>45 kg	45 mg	15 mg
>30 kg a 45 kg	30 mg	10 mg
15 kg a 30 kg	15 mg	5 mg

El tratamiento se debe mantener mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas habituales.

Al igual que en los adultos, es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de Iclusig según la Tabla 1 en pacientes pediátricos con LMC FC que hayan logrado una respuesta molecular, teniendo en cuenta los siguientes factores en la evaluación individual del paciente: riesgo cardiovascular, efectos adversos del tratamiento con ponatinib, tiempo hasta la respuesta y niveles de transcriptos de BCR-ABL (ver secciones 4.4 y 5.1). Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta. En pacientes en los que haya desaparecido la respuesta, es posible volver a aumentar la dosis de Iclusig a una dosis diaria previamente tolerada. Iclusig se debe mantener hasta que se pierda la respuesta a la dosis aumentada o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

Uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A

En caso de uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A, se debe considerar reducir la dosis inicial de Iclusig según la Tabla 2 a continuación en pacientes pediátricos (ver sección 4.4).

Tabla 2 Dosis inicial recomendada en pacientes pediátricos que toman simultáneamente inhibidores potentes de la CYP3A

Peso corporal	Dosis inicial recomendada en mg (una vez al día)
>45 kg	30 mg
>30 kg a 45 kg	20 mg
15 kg a 30 kg	10 mg

Tratamiento de las toxicidades

Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis de Iclusig para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelvan o atenúen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con Iclusig y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado.

Mielosupresión

Las modificaciones de la dosis por neutropenia y trombocitopenia no relacionadas con leucemia se resumen en la Tabla 3 para los pacientes pediátricos.

Tabla 3 Modificaciones de la dosis por mielosupresión en pacientes pediátricos

Dosis inicial de ponatinib 45 mg una vez al día	RAN* < 1,0 × 10 ⁹ /l o plaquetas < 50 × 10 ⁹ /l	Primer episodio: Interrumpir y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 × 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 × 10⁹/l
		Reaparición con 45 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 × 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 × 10⁹/l
		Reaparición con 30 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 × 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 × 10⁹/l
Dosis inicial de ponatinib 30 mg una vez al día	RAN* < 1,0 × 10 ⁹ /l o plaquetas < 50 × 10 ⁹ /l	Primer episodio: Interrumpir y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 × 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 × 10⁹/l
		Reaparición con 30 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 20 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 × 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 × 10⁹/l
		Reaparición con 20 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 10 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 × 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 × 10⁹/l
Dosis inicial de ponatinib 15 mg una vez al día	RAN* < 1,0 × 10 ⁹ /l o plaquetas < 50 × 10 ⁹ /l	Primer episodio: Interrumpir y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 × 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 × 10⁹/l
		Reaparición con 15 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 10 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 × 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 × 10⁹/l
		Reaparición con 10 mg: Interrumpir y reanudar en una dosis de 5 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 × 10⁹/l y plaquetas ≥ 75 × 10⁹/l
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos		

Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir de forma inmediata en los pacientes que puedan presentar un episodio oclusivo arterial o tromboembolismo venoso. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig se debe basar en una valoración del beneficio-riesgo (ver secciones 4.4 y 4.8) tras la resolución del acontecimiento.

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios oclusivos arteriales. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

Pancreatitis

Las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas se resumen en la Tabla 4 para los pacientes pediátricos.

Tabla 4 Modificaciones de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa en pacientes pediátricos

Dosis inicial de ponatinib 45 mg una vez al día	Pancreatitis de grado 2 y/o elevación de la lipasa de grado 2 ($>1,5-2,0 \times \text{LSNC}$ o $>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$ y sin síntomas)	Continuar en la misma dosis
	Elevación de la lipasa de grado 3 ($>5,0 \times \text{LSNC}^*$) sin síntomas	Episodio con 45 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 30 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 15 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 3 o elevación de la lipasa de grado 3 con síntomas ($>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$)	Episodio con 45 mg: • Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser $<$ grado 2, y reanudar en una dosis de 30 mg Episodio con 30 mg: • Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser $<$ grado 2, y reanudar en una dosis de 15 mg Episodio con 15 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 4 o elevación de la lipasa de grado 4 ($>5,0 \times \text{LSNC}$ y con síntomas)	Suspender
Dosis inicial de ponatinib 30 mg una vez al día	Pancreatitis de grado 2 y/o elevación de la lipasa de grado 2 ($>1,5-2,0 \times \text{LSNC}$ o $>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$ y sin síntomas)	Continuar en la misma dosis
	Elevación de la lipasa de grado 3 ($>5,0 \times \text{LSNC}^*$) sin síntomas	Episodio con 30 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 20 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 20 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 10 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 10 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 3 o elevación de la lipasa de	Episodio con 30 mg:

	grado 3 con síntomas ($>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$)	• Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser $<$ grado 2, y reanudar en una dosis de 20 mg Episodio con 20 mg: • Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser $<$ grado 2, y reanudar en una dosis de 10 mg Episodio con 10 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 4 o elevación de la lipasa de grado 4 ($>5,0 \times \text{LSNC}$ y con síntomas)	Suspender
Dosis inicial de ponatinib 15 mg una vez al día	Pancreatitis de grado 2 y/o elevación de la lipasa de grado 2 ($>1,5-2,0 \times \text{LSNC}$ o $>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$ y sin síntomas)	Continuar en la misma dosis
	Elevación de la lipasa de grado 3 ($>5,0 \times \text{LSNC}^*$) sin síntomas	Episodio con 15 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 10 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 10 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 5 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<1,5 \times \text{LSNC}$) Episodio con 5 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 3 o elevación de la lipasa de grado 3 con síntomas ($>2,0-5,0 \times \text{LSNC}$)	Episodio con 15 mg: • Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser $<$ grado 2, y reanudar en una dosis de 10 mg Episodio con 10 mg: • Interrumpir hasta que se resuelvan completamente los síntomas y la elevación de la lipasa vuelva a ser $<$ grado 2, y reanudar en una dosis de 5 mg Episodio con 5 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
	Pancreatitis de grado 4 o elevación de la lipasa de grado 4 ($>5,0 \times \text{LSNC}$ y con síntomas)	Se debe suspender Iclusig
*LSNC = límite superior de la normalidad del centro		

Toxicidad hepática

Es posible que haya que interrumpir o suspender la dosis, como se describe en la Tabla 5 para los pacientes pediátricos.

Tabla 5 Modificaciones de dosis recomendadas en caso de toxicidad hepática en pacientes pediátricos

Dosis inicial de ponatinib 45 mg una vez al día	Elevación de transaminasa hepática $>3 \times \text{LSN}^*$ Grado 2 persistente (más de 7 días) Grado 3 o superior	Episodio con 45 mg: • Interrumpir Iclusig y controlar la función hepática • Reanudar en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<3 \times \text{LSN}$), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento Episodio con 30 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1, o tras la recuperación del estado previo al tratamiento Episodio con 15 mg: • Suspender
	Elevación de AST o ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ junto con elevación de bilirrubina $>2 \times \text{LSN}$ y fosfatasa alcalina $<2 \times \text{LSN}$	Suspender
Dosis inicial de ponatinib 30 mg una vez al día	Elevación de transaminasa hepática $>3 \times \text{LSN}^*$ Grado 2 persistente (más de 7 días) Grado 3 o superior	Episodio con 30 mg: • Interrumpir Iclusig y controlar la función hepática • Reanudar en una dosis de 20 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<3 \times \text{LSN}$), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento Episodio con 20 mg: • Interrumpir y reanudar en una dosis de 10 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1, o tras la recuperación del estado previo al tratamiento Episodio con 10 mg: • Suspender
	Elevación de AST o ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ junto con elevación de bilirrubina $>2 \times \text{LSN}$ y fosfatasa alcalina $<2 \times \text{LSN}$	Suspender

Dosis inicial de ponatinib 15 mg una vez al día	Elevación de transaminasa hepática $>3 \times \text{LSN}^*$ Grado 2 persistente (más de 7 días) Grado 3 o superior	Episodio con 15 mg: • Interrumpir Iclusig y controlar la función hepática • Reanudar en una dosis de 10 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<3 \times \text{LSN}$), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento Episodio con 10 mg: • Reanudar en una dosis de 5 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 ($<3 \times \text{LSN}$), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento Episodio con 5 mg: • Suspender
	Elevación de AST o ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ junto con elevación de bilirrubina $>2 \times \text{LSN}$ y fosfatasa alcalina $<2 \times \text{LSN}$	Suspender

*LSN = Límite Superior de la Normalidad para el laboratorio

Pacientes de edad avanzada

De los 732 pacientes de los estudios clínicos PACE y OPTIC de Iclusig, 191 (26%) tenían una edad ≥ 65 años. En comparación con los pacientes < 65 años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. Iclusig no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario que los pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado ≥ 50 ml/min puedan recibir Iclusig sin problemas ni ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Iclusig en monoterapia en niños menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Iclusig en combinación con quimioterapia en niños (ver sección 5.1).

Forma de administración

Iclusig está indicado para uso oral. Se puede tomar con o sin alimentos.

Iclusig está disponible en forma de comprimidos recubiertos con película y cápsulas duras.

Para las dosis que no se puedan alcanzar con el comprimido recubierto con película, o para los pacientes pediátricos que no puedan tragar los comprimidos, se dispone de la cápsula dura de 5 mg. Las cápsulas duras se pueden tragar enteras, pero para los pacientes que no puedan tragárselas, se pueden abrir y dispersar su contenido en alimentos blandos (puré de manzana o yogur) y tomar inmediatamente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión

Iclusig puede causar trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de terminología común de acontecimientos adversos del *National Cancer Institute* de grado 3 o 4). La mayor parte de los pacientes con recuento reducido de plaquetas de grado 3 o 4, anemia o neutropenia la desarrollaron dentro de los 3 primeros meses de tratamiento. La frecuencia de estos acontecimientos es mayor en pacientes con LMC en fase acelerada (LMC FA), LMC en fase blástica (LMC FB) o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (LMC FC). Se debe obtener un hemograma completo cada dos semanas durante los tres primeros meses y luego una vez al mes o cuando esté clínicamente indicado. La mielosupresión fue en general reversible y se trató habitualmente interrumpiendo de forma temporal Iclusig o reduciendo la dosis (ver sección 4.2).

Oclusión arterial

Se han descrito oclusiones arteriales, incluidos infarto de miocardio mortal, ictus, oclusiones arteriales retinianas asociadas en algunos casos a trastornos visuales permanentes o pérdida de la visión, estenosis de las grandes arterias cerebrales, vasculopatía periférica grave, estenosis de la arteria renal (asociada a empeoramiento, hipertensión lábil o resistente a tratamiento) y la necesidad de procedimientos de revascularización urgente en pacientes tratados con Iclusig. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia.

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis (ver secciones 4.8 y 5.1).

En el desarrollo clínico (ver sección 4.8), se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales, incluidas reacciones graves. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento.

No se debe utilizar Iclusig en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización previa o ictus, salvo que el posible beneficio del tratamiento sea mayor que el riesgo potencial (ver secciones 4.2 y 4.8). En estos pacientes se debe considerar también opciones de tratamiento alternativas antes de comenzar el tratamiento con ponatinib.

Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluidos los antecedentes y la exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las patologías que contribuyen al riesgo cardiovascular. La seguridad del tratamiento con ponatinib no se ha estudiado en pacientes con fibrilación auricular.

Se vigilará la aparición de signos de oclusión arterial y, en caso de detectarse pérdida de visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico (fundoscopia incluida). En caso de detectarse oclusión arterial, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con Iclusig. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig se debe basar en una valoración del beneficio-riesgo (ver secciones 4.2 y 4.8).

Tromboembolismo venoso

En el desarrollo clínico (ver sección 4.8) se produjeron reacciones adversas de tromboembolismo venoso, incluidas reacciones graves.

Se debe controlar la aparición de signos de tromboembolismo. Se debe interrumpir de forma inmediata el tratamiento con Iclusig en caso de tromboembolismo. Se debe considerar el beneficio-riesgo para guiar la decisión de reiniciar el tratamiento con Iclusig (ver las secciones 4.2 y 4.8).

En pacientes tratados con Iclusig se ha producido oclusiones de las venas retinianas asociadas en algunos casos con alteración visual permanente o pérdida de la visión. Si se produce una disminución de la visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftalmológico (que incluya fundoscopia).

Hipertensión

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales, incluida la estenosis de la arteria renal. Durante el tratamiento con Iclusig, se debe vigilar y controlar en cada visita clínica la presión arterial y se tratará la hipertensión hasta que se recupere la normalidad. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente (ver sección 4.2).

En caso de empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente a tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal.

Pacientes tratados con Iclusig presentaron hipertensión (crisis hipertensiva incluida) debida al tratamiento. Puede que los pacientes necesiten una intervención médica urgente de la hipertensión asociada a la confusión, la cefalea, el dolor torácico o la dificultad para respirar.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Pacientes tratados con Iclusig presentaron insuficiencia cardíaca mortal y grave o disfunción ventricular izquierda, incluidos acontecimientos relacionados con episodios oclusivos vasculares previos. Se debe controlar la aparición de signos o síntomas en los pacientes que manifiesten insuficiencia cardíaca y tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con Iclusig. Se debe considerar la suspensión de ponatinib en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca grave (ver secciones 4.2 y 4.8).

Pancreatitis y lipasa sérica

Iclusig puede producir pancreatitis. La frecuencia de la pancreatitis es mayor en los dos primeros meses de uso. Hay que determinar la lipasa sérica cada 2 semanas durante los dos primeros meses y luego de manera periódica. Es posible que haya que interrumpir o reducir la dosis. Si las elevaciones de la lipasa se acompañan de síntomas abdominales, habría que interrumpir Iclusig y averiguar la presencia de signos de pancreatitis en los pacientes (ver sección 4.2). Se recomienda precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis o alcoholismo. Los pacientes con hipertrigliceridemia intensa o muy intensa deben recibir tratamiento adecuado para reducir el riesgo de pancreatitis.

Hepatotoxicidad

Iclusig puede aumentar la ALT, la AST, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. La mayor parte de los pacientes que experimentaron acontecimientos de hepatotoxicidad tuvieron su primer acontecimiento durante el primer año de tratamiento. Se han observado fallos hepáticos (incluido desenlace mortal). Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y se monitorizará de manera periódica según esté clínicamente indicado. La función hepática se debe controlar con detenimiento si ponatinib se administra en combinación con agentes quimioterápicos, que también están asociados con la disfunción hepática (ver sección 4.8).

Hemorragias

Pacientes tratados con Iclusig sufrieron hemorragias graves, incluidas muertes. La incidencia de los acontecimientos hemorrágicos graves fue mayor en los pacientes con LMC FA, LMC FB y LLA Ph+.

La hemorragia gastrointestinal y el hematoma subdural fueron los acontecimientos hemorrágicos de grado 3/4 notificados con mayor frecuencia. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos, aunque no todos, se produjeron en pacientes con trombocitopenia de grado 3-4. Se debe interrumpir la administración de Iclusig cuando se producen hemorragias graves o intensas y evaluar a los pacientes.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Iclusig. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Iclusig se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.8).

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos poscomercialización de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con Iclusig.

El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentar señales y síntomas como convulsiones, dolor de cabeza, disminución en el estado de alerta, trastornos mentales, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas.

Si se diagnostica, se debe interrumpir el tratamiento de Iclusig y reanudarlo solo una vez que el episodio se haya resuelto y en caso de que la mejora ofrecida por el tratamiento continuado compense el riesgo de sufrir un SEPR.

Población pediátrica:

Se ha observado retraso en el crecimiento en pacientes pediátricos tratados con inhibidores de la tirosina quinasa (ITC) dirigidos contra la BCR-ABL. Dado el mecanismo viable y la posible asociación de los ITC con el retraso en el crecimiento, se recomienda un seguimiento minucioso del crecimiento en los pacientes pediátricos tratados con ponatinib.

Interacciones con fármacos

Se requiere precaución al usar simultáneamente Iclusig con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A y con inductores moderados o potentes de la CYP3A (ver sección 4.5).

Se recomienda una estrecha vigilancia clínica al administrar ponatinib con sustratos de la P-gp o la BCRP (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución al usar simultáneamente ponatinib y anticoagulantes en pacientes que puedan presentar el riesgo de sufrir acontecimientos hemorrágicos (ver «Mielosupresión» y «Hemorragias»). No se han realizado estudios formales de la combinación de ponatinib con anticoagulantes.

En pacientes con LLA Ph+, la administración concomitante de ponatinib y quimioterapia (ver sección 5.1) puede aumentar la incidencia de los acontecimientos adversos, como hepatotoxicidad, mielosupresión u otros (ver sección 4.8). El uso de ponatinib en combinación con quimioterapia requiere especial precaución.

Prolongación del intervalo QT

La capacidad de Iclusig de prolongar el intervalo QT se evaluó en 39 pacientes con leucemia; no se observó una prolongación clínicamente significativa de dicho intervalo (ver sección 5.1). Sin embargo, no se ha realizado un estudio minucioso del intervalo QT, por lo que no se puede descartar un efecto clínicamente importante en el QT.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática podrán recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal (ver sección 4.2).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, déficit total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido o cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas de ponatinib

Inhibidores de la CYP3A

Ponatinib se metaboliza por la acción de la CYP3A4.

La administración concomitante de una sola dosis oral de 15 mg de Iclusig y ketoconazol (400 mg al día), un potente inhibidor de la CYP3A, aumentó de forma moderada la exposición sistémica a ponatinib; los valores de AUC_{0-∞} y C_{max} de ponatinib fueron un 78% y 47% mayores, respectivamente, que los observados cuando ponatinib se administró en monoterapia.

Se requiere precaución, así como considerar la reducción de la dosis inicial de Iclusig a 30 mg en adultos, cuando se use simultáneamente con inhibidores potentes de la CYP3A, como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol y zumo de pomelo.

En pacientes pediátricos, se debe considerar la reducción de la dosis inicial como se describe en la sección 4.2.

Sustancias que pueden disminuir las concentraciones séricas de ponatinib

Inductores de la enzima CYP3A

La administración simultánea de una dosis única de 45 mg de Iclusig en presencia de rifampicina (600 mg diarios), un inductor potente de la CYP3A, a 19 voluntarios sanos, ocasionó una reducción del AUC_{0-∞} y de la C_{max} de ponatinib del 62% y el 42%, respectivamente, en comparación con la administración de ponatinib solo.

Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e hipérico, con ponatinib. En su lugar, se deben buscar alternativas al inductor de la CYP3A4, salvo que el beneficio sea mayor que el posible riesgo de la exposición insuficiente a ponatinib.

Sustancias cuyas concentraciones séricas pueden resultar alteradas por ponatinib

Sustratos de transportadores

In vitro, ponatinib es un inhibidor de la P-gp y BCRP. Por tanto, ponatinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de la P-gp (p. ej., digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina) o BCRP (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina) administrados conjuntamente y

puede potenciar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica al administrar ponatinib con estos medicamentos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil tratadas con Iclusig no se deben quedar embarazadas y los hombres tratados con Iclusig no deben engendrar hijos durante el tratamiento. Se debe usar un método de anticoncepción eficaz durante el tratamiento. Se desconoce si ponatinib afecta a la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional.

Embarazo

Basándose en datos limitados en seres humanos (menos de 50 acontecimientos conocidos relacionados con el embarazo), se han notificado casos de megacolon congénito (enfermedad de Hirschsprung) en niños nacidos de mujeres expuestas al ponatinib durante el primer trimestre. Los estudios realizados con animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Iclusig no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con ponatinib.

Lactancia

Se desconoce si Iclusig se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles no pueden excluir una posible excreción en la leche materna. La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con Iclusig.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos de ponatinib en la fertilidad. El tratamiento con ponatinib en ratas ha mostrado efectos sobre la fertilidad de las hembras y ningún efecto sobre la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Iclusig sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han relacionado con Iclusig reacciones adversas como letargo, mareo y visión borrosa. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Pacientes con LMC o LLA Ph+ con tratamiento previo o que presentan mutación de T315I (estudio PACE)

En el ensayo fase 2 PACE (ver sección 5.1), las reacciones adversas graves más frecuentes (frecuencias asociadas al tratamiento) consistieron en neumonía (7,3%), pancreatitis (5,8%), dolor abdominal (4,7%), fibrilación auricular (4,5%), fiebre (4,5%), infarto de miocardio (4%), enfermedad oclusiva arterial periférica (3,8%), anemia (3,8%), angina de pecho (3,3%), disminución del recuento de plaquetas (3,1%), neutropenia febril (2,9%), hipertensión (2,9%), enfermedad de las arterias coronarias (2,7%), insuficiencia cardíaca congestiva (2,4%), accidente cerebrovascular (2,4%), sepsis (2,4%), celulitis (2,2%), lesión renal aguda (2%), infección urinaria (2%) y aumento de la lipasa (2%).

Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) en el 10%, 7% y 9% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. Las reacciones oclusivas venosas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 5% de los pacientes.

Las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 11% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 25% de los pacientes tratados con Iclusig del estudio fase 2 PACE con un seguimiento mínimo de 64 meses, siendo graves esas reacciones en el 20% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento.

Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6% de los pacientes. La incidencia de episodios tromboembólicos es más alta en pacientes con LLA Ph+ o LMC FB, que en pacientes con LMC FA o LMC FC. Ninguno de los episodios oclusivos tuvo un desenlace fatal.

Tras un seguimiento mínimo de 64 meses, las tasas de reacciones adversas que motivaron el abandono fueron del 20% en la LMC FC, 11% en la LMC FA 15% en la LMC FB y 9% en LLA Ph+.

LMC-FC con tratamiento previo (estudio OPTIC)

En el ensayo fase 2 OPTIC (ver sección 5.1) se produjeron en conjunto reacciones adversas oclusivas arteriales en el 13,8% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), incluidas 2 reacciones que fueron mortales y se produjeron reacciones adversas graves en el 8,5% de los pacientes (cohorte de 45 mg). Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 5,3%, 4,3% y 4,3% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), respectivamente. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (oclusión venosa retiniana de grado 1) en uno de los 94 pacientes de la cohorte de 45 mg.

Pacientes con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico (estudio PhALLCON)

Se notificaron acontecimientos de mielosupresión en el 83% de los pacientes tratados con ponatinib en el estudio PhALLCON. Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia fueron trombocitopenia (47%), neutropenia (44%) y anemia (44%). Se produjeron acontecimientos de hepatotoxicidad en el 64% de los pacientes. En general, se observó una mayor incidencia de mielosupresión asociada a la quimioterapia (neutropenia febril, pirexia, neumonía y sepsis), así como de neuropatía sensitiva periférica y estomatitis, en comparación con el uso de ponatinib en monoterapia.

Tablas de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas de Iclusig en monoterapia se indican en la Tabla 6 y se basan en 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ expuestos a ponatinib en el ensayo fase 2 PACE, así como en 94 pacientes con LMC expuestos a ponatinib (dosis inicial de 45 mg) en el ensayo fase 2 OPTIC con una mediana de duración del seguimiento de 77,93 meses.

Las frecuencias de las reacciones adversas de Iclusig en combinación con quimioterapia se indican en la Tabla 7 y se basan en 163 pacientes con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico expuestos a ponatinib en combinación con quimioterapia de baja intensidad, seguido de tratamiento continuado con Iclusig en monoterapia, en el ensayo fase 3 PhALLCON.

Ver la sección 5.1 para más información sobre las principales características de los participantes de los ensayos. Las reacciones adversas se indican según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los pacientes con LMC y LLA Ph+ o que presentan mutación de T315I (frecuencia expresada en incidencia de reacciones notificadas durante el tratamiento)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	Neumonía Sepsis Foliculitis Celulitis Herpes zóster
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia Disminución del recuento de plaquetas Disminución del recuento de neutrófilos
	Frecuentes	Pancitopenia Neutropenia febril Disminución del número de glóbulos blancos Disminución del recuento de leucocitos Eosinofilia Recuento de neutrófilos elevado Mielosupresión
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito Hipertrigliceridemia Hipercolesterolemia
	Frecuentes	Deshidratación Retención de líquidos Hipocalcemia Hiperglucemia Hiperuricemia Hipofosfatemia Hipopotasemia Disminución del peso Hiponatremia Dislipidemia Alteración de la tolerancia a la glucosa Lipoproteína de baja densidad elevada Aumento de peso Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea Mareo
	Frecuentes	Accidente cerebrovascular Infarto cerebral Neuropatía periférica Letargo Migraña Hiperestesia Hipoestesia Parestesia Accidente isquémico transitorio Trastorno del nervio facial Estenosis de la arteria carótida

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
	Poco frecuentes	Estenosis de las arterias cerebrales Hemorragia cerebral Hemorragia intracraneal Síndrome de encefalopatía posterior reversible *
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa Sequedad ocular Edema periorbital Edema palpebral Conjuntivitis Alteración visual Blefaritis Dolor ocular Hiperemia ocular Oclusión venosa retiniana
	Poco frecuentes	Trombosis de las venas retinianas Oclusión de las arterias retinianas
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca Infarto de miocardio Insuficiencia cardíaca congestiva Arteriopatía coronaria Angina de pecho Derrame pericárdico Fibrilación auricular Disminución de la fracción de eyección Síndrome coronario agudo Flutter auricular Bradicardia Palpitaciones Taquicardia Disfunción ventricular izquierda Hipertrofia ventricular izquierda Bradicardia sinusal Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral elevada Angina inestable Isquemia de miocardio Extrasístoles supraventriculares Extrasístoles ventriculares Intervalo QT de electrocardiografía prolongado Insuficiencia cardíaca crónica Péptido natriurético cerebral elevado
	Poco frecuentes	Molestias cardíacas Miocardiopatía isquémica Arterioespalmo coronario
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
	Frecuentes	Enfermedad oclusiva arterial periférica Isquemia periférica Estenosis arterial periférica Claudicación intermitente Trombosis venosa profunda Rubefacción Sofocos Crisis hipertensiva

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
	Poco frecuentes	Mala circulación periférica Infarto esplénico Embolia venosa Trombosis venosa Estenosis de la arteria renal
	No conocida	Aneurismas Disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea Tos
	Frecuentes	Embolia pulmonar Derrame pleural Epistaxis Disfonía Hipertensión pulmonar Dolor orofaríngeo Tos productiva
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal Diarrea Vómitos Estreñimiento Náuseas Aumento de la lipasa
	Frecuentes	Pancreatitis Aumento de la amilasa en sangre Enfermedad por reflujo gastroesofágico Estomatitis Dispepsia Distensión abdominal Molestias abdominales Sequedad de boca Hemorragia gástrica Gastritis Dolor orofaríngeo Úlcera gástrica Hemorragia gingival
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Transaminasa elevada Hepatotoxicidad
	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la gamma-glutamilttransferasa Hipertransaminasemia
	Poco frecuentes	Fallo hepático Ictericia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema Sequedad de la piel Prurito
	Frecuentes	Exantema pruriginoso Exantema exfoliativo Eritema Alopecia Exfoliación de la piel Sudores nocturnos Hiperhidrosis Petequias Equimosis Dolor cutáneo Dermatitis exfoliativa Hiperqueratosis Hiperpigmentación de la piel Acné Dermatitis acneiforme Eczema Queratosis pilar Erupción macular Erupción maculopapular Contusión Pitiriasis rubra pilaris Erupción eritematosa Erupción pustular Paniculitis (incluido el eritema nudoso) Dermatitis Erupción papular Eritema multiforme Dermatitis alérgica Papiloma de la piel Dermatitis psoriasiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor óseo Artralgias Mialgias Dolor en una extremidad Dolor de espalda Espasmos musculares
	Frecuentes	Dolor osteomuscular Dolor de cuello Dolor torácico osteomuscular Dolor torácico Debilidad muscular Rigidez musculoesquelética Dolor espinal Tendinitis
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil Amenorrea

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Cansancio Astenia Edema periférico Fiebre Dolor
	Frecuentes	Escalofríos Enfermedad pseudogripal Dolor torácico no cardíaco Nódulo palpable Edema facial
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Proteína C reactiva elevada Hipoalbuminemia

* Notificaciones espontáneas tomadas de la experiencia poscomercialización

^a El hipotiroidismo incluye tanto el hipotiroidismo como el hipotiroidismo primario

Tabla 7 Reacciones adversas observadas en pacientes con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico en el estudio PhALLCON (frecuencia expresada en incidencia de reacciones notificadas durante el tratamiento)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Ponatinib en combinación con quimioterapia de frecuencia reducida Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Neumonía Conjuntivitis Sepsis Shock séptico Infección neutropénica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia Anemia Neutropenia Neutropenia febril Leucopenia Leucocitosis
	Frecuentes	Mielosupresión Linfopenia Citopenia Agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia Hiper glucemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperuricemia
	Frecuentes	Disminución del apetito Hipertrigliceridemia Hiponatremia Hipoalbuminemia Hipercolesterolemia Dislipidemia Retención de líquidos
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea Neuropatía periférica Parestesia Neuropatía sensitiva periférica

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Ponatinib en combinación con quimioterapia de frecuencia reducida Reacciones adversas
		Mareo
	Frecuentes	Hipoestesia
Trastornos oculares	Frecuentes	Hemorragia conjuntival
	Poco frecuentes	Oclusión venosa retiniana
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia Palpitaciones Derrame pericárdico Fibrilación auricular Bradicardia sinusal Angina de pecho
	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
	Frecuentes	Trombosis venosa profunda Trombosis de vena superficial Embolia
	Poco frecuentes	Enfermedad oclusiva arterial periférica Frialdad periférica Trombosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea Dolor orofaríngeo Derrame pleural Disfonía Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Estreñimiento Náuseas Vómitos Estomatitis Diarrea Dolor abdominal Dolor en la zona superior del abdomen
	Frecuentes	Dispepsia Distensión abdominal Molestias abdominales Pancreatitis Gastritis Pancreatitis aguda
	Poco frecuentes	Hemorragia bucal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad Hiperbilirrubinemia Hipertransaminasemia Hepatitis tóxica
	Poco frecuentes	Lesión hepática inducida por fármacos Enfermedad hepatobiliar Daño hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema Sequedad de la piel
	Frecuentes	Prurito

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Ponatinib en combinación con quimioterapia de frecuencia reducida Reacciones adversas
		Alopecia Erupección maculopapular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor de espalda Dolor en una extremidad Artralgias Mialgias
	Frecuentes	Dolor óseo Dolor de cuello Espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre Cansancio Astenia Edema periférico
	Frecuentes	Dolor torácico Dolor
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la lipasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la gamma glutamiltransferasa Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre Aumento de la amilasa
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la creatinina en sangre Disminución del fibrinógeno en sangre Proteína C reactiva elevada Recuento de neutrófilos elevado Disminución de proteína total Aumento del recuento plaquetario Aumento del péptido natriurético cerebral Aumento de la troponina I
	Poco frecuentes	Disminución de la fracción de eyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Poco frecuentes	Hematoma subdural

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Oclusión vascular (ver secciones 4.2 y 4.4)

Se ha producido oclusión vascular grave en pacientes tratados con Iclusig, incluidos episodios cardiovasculares, episodios cerebrovasculares y vasculares periféricos y episodios trombóticos venosos. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia.

En el ensayo fase 2 PACE (ver sección 5.1), con un seguimiento mínimo de 64 meses, las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 11% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 25% de los pacientes tratados con Iclusig del estudio fase 2 PACE, siendo graves esas reacciones en el 20% de los

pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento. La mediana de tiempo hasta la aparición de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos fue de 351, 611 y 605 días, respectivamente, en el ensayo PACE. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6% de los pacientes.

En el ensayo fase 2 OPTIC (ver sección 5.1), con una mediana de seguimiento de 77,9 meses, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 5,3%, 4,3% y 4,3% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 13,8% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), siendo graves esas reacciones en el 8,5% de los pacientes (cohorte de 45 mg). La mediana de tiempo hasta la aparición de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y de vasculares periféricos fue de 473, 356 y 108 días, respectivamente, en el ensayo OPTIC. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas en uno de los 94 pacientes del ensayo OPTIC (cohorte de 45 mg).

En el ensayo fase 3 PhALLCON (ver sección 5.1), con una mediana de seguimiento de 20,43 meses, las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) se produjeron en el 1,2%, 0,6% y 0,6% de los pacientes tratados con ponatinib en combinación con quimioterapia, respectivamente. Se produjeron acontecimientos tromboembólicos venosos en el 12% de los pacientes que recibieron ponatinib en combinación con quimioterapia en el estudio PhALLCON.

Mielosupresión

En el estudio PACE, la mielosupresión fue un acontecimiento notificado con frecuencia en todas las poblaciones de pacientes.

La frecuencia de trombocitopenia, neutropenia y anemia de grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph⁺ que en los pacientes con LMC FC (ver la Tabla 8). Se notificó mielosupresión en pacientes con valores analíticos basales normales y en pacientes con alteraciones analíticas preexistentes.

La suspensión del tratamiento por mielosupresión fue infrecuente (trombocitopenia 4%, neutropenia y anemia < 1% cada una).

Se notificaron acontecimientos de mielosupresión en el 83% de los pacientes tratados con ponatinib en el estudio PhALLCON, en el 63% de los pacientes tratados con ponatinib en el estudio OPTIC (cohorte de 45 mg) y en el 60% de los pacientes tratados con ponatinib en el estudio PACE.

Hepatotoxicidad

Se produjeron acontecimientos de hepatotoxicidad en el 64% de los pacientes que recibieron ponatinib en combinación con quimioterapia en el estudio PhALLCON, en el 28% de los pacientes tratados con ponatinib en el estudio OPTIC (cohorte de 45 mg) y en el 30% de los pacientes tratados con ponatinib en el estudio PACE (ver sección 4.4).

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal (ver sección 4.4).

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson) con algunos inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Se debe indicar a los pacientes que informen de forma inmediata sobre la aparición de reacciones cutáneas sospechosas, especialmente si están asociadas con la aparición de ampollas, descamación o si afectan a las mucosas, o de síntomas sistémicos.

Tabla 8 Incidencia de alteraciones analíticas clínicamente importantes de grado 3/4* en $\geq 2\%$ de los pacientes de cualquier grupo de enfermedad del estudio en Fase 2 (N = 449): seguimiento mínimo de 64 meses para todos los pacientes en el ensayo

Prueba analítica	Todos los pacientes (N = 449) (%)	LMC FC (N = 270) (%)	LMC FA (N = 85) (%)	LMC FB/LLA Ph+ (N = 94) (%)
Hematología				
Trombocitopenia (disminución del recuento de plaquetas)	40	35	49	46
Neutropenia (disminución del RAN)	34	23	52	52
Leucopenia (disminución del recuento de leucocitos)	25	12	37	53
Anemia (disminución de la Hgb)	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28
Bioquímica				
Elevación de la lipasa	14	14	13	14
Disminución del fósforo	10	10	13	9
Aumento de la glucosa	7	8	13	1
Elevación de la ALT	6	4	8	7
Disminución del sodio	5	6	6	2
Elevación de la AST	4	3	5	3
Aumento de la amilasa	4	4	4	3
Disminución del potasio	2	< 1	6	2
Aumento del potasio	2	2	1	3
Elevación de la fosfatasa alcalina	2	2	4	2
Bilirrubina	1	< 1	2	1
Disminución del calcio	1	< 1	2	1
ALT = alanina aminotransferasa, RAN = recuento absoluto de neutrófilos, AST = aspartato aminotransferasa, Hgb = hemoglobina. *Se notificaron utilizando los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 4.0.				

Población pediátrica

La seguridad de ponatinib en monoterapia en pacientes pediátricos se ha evaluado en un estudio fase 1/2 abierto y de un solo grupo en el que participaron 61 pacientes pediátricos (de ≥ 1 a < 18 años) con leucemias, linfomas o tumores sólidos recurrentes o refractarios (ver sección 5.1). El perfil de seguridad de ponatinib en monoterapia observado en pacientes pediátricos ha sido, en general, coherente con el observado en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado en ensayos clínicos casos aislados de sobredosis involuntaria con Iclusig. Dosis únicas de 165 mg y una dosis estimada de 540 mg en dos pacientes no produjeron reacciones adversas clínicamente importantes. Dosis múltiples de 90 mg/día durante 12 días en un paciente causaron neumonía, respuesta inflamatoria sistémica, fibrilación auricular y derrame pericárdico moderado y asintomático. El tratamiento se interrumpió, los acontecimientos se resolvieron e Iclusig se reinició en una dosis de 45 mg una vez al día. En caso de sobredosis de Iclusig, se debe observar al paciente y administrar el tratamiento de soporte adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EA05

Mecanismo de acción

Ponatinib es un potente paninhibidor de BCR-ABL con elementos estructurales, como un triple enlace de carbono-carbono, que proporcionan una unión de gran afinidad a la BCR-ABL natural y a las formas mutantes de la quinasa ABL.

Efectos farmacodinámicos

Ponatinib inhibe la actividad de tirosina quinasa de ABL y ABL mutante T315I con valores de CI_{50} de 0,4 y 2,0 nM, respectivamente. En análisis celulares, ponatinib fue capaz de superar la resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib mediada por mutaciones del dominio de quinasa de BCR-ABL. En estudios de mutagenia preclínicos se determinó que 40 nM era la concentración de ponatinib suficiente para inhibir en > 50% la viabilidad de las células que expresaban todos los mutantes de BCR-ABL examinados (incluido T315I) y suprimir la aparición de clones mutantes. En un análisis de mutagenia acelerado celular no se detectaron mutaciones en BCR-ABL que pudiesen conferir resistencia a 40 nM de ponatinib. Ponatinib redujo el tumor y prolongó la supervivencia en ratones con tumores que expresaban BCR-ABL natural o mutante T315I. En dosis de 30 mg o superiores, las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estacionario de ponatinib excedieron habitualmente de 21 ng/ml (40 nM). En dosis de 15 mg o superiores, 32 de 34 pacientes (94%) experimentaron una reducción $\geq 50\%$ de la fosforilación de CRK-like (CRKL), un biomarcador de la inhibición de BCR-ABL, en células mononucleares de sangre periférica. Ponatinib inhibe la actividad de otras quinasas clínicamente importantes con valores de CI_{50} inferiores a 20 nM y ha tenido actividad celular contra RET, FLT3 y KIT y miembros de las familias de quinasas FGFR, PDGFR y VEGFR.

Electrofisiología cardíaca

Se investigó una posible prolongación del QT con Iclusig en 39 pacientes con leucemia que recibieron 30 mg, 45 mg o 60 mg de este medicamento una vez al día. Se obtuvieron ECG seriados por triplicado en el momento basal y en estado estacionario para determinar el efecto de ponatinib en los intervalos QT. No se detectaron variaciones clínicamente importantes del intervalo QTc medio (es decir, > 20 ms) con respecto al momento basal en el estudio. Además, los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos no indicaron una relación exposición-efecto, con una variación media estimada del QTcF de -6,4 ms (intervalo de confianza superior -0,9 ms) en la C_{max} en el grupo de 60 mg.

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes con LMC y LLA Ph+ previamente tratados con otros inhibidores de la tirosina quinasa o que presentan la mutación T315I.

Ensayo PACE

Se han evaluado la seguridad y la eficacia de Iclusig en pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa (ITC) en un ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo. Todos los pacientes recibieron 45 mg de Iclusig una vez al día, con la posibilidad de reducciones e interrupciones de la dosis, seguidas de reanudación e incremento de la dosis. Se asignó a los pacientes a una de seis cohortes en función de la fase de la enfermedad (LMC FC, LMC FA o LMC FB/LLA Ph+), la resistencia o intolerancia (R/I) a dasatinib o nilotinib y la presencia de la mutación T315I.

La resistencia en la LMC FC se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica completa (en 3 meses), una respuesta citogenética leve (en 6 meses) o una respuesta citogenética importante (en 12 meses) con dasatinib o nilotinib. También se consideró resistentes a los pacientes con LMC FC que presentaron desaparición de la respuesta o una mutación en el dominio de quinasa

en ausencia de una respuesta citogenética completa o progresión a la LMC FA o LMC FB en cualquier momento con dasatinib o nilotinib. La resistencia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica importante (LMC FA en 3 meses; LMC FB/LLA Ph+ en 1 mes), desaparición de la respuesta hematológica importante (en cualquier momento) o aparición de una mutación en el dominio de quinasa en ausencia de una respuesta hematológica importante con dasatinib o nilotinib.

La intolerancia se definió como la suspensión de dasatinib o nilotinib por toxicidades a pesar de un tratamiento óptimo en ausencia de una respuesta citogenética completa en los pacientes con LMC FC o una respuesta hematológica importante en los pacientes con LMC FA, LMC FB o LLA Ph+.

La variable primaria de la eficacia en la LMC FC fue la respuesta citogenética importante (RCI), que combinaba las respuestas citogenéticas completas y parciales (RCC y RCP) a los 12 meses. Las variables secundarias de la eficacia en la LMC FC fueron la respuesta hematológica completa (RHC) y la respuesta molecular importante (RMI).

La variable primaria de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fue la respuesta hematológica importante (RHI), definida como una respuesta hematológica completa (RHC) o la ausencia de signos de leucemia (ASL). Las variables secundarias de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fueron la RCI y la RMI.

En todos los pacientes, otras variables secundarias de la eficacia fueron los siguientes: RCI confirmada, tiempo hasta la respuesta, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Asimismo, se realizaron análisis post-hoc para evaluar la relación de los resultados a corto plazo de las respuestas citogénicas (RCI) y molecular (RMI) con los resultados a largo plazo de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, el mantenimiento de la respuesta (RCI y RMI) después de la reducción de dosis y la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global según el estado de los acontecimientos oclusivos arteriales.

Se incluyó en el ensayo a 449 pacientes, de los cuales 444 fueron aptos para análisis: 267 con LMC FC (cohorte R/I: n = 203, cohorte con T315I: n = 64), 83 con LMC FA (cohorte R/I: n = 65, cohorte con T315I: n = 18), 62 con LMC FB (cohorte R/I: n = 38, cohorte con T315I: n = 24) y 32 con LLA Ph+ (cohorte R/I: n = 10, cohorte con T315I: n = 22). Se consiguió previamente una RCI o una respuesta mejor (RCI, RMI o RMC) a dasatinib o nilotinib solo en el 26% de los pacientes con LMC FC y una RHI o una respuesta mejor (RHI, RCI, RMI o RMC) solo en el 21% y el 24% de los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+, respectivamente. Las características demográficas basales se describen en la Tabla 9.

Tabla 9 Datos demográficos y características de la enfermedad del ensayo PACE

Características de los pacientes en el momento de la inclusión	Población total de seguridad N = 449
Edad	
Mediana, años (intervalo)	59 (18 - 94)
Sexo, n (%)	
Varones	238 (53%)
Raza, n (%)	
Asiática	59 (13%)
Negra/afroamericana	25 (6%)
Blanca	352 (78%)
Otra	13 (3%)
Estado funcional del ECOG, n (%)	
ECOG = 0 o 1	414 (92%)
Antecedentes de la enfermedad	
Mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (intervalo)	6,09 (0,33 - 28,47)
Resistente al tratamiento previo con ITC ^{a*} , n (%)	374 (88%)

Características de los pacientes en el momento de la inclusión	Población total de seguridad N = 449
Tratamiento previo con ITC– número de pautas, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutación de BCR-ABL detectada en el momento de la inclusión, n (%) ^b	
Ninguna	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
Enfermedades concomitantes	
Hipertensión	159 (35%)
Diabetes	57 (13%)
Hipercolesterolemia	100 (22%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	67 (15%)
^{a*} de 427 pacientes que notificaron tratamiento previo con dasatinib o nilotinib ^b de los pacientes con una o más mutaciones en el dominio de quinasa BCR-ABL detectadas en el momento de la inclusión; se detectaron 37 mutaciones únicas.	

El 55% de los pacientes presentaba una o más mutaciones en el dominio de quinasa de BCR-ABL en el momento de la inclusión; las más frecuentes eran las siguientes: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) y F359V (4%). En el 67% de los pacientes con LMC FC de la cohorte R/I no se detectaron mutaciones al principio del estudio.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 10, la Tabla 11 y la Tabla 12.

Tabla 10 Eficacia de Iclusig en pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes

	Total (n = 267)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N = 203)	Cohorte con T315I (N = 64)
Respuesta citogenética			
Importante (RCI) ^a % (IC del 95%)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (RCC) % (IC del 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Respuesta molecular importante^b, % (IC del 95%)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
^a La variable primaria en las cohortes con LMC FC fue la RCI, que combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+). ^b Medida en sangre periférica. Definida como un cociente ≤ 0,1% de transcritos de BCR-ABL/ABL en la Escala internacional (IS) (es decir, ≤ 0,1% de BCR-ABL ^{IS} ; los pacientes deben tener el transcrito b2a2/b3a2 (p210)), en sangre periférica medido mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT-PCR). Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.			

Los pacientes con LMC FC que recibieron previamente menos ITC obtuvieron mayores respuestas citogenéticas, hematológicas y moleculares. De los pacientes con LMC FC tratados anteriormente con uno, dos, tres o cuatro ITC, el 75% (12/16), el 68% (66/97), el 44% (63/142) y el 58% (7/12) lograron una RCI con Iclusig, respectivamente. La mediana de intensidad de la dosis fue de 28 mg/día o el 63% de la dosis de 45 mg prevista.

De los pacientes con LMC FC mutación detectada en el momento de la inclusión, el 49% (66/136) consiguió una RCI.

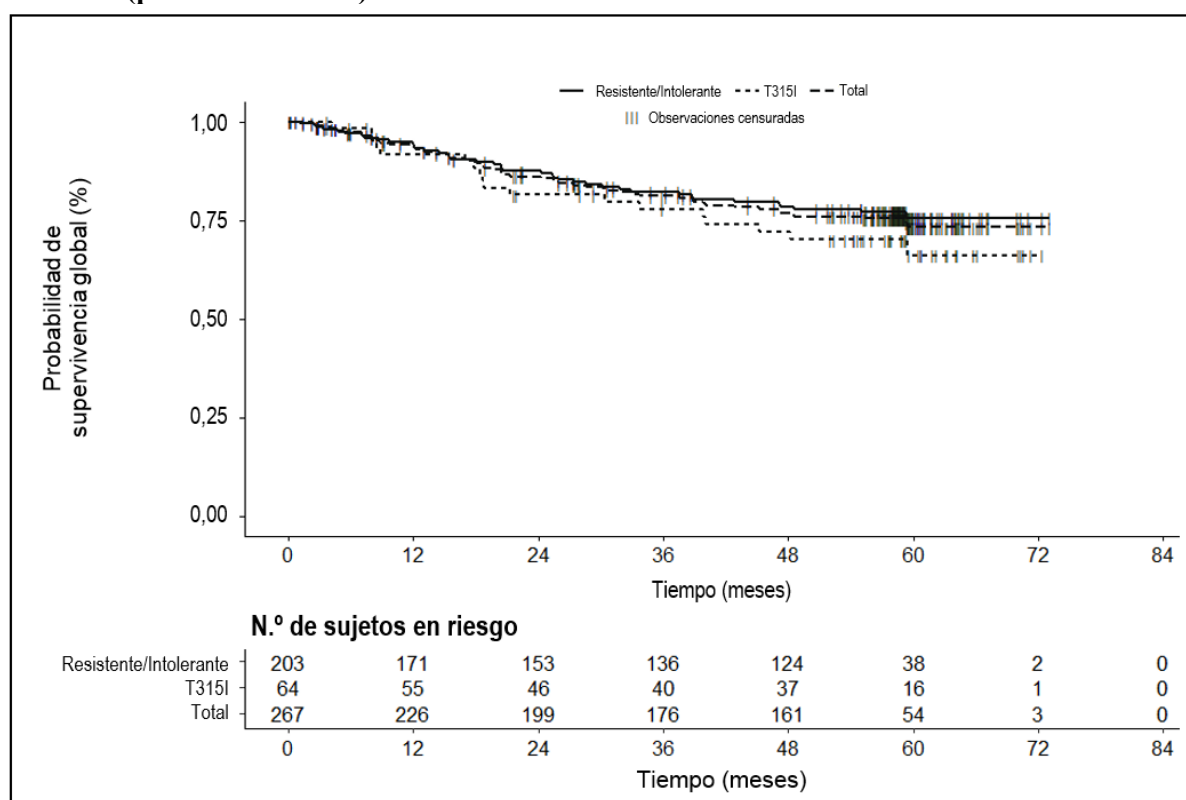
Por cada mutación de BCR-ABL detectada en más de un paciente con LMC FC en el momento de la inclusión, se logró una RCI después del tratamiento con Iclusig.

En los pacientes con LMC FC que lograron una RCI, la mediana del tiempo hasta la RCI fue de 2,8 meses (intervalo: 1,6-11,3 meses) y en los pacientes que lograron una RMI, la mediana del tiempo hasta la RMI fue de 5,5 meses (intervalo: 1,8-55,5 meses). En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, no se habían alcanzado todavía las medianas de las duraciones de la RCI y la RMI. Basándose en las estimaciones de Kaplan-Meier, se previó que el 82% (IC del 95%: [74%-88%]) de los pacientes con LMC FC (mediana de la duración del tratamiento: 32,2 meses) que consiguieron una RCI mantendrían esta respuesta a los 48 meses y el 61% (IC del 95%: [51%- 70%]) de los pacientes con LMC FC que lograron una RMI mantendrían esta respuesta a los 36 meses. La probabilidad de que todos los pacientes con LMC FC mantengan una RCI y RMI no cambia cuando el análisis se amplía a 5 años.

Con un seguimiento mínimo de 64 meses, el 3,4% (9/267) de los pacientes con LMC-FC experimentaron una transformación de su enfermedad a LMC-FA o LMC-FB.

Para el total de los pacientes con LMC FC (n = 267), así como pacientes A en la cohorte R/I de LMC FC (n = 203) y pacientes B en la cohorte con T315I (n = 64), no se ha alcanzado todavía la supervivencia global media. Para el grupo total de paciente con LMC FC, se ha estimado la probabilidad de supervivencia de 2, 3, 4 y 5 años en un 86%, 81,2%, 76,9% y 73,3% respectivamente, tal y como se muestra en la Figura 1.

Figura 1: Estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia global en la población con LMC FC (población tratada)



Los pacientes con LMC-FC que consiguieron una respuesta RCgM o RMM dentro del primer año de tratamiento tuvieron una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global estadísticamente significativa en relación con los pacientes que no alcanzaron el objetivo del tratamiento. Una RCgM en el punto de referencia de los 3 meses se correlacionó sólidamente y de

forma estadísticamente significativa con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global ($p < 0,0001$ y $p = 0,0006$, respectivamente). Se consiguió una significación estadística en la correlación de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con una RCgM en el punto de referencia de los 12 meses ($p = < 0,0001$ y $p = 0,0012$, respectivamente).

Tabla 11 Eficacia de Iclusig en pacientes con LMC en fase avanzada resistentes o intolerantes

	LMC en fase acelerada			LMC en fase blástica		
	Total (N = 83)	Resistentes o intolerantes		Total (N = 62)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N = 65)	Cohorte con T315I (N = 18)		Cohorte R/I (N = 38)	Cohorte con T315I (N = 24)
Tasa de respuestas hematológicas						
Importante ^a (RHI) % (IC del 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Completa ^b (RHC) % (IC del 95%)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Respuesta citogénica importante^c % (IC del 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a La variable primaria en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia. ^b RHI: leucocitos $\leq$ LSN del centro, RAN $\geq 1000/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100\ 000\ \text{mm}^3$, ausencia de blastocitos o promielocitos en sangre periférica, $\leq 5\%$ de blastocitos en médula ósea, $< 5\%$ de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, $< 5\%$ de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepatomegalia ni esplenomegalia). ^c La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+). Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.						

La mediana de intensidad de la dosis fue de 32 mg/día en pacientes con LMC FA.

Tabla 12 Eficacia de Iclusig en pacientes con LLA Ph+ resistentes o intolerantes

	Total (N = 32)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N = 10)	Cohorte con T315I (N = 22)
Tasa de respuestas hematológicas			
Importante ^a (RHI) % (IC del 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa ^b (RHC) % (IC del 95%)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Respuesta citogénica importante^c % (IC del 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a La variable primaria en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia. ^b RHI: leucocitos $\leq$ LSN del centro, RAN $\geq$ 1000/mm ³ , plaquetas $\geq$ 100 000 mm ³ , ausencia de blastocitos o promielocitos en sangre periférica, $\leq$ 5% de blastocitos en médula ósea, $<$ 5% de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, $<$ 5% de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepatomegalia ni esplenomegalia). ^c La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+). Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.			

La mediana de intensidad de la dosis fue de 44 mg/día en pacientes con LLA Ph+/LMC FB.

En los pacientes con LMC FA, con LMC FB y con LLA Ph+ que consiguieron una RHI, la mediana del tiempo hasta la RHI fue de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,8 meses), de 1,0 meses (intervalo: 0,4 a 3,7 meses) y de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,5 meses), respectivamente. En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, la mediana de duración de la RHI en los pacientes con LMC FA (mediana de la duración del tratamiento: 19,4 meses), con LMC FB (mediana de la duración del tratamiento: 2,9 meses) y con LLA Ph+ (mediana de la duración del tratamiento: 2,7 meses) fue de 12,9 meses (intervalo: 1,2 a 68,4 meses), de 6,0 meses (intervalo: 1,8 a 59,6 meses) y de 3,2 meses (intervalo: 1,8 a 12,8 meses), respectivamente.

En todos los pacientes del estudio fase 2 PACE, la relación entre intensidad y seguridad de la dosis indicó que se producen incrementos significativos de los acontecimientos adversos de grado $\geq$ 3 (insuficiencia cardíaca, trombosis arterial, hipertensión, trombocitopenia, pancreatitis, neutropenia, exantema, elevación de la ALT, elevación de la AST, aumento de la lipasa, mielosupresión, artralgia) en el intervalo posológico de 15-45 mg una vez al día.

El análisis de la relación entre intensidad y seguridad de la dosis en el estudio fase 2 PACE determinó que, después de ajustar las covariables, la intensidad total de la dosis está muy asociada a un mayor riesgo de oclusión arterial, con una probabilidad relativa de aproximadamente 1,6 por cada aumento de 15 mg. Además, los resultados de los análisis de la regresión logística de los datos de los pacientes del estudio en fase 1 sugieren una relación entre la exposición sistémica (AUC) y la aparición de acontecimientos trombóticos arteriales. Por consiguiente, cabe esperar que una reducción de la dosis disminuya el riesgo de acontecimientos oclusivos vasculares; sin embargo, el análisis sugirió que puede existir un efecto «residual» de las dosis más elevadas tan importante que puede que transcurran varios meses antes de que una reducción de la dosis se manifieste en una disminución del riesgo. Otras covariables que muestran una asociación estadísticamente significativa con la aparición de acontecimientos oclusivos vasculares en este análisis son los antecedentes de isquemia y la edad.

Reducción de la dosis en pacientes con LMC FC

En el estudio fase 2 PACE se recomendaron reducciones de la dosis después de los acontecimientos adversos. Se añadieron recomendaciones adicionales para la reducción futura de la dosis en todos los pacientes con LMC FC con ausencia de acontecimientos adversos en este estudio con el objetivo de reducir el riesgo de sufrir acontecimientos oclusivos vasculares.

Con un seguimiento mínimo de 48 meses, y aproximadamente 2 años después de la recomendación de la potencial reducción de la dosis, había 110 pacientes LMC FC participando. Se notificó que la mayor parte de los pacientes del ensayo (82/110 pacientes; 75%) estaban recibiendo 15 mg en la última dosis, mientras que 24/110 pacientes (22%) estaban recibiendo 30 mg, y 4/110 (4%) estaban recibiendo 45 mg. En el momento del inicio de cierre del estudio (seguimiento mínimo de 64 meses y más de 3 años después de la recomendación de potencial reducción de la dosis), había 99 pacientes LMC FC participando, 77 (78%) de los cuales recibieron 15 mg como su última dosis del estudio.

Seguridad

En el estudio fase 2 PACE, 86 pacientes con LMC FC lograron MCyR con una dosis de 45 mg y 45 pacientes con LMC FC lograron MCyR después de una reducción de la dosis a 30 mg, en la mayoría de los casos por acontecimientos adversos.

Cuarenta y cuatro de estos 131 pacientes presentaron acontecimientos oclusivos vasculares. La mayoría de los acontecimientos se produjeron con la dosis con la que el paciente logró la MCyR; se produjeron menos acontecimientos tras la reducción de la dosis.

Tabla 13 Primeros acontecimientos adversos oclusivos vasculares en pacientes con LMC FC que lograron la MCyR con 45 o 30 mg (datos obtenidos el 7 de abril de 2014)

	Dosis más reciente al inicio del primer acontecimiento oclusivo vascular		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR lograda con 45 mg (N = 86)	19	6	0
MCyR lograda con 30 mg (N = 45)	1	13	5

El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 351, 611 y 605 de forma respectiva. Cuando se ajustó a la exposición, la incidencia de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales fue mayor en los dos primeros años de seguimiento y declinó según la intensidad decreciente de la dosis diaria (tras la recomendación para la reducción de las dosis). Factores diferentes a la dosis podrían contribuir también a este riesgo de oclusión arterial.

Eficacia

Están disponibles los datos del estudio fase 2 PACE para el mantenimiento de la respuesta (MCyR y MMR) en todos los pacientes con LMC FC a los que se aplicó una reducción de la dosis por cualquier motivo. La Tabla 14 muestra los datos de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 45 mg; también están disponibles unos datos similares de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 30 mg.

La mayoría de los pacientes que experimentaron una reducción de la dosis mantuvieron la respuesta (MCyR y MMR) a lo largo del seguimiento actualmente disponible. Tras realizar una evaluación individual de beneficio-riesgo, a cierto número de pacientes no se le aplicó ninguna reducción de la dosis.

Tabla 14 Mantenimiento de la respuesta en pacientes con LMC FC que lograron la MCyR o la MMR con una dosis de 45 mg (datos obtenidos el 6 de febrero de 2017)

	MCyR obtenida con 45 mg (N = 86)		MMR obtenida con 45 mg (N = 63)	
	Número de pacientes	MCyR mantenida	Número de pacientes	MMR mantenida
Sin reducción de la dosis	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Reducción de la dosis solo a 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
reducción durante ≥ 3 meses a 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 6 meses a 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 12 meses a 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 18 meses a 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
reducción durante ≥ 24 meses a 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
reducción durante ≥ 36 meses a 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Cualquier reducción de dosis a 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
reducción durante ≥ 3 meses a 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
reducción durante ≥ 6 meses a 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
reducción durante ≥ 12 meses a 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
reducción durante ≥ 18 meses a 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
reducción durante ≥ 24 meses a 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
reducción durante ≥ 36 meses a 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

La actividad antileucémica de Iclusig se evaluó también en un estudio en fase 1 de incremento escalonado de la dosis con 65 pacientes con LMC y LLA Ph+; este estudio se ha completado. De 43 pacientes con LMC FC, 31 consiguieron una RCI tras una mediana de seguimiento de 55,5 meses (intervalo: 1,7 a 91,4 meses). En el momento de la notificación, 25 pacientes con LMC FC presentaban una RCI (no se había alcanzado la mediana de duración de la RCI).

Ensayo fase 2 aleatorizado y abierto OPTIC

En el ensayo fase 2 OPTIC, diseñado para la optimización de la dosis, se evaluaron la seguridad y la eficacia de Iclusig. Los pacientes aptos padecían LMC FC y su enfermedad se consideraba resistente, como mínimo, a dos inhibidores de las cinasas previos o presentaban la mutación T315I. La resistencia de la LMC FC al inhibidor de las cinasas previo se definió como la ausencia de una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética leve (a los 6 meses) o una respuesta citogenética importante (a los 12 meses), o como la evolución de una nueva mutación del dominio de la proteína cinasa BCR-ABL1 o como una nueva evolución clonal. El nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} de los pacientes debía ser superior al 1% (por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) al comenzar su participación en el ensayo. Los pacientes recibieron una de las tres dosis iniciales: 45 mg por vía oral una vez al día, 30 mg por vía oral una vez al día o 15 mg por vía oral una vez al día. A aquellos pacientes que recibieron la dosis inicial de 45 o 30 mg se les redujo obligatoriamente la dosis a 15 mg diarios tras alcanzar un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1%. La variable primaria de la eficacia fue una respuesta molecular basada en la consecución de un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1% a los 12 meses. Cuando se efectuó el corte de datos del análisis principal, todos los pacientes habían alcanzado el objetivo temporal de los 12 meses (variable primaria). La mediana de duración del seguimiento para la cohorte de 45 mg (N = 94) fue de 77,9 meses (IC del 95%: 72,4, 84,0). A continuación se describen únicamente los resultados de eficacia para la dosis inicial recomendada de 45 mg. Un total de

282 pacientes recibieron Iclusig: 94 de ellos recibieron una dosis inicial de 45 mg, 94 recibieron una dosis inicial de 30 mg y 94 recibieron una dosis inicial de 15 mg. Las características demográficas de referencia de aquellos pacientes que recibieron la dosis inicial de 45 mg se describen en la Tabla 15.

Tabla 15 Características patológicas y demográficas del ensayo OPTIC

<u>Características del paciente en la admisión</u>	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Edad	
Mediana de edad (intervalo)	46 (de 19 a 81)
Sexo, n (%)	
Masculino	50 (53%)
Raza, n (%)	
Caucásica	73 (78%)
Asiática	16 (17%)
Otra/desconocida	4 (4%)
Negra o estadounidense de raza de negra	1 (1%)
Estado funcional de ECOG, n (%)	
ECOG 0 o 1	93 (99%)
Antecedentes de la enfermedad	
Mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (intervalo)	5,5 (de 1 a 21)
Resistencia al inhibidor de las cinasas previo, n (%)	92 (98%)
Presencia de una o más mutaciones del dominio de la proteína cinasa BCR-ABL, n (%)	41 (44%)
Número de inhibidores de las cinasas previos, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
Mutación T315I en el valor de referencia	25 (27%)
Enfermedades concomitantes	
Hipertensión	29 (31%)
Diabetes	5 (5%)
Hipercolesterolemia	3 (3%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	3 (3%)

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 16.

La variable primaria se cumplió en aquellos pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg.

En conjunto, el 44% de los pacientes presentaban una o más mutaciones del dominio de la proteína cinasa BCR-ABL al inicio del ensayo, siendo la T315I la más frecuente (27%). El análisis efectuado en subgrupos y basado en el estado de la mutación T315I mostró unos niveles de transcripción similares de BCR-ABL^{IS} inferiores o iguales al 1% a los 2 meses tanto en pacientes con T315I como sin esta (ver Tabla 16 a continuación). No se detectaron mutaciones al inicio del ensayo en el 54% de los pacientes que recibieron la dosis inicial de 45 mg.

Con una mediana de seguimiento de 6,5 años de los pacientes con LMC FC, el porcentaje de pacientes que experimentaron una transformación de la enfermedad a LMC FA o LMC FB fue del 11,7% y del 3,2% respectivamente.

Tabla 16 Resultados de eficacia en pacientes con LMC FC que recibieron una dosis inicial de 45 mg de Iclusig en el ensayo fase 2 OPTIC

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)^(a)
Respuesta molecular a las 12 meses^(b)	
Nivel de transcripción general de BCR-ABL1 ^{IS} inferior o igual al 1% % (n/N) (IC del 98,3%) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Pacientes con mutación T315I % (n/N) (IC del 95%)	44% (11/25) (24%, 65%)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (IC del 95%)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Respuesta citogenética a los 12 meses	
Importante (RCI) ^(e) % (n/N) (IC del 95%)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
Pacientes con mutación T315I % (n/N) (IC del 95%)	52% (13/25) (31%, 72%)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (IC del 95%)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) Población por intención de tratar (N = 93) definida como aquellos pacientes con transcripciones de BCR ABL1 b2a2/b3a2.

^(b) La variable primaria fue un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1% a los 12 meses. Definido como una proporción inferior o igual al 1% de transcripciones BCR ABL a ABL en la escala internacional (es decir, nivel de BCR ABL^{IS} inferior o igual al 1%; los pacientes deben presentar la transcripción b2a2/b3a2 [p210]) en sangre periférica medida por reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción cuantitativa (RCP-RTc).

^(c) IC del 98,3% calculado con el método binomial exacto (Clopper-Pearson).

^(d) De los 93 pacientes, dos no se sometieron a una evaluación de mutaciones inicial, por lo que se les excluyó del análisis de la respuesta por mutaciones.

^(e) La variable secundaria fue la RCI a los 12 meses, que combina las respuestas citogenéticas completa (ausencia de células Ph+ detectables) y parcial (detección de entre el 1% y el 35% de células Ph+ en al menos 20 metafases).

^(f) El análisis se basa en la población citogenética por intención de tratar (N = 91) definida como los pacientes que se sometieron a una evaluación citogenética inicial con al menos 20 metafases examinadas. Se excluyó del análisis a un paciente que presentó una respuesta citogenética completa al inicio del estudio.

^(g) De los 91 pacientes, uno de ellos no se sometió a una evaluación de mutaciones inicial, por lo que se le excluyó del análisis de la respuesta por mutaciones.

Las variables secundarias de la eficacia incluyeron la respuesta citogenética completa (RCC) a los 12 meses, la respuesta molecular importante (RMI) a los 12 y 24 meses, la respuesta hematológica completa a los 3 meses, el tiempo de respuesta, la duración de la respuesta, el mantenimiento de la respuesta, la supervivencia sin progresión (SSP) y la supervivencia global. La evaluación adicional incluyó los índices de respuesta molecular en cada visita de los pacientes en intervalos de 3 meses durante 36 meses basada en la obtención de un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1%.

- A los 12 meses, el 34% (32/93) y el 17% (16/93) de los pacientes lograron una RCC y una RMI, respectivamente. A los 24 meses, el 34% (18/75) de los pacientes lograron una RMI. Aún no se ha alcanzado la mediana de duración de la RMI.
- La mediana de duración del tratamiento con ponatinib fue de 31 meses.
- De los 45 pacientes a los que se les redujo la dosis de 45 mg a 15 mg tras alcanzar un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1%, 25 (55,6%) mantuvieron su respuesta a la dosis reducida durante al menos un año. De estos 25 pacientes, 16 (64%) mantuvieron la

- respuesta a 15 mg durante más de 60 meses. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (RI2). La probabilidad de mantener la RI2 a los 60 meses fue del 68,8% (IC del 95%, 53,9, 79,8).
- El índice de respuesta molecular (nivel de transcripción de BCR-ABL^{IS} ≤1%) a los 60 meses fue del 64,0% (IC del 95%, 42,5, 82,0) en pacientes con la mutación T315I y del 59,1% (IC del 95%, 46,3, 71,0) en pacientes sin la mutación T315I.
 - El índice de respuesta molecular (nivel de transcripción de BCR-ABL^{IS} inferior o igual al 1%) a los 12 meses fue inferior entre los pacientes que recibieron un tratamiento con dos o menos inhibidores de las tirosina·cinasas previos en comparación con aquellos que recibieron tres o más inhibidores de las tirosina·cinasas previos (40% frente al 48%, respectivamente).

Pacientes con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico

Ensayo PhALLCON

La eficacia de Iclusig en combinación con quimioterapia de baja intensidad, seguida de tratamiento continuado con Iclusig en monoterapia, se evaluó en el ensayo PhALLCON, un estudio comparativo aleatorizado, multicéntrico, abierto y con tratamiento activo.

Los pacientes aptos presentaban LLA Ph+ de nuevo diagnóstico. La aleatorización se estratificó en función de la edad en el momento del tratamiento de inducción (de 18 a <45 años; de ≥45 a <60 años; y ≥60 años). Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir Iclusig 30 mg por vía oral una vez al día o imatinib 600 mg por vía oral una vez al día, ambos en combinación con 20 ciclos de régimen de quimioterapia, seguidos de tratamiento con Iclusig o imatinib en monoterapia. La dosis de Iclusig se redujo a 15 mg una vez al día tras la finalización de la fase de inducción y la obtención de una respuesta completa (RC) con enfermedad mínima residual negativa. Ante la pérdida de la negatividad de la enfermedad mínima residual tras una reducción a 15 mg de la dosis basada en la respuesta, se permitió volver a incrementar la dosis a 30 mg una vez al día. Únicamente los pacientes que lograron una RC o una remisión completa incompleta (RCi) con enfermedad mínima residual negativa al final de la inducción pudieron continuar el tratamiento del estudio a criterio del investigador.

Fases del estudio y regímenes de tratamiento

- Fase de inducción: los pacientes recibieron tres ciclos de 28 días de Iclusig con una dosis inicial de 30 mg administrada por vía oral una vez al día o imatinib con una dosis inicial de 600 mg administrada por vía oral una vez al día, administrados del día 1 al día 28 de los ciclos 1 a 3 de tratamiento en combinación con:
 - Vincristina: 1,4 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 14 (dosis máxima 2 mg).
 - Dexametasona: los pacientes <60 años recibieron 40 mg por vía oral los días 1-4 y 11-14. Los pacientes ≥60 años recibieron 20 mg por vía oral los días 1-4 y 11-14.
- Fase de consolidación (metotrexato y citarabina en alternancia): los pacientes recibieron seis ciclos de 28 días de Iclusig a partir de la dosis utilizada al final de la fase de inducción (ajustada en función de la obtención de una RC con enfermedad mínima residual negativa) o imatinib a partir de la dosis utilizada al final de la fase de inducción. El tratamiento se administró del día 1 al día 28 de los ciclos 4-9 del régimen de tratamiento en combinación con:
 - Metotrexato: los pacientes <60 años recibieron 1000 mg/m² por vía intravenosa el día 1 mediante perfusión de 24 horas. Los pacientes ≥60 años recibieron 250 mg/m² por vía intravenosa el día 1 mediante perfusión de 24 horas. Se administró rescate con ácido folínico. El metotrexato se administró durante los ciclos 4, 6 y 8 del estudio.
 - Citarabina: los pacientes <60 años recibieron 1000 mg/m² cada 12 horas por vía intravenosa los días 1, 3 y 5 mediante perfusión de 2 horas. Los pacientes ≥60 años recibieron 250 mg/m² cada 12 horas por vía intravenosa los días 1, 3 y 5 mediante perfusión de 2 horas. La citarabina se administró durante los ciclos 5, 7 y 9 del estudio.
- Fase de mantenimiento: los pacientes recibieron once ciclos de 28 días de Iclusig a partir de la dosis utilizada al final de la fase de consolidación (ajustada en función de la obtención de una RC con enfermedad mínima residual negativa) o imatinib a partir de la dosis utilizada al final de la fase de consolidación. El tratamiento se administró del día 1 al día 28 de los ciclos 10-20 del régimen de tratamiento en combinación con:

- Vincristina: se administró una dosis de 1,4 mg/m² por vía intravenosa mediante inyección de 1 minuto el día 1 de cada ciclo de la fase de mantenimiento con una frecuencia de una inyección al mes y una dosis máxima de 2 mg y
- Prednisona: los pacientes <60 años recibieron 200 mg al día por vía oral del día 1 al día 5. Los pacientes de ≥60 a 69 años recibieron 100 mg al día por vía oral del día 1 al día 5. Los pacientes ≥70 años recibieron 50 mg al día por vía oral del día 1 al día 5.

Tras completar 20 ciclos de tratamiento con Iclusig o imatinib en combinación con quimioterapia, los pacientes continuaron recibiendo Iclusig (21%) o imatinib (9%) en monoterapia hasta recaída tras remisión completa, progresión de la enfermedad, trasplante de células madre hematopoyéticas, inicio de tratamiento alternativo o aparición de toxicidad inaceptable. Las características demográficas de la población aleatorizada al inicio del estudio se describen en la Tabla 17.

Tabla 17 Características demográficas y de la enfermedad en el estudio PhALLCON

Características del paciente en la admisión	Iclusig 30 mg → 15 mg con quimioterapia (N = 164)	Imatinib 600 mg con quimioterapia (N = 81)
Edad (años)		
Mediana, años (intervalo)	54 (de 19 a 82)	52 (de 19 a 75)
Categoría de edad^(a), n (%)		
De 18 a <45 años	58 (35%)	29 (36%)
De 45 a <60 años	45 (27%)	22 (27%)
≥60 años	61 (37%)	30 (37%)
Sexo, n (%)		
Mujeres	90 (55%)	43 (53%)
Raza, n (%)		
Blanca	104 (63%)	62 (77%)
No notificada	28 (17%)	2 (3%)
Asiática	20 (12%)	11 (14%)
Negra o estadounidense de raza negra	9 (5%)	4 (5%)
Escala de estado funcional ECOG, n (%)		
0	72 (44%)	33 (41%)
1	85 (52%)	43 (53%)
2	7 (4%)	5 (6%)
Antecedentes de la enfermedad		
Presencia de variantes dominantes de BCR-ABL1 p190 o p210, n (%)	154 (94%)	78 (96%)
Sin enfermedad extramedular, n (%)	154 (94%)	78 (96%)
Mediana, recuento de leucocitos ^(b) (intervalo)	4.37 (de 0,4 a 197)	3.21 (de 0,2 a 81)
Mediana, blastos leucémicos en médula ósea (%)	80%	75%
Enfermedades concomitantes, n (%)		
Hipertensión	58 (35%)	30 (37%)
Diabetes	39 (24%)	24 (30%)
Dislipidemia	29 (18%)	23 (28%)

^(a) La aleatorización se estratificó por edad (de 18 a <45 años, de ≥45 a <60 años y ≥60 años)

^(b) Recuento de leucocitos expresado en 10⁹/l

La variable principal de eficacia fue la RC con enfermedad mínima residual negativa al final de la fase de inducción. La negatividad de la enfermedad mínima residual se definió como un nivel de BCR-ABL1 ≤0,01% determinado mediante pruebas realizadas en un laboratorio central. El estado de RC se definió como la presencia de <5% de blastos en la médula ósea, ausencia de enfermedad extramedular y recuperación hematológica durante al menos 4 semanas, según la evaluación del investigador.

La población de pacientes para el análisis de la RC con enfermedad mínima residual negativa y de la respuesta molecular incluyó a 232 pacientes aleatorizados que presentaban al inicio del estudio una variante dominante de BCR-ABL1 p190 o p210, determinada mediante pruebas realizadas en un

laboratorio central (154 pacientes en el grupo de tratamiento con Iclusig y 78 pacientes en el grupo de tratamiento con imatinib).

La variable secundaria clave de eficacia fue la supervivencia sin episodios y se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes acontecimientos: fracaso en la obtención de una RC al final de la fase de inducción, recaída tras RC o muerte por cualquier causa. La población de pacientes para el análisis de la supervivencia sin episodios se basó en 245 pacientes aleatorizados incluidos en la población por intención de tratar con 164 pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento con Iclusig (incluido 1 paciente que falleció por COVID antes de recibir la primera dosis) y 81 pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento con imatinib, salvo que se especificara lo contrario.

La tasa global de trasplante de células madre hematopoyéticas fue del 34% (56/164) en el grupo de tratamiento con Iclusig frente al 48% (39/81) en el grupo de tratamiento con imatinib.

La mediana de duración del seguimiento para la supervivencia global fue de 20,43 meses (IC del 95%: 18,39; 23,93) en el grupo de tratamiento con Iclusig y de 18,14 meses (IC del 95%: 13,86; 24,25) en el grupo de tratamiento con imatinib.

El estudio demostró una tasa significativamente superior de RC con enfermedad mínima residual negativa al final de la fase de inducción en los pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento con Iclusig en comparación con los pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento con imatinib.

En el momento del punto de corte de datos, los resultados correspondientes a la variable secundaria clave de eficacia (supervivencia sin episodios) no eran definitivos: únicamente se había observado el 33,5% de los acontecimientos requeridos para el análisis final (34/164 acontecimientos en el grupo de tratamiento con Iclusig y 24/81 acontecimientos en el grupo de tratamiento con imatinib).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 18.

Tabla 18 Resultados de eficacia en pacientes con LLA Ph+ en PhALLCON^(a)

	Iclusig 30 mg → 15 mg con quimioterapia (N = 154)	Imatinib 600 mg con quimioterapia (N = 78)
RC con enfermedad mínima residual negativa^(b) al final de la fase de inducción		
% alcanzado al final de la fase de inducción (n/N)	34,4% (53/154)	16,7% (13/78)
Diferencia de riesgo (IC del 95%) ^(c)	0,18 (0,06, 0,29)	
Valor de p ^(d)	0,0021	
Riesgo relativo (IC del 95%) ^(e)	2,06 (1,19, 3,56)	

RC: respuesta completa; RM: respuesta molecular; BCR-ABL1: breakpoint cluster region Abelson.

^(a) Basado en 232 pacientes aleatorizados que presentaban una variante dominante de BCR-ABL1 p190 o p210 al inicio del estudio, determinada mediante pruebas realizadas en un laboratorio central.

^(b) La tasa de RC con enfermedad mínima residual negativa se define como la proporción de pacientes que alcanzaron una RC con enfermedad mínima residual negativa ($\leq 0,01\%$ BCR-ABL1/ABL1 o transcripciones de BCR-ABL1 no detectables en ADNc con $\geq 10\,000$ transcripciones de ABL1) cumpliendo además los criterios de RC.

^(c) Diferencia e IC del 95%: riesgo ajustado ICLUSIG – riesgo ajustado imatinib, y su IC del 95%.

^(d) El valor de p se basa en la prueba de la χ^2 de Cochran–Mantel–Haenszel (CMH), con estratificación según los estratos de aleatorización (por edad): de 18 a <45 años, de ≥ 45 a <60 años y ≥ 60 años.

^(e) Riesgo relativo ajustado y su IC del 95% calculados mediante el método CMH definido en la nota [d].

Población pediátrica

LMC FC

En un estudio fase 1/2 abierto y de un solo grupo (Estudio 102) se ha evaluado la tolerabilidad, la seguridad, la farmacocinética/farmacodinámica y la eficacia de ponatinib oral en 61 participantes pediátricos (de ≥ 1 a <18 años) con leucemias, linfomas o tumores sólidos recurrentes o refractarios, con una cohorte de expansión de la LMC en fase crónica.

Un total de 10 pacientes de entre 6 y <18 años con LMC FC que presentaban resistencia o intolerancia a al menos un tratamiento previo con inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) dirigidos contra la BCR-ABL, o que presentaban la mutación T315I en el dominio de la cinasa recibieron tratamiento con ponatinib.

En los participantes con LMC FC, la mediana de exposición a ponatinib fue de 533 días (intervalo: de 72 a 1100) y la mediana de la dosis media diaria fue de 40,59 mg.

La variable primaria de la eficacia en los participantes con LMC FC fue la RCI a los 12 meses evaluada mediante citogenética convencional o hibridación *in situ* fluorescente. Las variables secundarias fueron la RHI a los 6 meses, la RCC a los 12 meses, la RMI a los 12 meses, el tiempo hasta la recaída, la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

Todos los participantes (100%) con LMC FC habían recibido previamente tratamiento con ITC contra la BCR-ABL.

En esos participantes, la tasa de respuesta citogenética importante (RCI) a los 12 meses fue del 90,0%. La respuesta hematológica completa (RHC) a los 6 meses fue del 90%. La mediana del tiempo hasta la RC fue de 1 mes y hasta la RM, de 2,83 meses. El perfil de eficacia clínica y seguridad de ponatinib en la población pediátrica con LMC FC fue coherente con el perfil observado en la población adulta con LMC FC.

LLA Ph+

En un estudio fase 1/2 multicéntrico, abierto y de un solo grupo (Estudio 1501), realizado con 11 participantes pediátricos de entre 9 y 17 años, se ha evaluado la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y la eficacia de ponatinib administrado en combinación con quimioterapia multifarmacológica, para el tratamiento de la LLA Ph+ en niños con LLA Ph+, leucemia aguda de fenotipo mixto con cromosoma Filadelfia positivo o LLA con cromosoma similar a Filadelfia que habían recaído o eran resistentes o intolerantes a al menos un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) de BCR-ABL, o con LLA Ph+ y la mutación T315I.

El estudio realizado en pacientes pediátricos con LLA Ph+ recidivante o refractaria tratados con ponatinib en combinación con un régimen intensivo de quimioterapia de inducción de cuatro fármacos (PEG-asparaginasa, daunorrubicina, dexametasona y vincristina) demostró que estos pacientes no toleran la combinación de ponatinib una vez al día con un régimen intensivo de quimioterapia de cuatro fármacos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se observan concentraciones máximas de ponatinib aproximadamente 4 horas después de la administración oral. Dentro del intervalo de dosis clínicamente relevantes evaluadas en pacientes (15 mg a 60 mg), ponatinib produjo incrementos proporcionales a la dosis de la C_{max} y el AUC. Las medias geométricas (CV%) de la C_{max} y el $AUC_{(0-\tau)}$ de las exposiciones conseguidas con ponatinib 45 mg/día en estado estacionario fueron de 77 ng/ml (50%) y 1296 ng•hr/ml (48%), respectivamente. Después de una comida rica en grasa o pobre en grasa, las exposiciones plasmáticas a ponatinib (C_{max} y AUC) no difirieron de las observadas en ayunas. Iclusig puede administrarse con o sin alimentos. La administración concomitante de Iclusig con un inhibidor potente de la secreción de ácido gástrico dio como resultado una reducción leve de la C_{max} de ponatinib, sin reducción del $AUC_{0-\infty}$.

Distribución

Ponatinib se une estrechamente (> 99%) a proteínas plasmáticas *in vitro*. El cociente sangre/plasma de ponatinib es de 0,96. Ponatinib no se ve desplazado por la administración concomitante de ibuprofeno, nifedipino, propranolol, ácido salicílico o warfarina. En dosis diarias de 45 mg, la media geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 1101 l (94%), lo que indica

que ponatinib se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. Estudios *in vitro* han señalado que ponatinib no es un sustrato ni un sustrato débil de la P-gp y la proteína de resistencia del cáncer de mama BCRP. Ponatinib no es sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 u OATP1B3, ni del transportador de cationes orgánicos OCT-1.

Biotransformación

Ponatinib se metaboliza a ácido carboxílico inactivo por la acción de esterasas o amidasas y a un metabolito N-desmetilo por la acción de la CYP3A4 que es 4 veces menos activo que ponatinib. El ácido carboxílico y el metabolito N-desmetilo constituyen el 58% y el 2% de las concentraciones circulantes de ponatinib, respectivamente.

En concentraciones séricas terapéuticas, ponatinib no inhibió los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos OATP1B1 o OATP1B3, los transportadores de cationes orgánicos OCT1, OCT2, los transportadores de aniones orgánicos OAT1 o OAT3, ni la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) *in vitro*. Por tanto, son improbables las interacciones farmacológicas clínicas como consecuencia de la inhibición, mediada por ponatinib, de los sustratos de estos transportadores. Las investigaciones *in vitro* indican que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas debido a una inhibición, mediada por ponatinib, sobre el metabolismo de los sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A o CYP2D6.

Un estudio con hepatocitos humanos *in vitro* indicó que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas como consecuencia de una inducción, mediada por ponatinib, sobre el metabolismo de los sustratos de CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A.

Eliminación

Tras dosis únicas y múltiples de 45 mg de Iclusig, la semivida de eliminación terminal de ponatinib fue de 22 horas, y se suelen alcanzar condiciones en estado estacionario en el plazo de una semana con la administración continua. Con la administración una vez al día, las exposiciones plasmáticas de ponatinib aumentan 1,5 veces aproximadamente entre la primera dosis y las condiciones en estado estacionario. Aunque las exposiciones plasmáticas de ponatinib alcanzaron niveles de estado estacionario con la administración continua, un análisis farmacocinético de la población predice un aumento limitado en el aclaramiento oral aparente durante las dos primeras semanas de administración continua, lo que no se considera clínicamente relevante. Ponatinib se elimina principalmente a través de las heces. Tras una sola dosis oral de ponatinib marcado con [¹⁴C], alrededor del 87% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y alrededor del 5% en la orina. Ponatinib sin modificar representó el 24% y < 1% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente; el resto de la dosis correspondió a los metabolitos.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de Iclusig en pacientes con insuficiencia renal. Aunque la excreción renal no es una vía principal de eliminación de ponatinib, no se ha determinado la posibilidad de que una insuficiencia renal moderada o grave afecte a la eliminación hepática (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Se administró una dosis única de 30 mg de ponatinib a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, así como a voluntarios sanos con función hepática normal. La C_{max} de ponatinib fue comparable entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los voluntarios sanos con función hepática normal. En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la C_{max} y el AUC_{0-∞} de ponatinib fueron más bajos y la vida media de eliminación plasmática de ponatinib fue mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, pero no clínicamente significativamente diferente en voluntarios sanos con función hepática normal.

Los datos *in vitro* no mostraron diferencias en la unión a proteína plasmática en muestras de plasma de sujetos sanos y de sujetos con insuficiencia hepática (leve, moderada y grave). No se observaron diferencias significativas en el perfil farmacocinético de ponatinib entre los voluntarios sanos con función hepática normal y los pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática. No es necesaria

una reducción de la dosis inicial de Iclusig en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

Iclusig no se ha estudiado a dosis superiores de 30 mg en pacientes con insuficiencia hepática (Childs-Pugh Clases A, B y C).

Factores intrínsecos que influyen en la farmacocinética de ponatinib

No se han realizado estudios específicos para evaluar los efectos que pueden tener el sexo, la edad, el grupo étnico y el peso corporal sobre la farmacocinética de ponatinib. Un análisis farmacocinético poblacional integrado realizado con ponatinib indica que la edad podría ser un factor predictivo de la variabilidad del aclaramiento oral aparente (CL/F) de este fármaco. El sexo, la etnia y el peso corporal no eran predictivos para explicar la variabilidad farmacocinética intersujeto de ponatinib.

Población pediátrica

Tras la administración de ponatinib a 61 pacientes pediátricos en un régimen de una dosis diaria basado en el peso, se observó que la exposición en estado estacionario a ponatinib era comparable a la de los pacientes adultos tratados con 45 mg una vez al día. La exposición farmacocinética a ponatinib tras la administración de varias dosis pareció ser comparable entre los pacientes pediátricos de 6 a <12 años y de ≥ 12 a <18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Iclusig se ha evaluado en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción, fototoxicidad y potencial carcinogénico.

Ponatinib no mostró propiedades genotóxicas cuando se evaluó en los sistemas *in vitro* e *in vivo* habituales

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Se observó agotamiento de los órganos linfáticos en estudios de toxicidad a dosis repetidas con ratas y macacos cangrejeros. Se comprobó que los efectos eran reversibles después de retirar el tratamiento.

Se observaron alteraciones hiperplásicas o hipoplásicas de los condrocitos en la fisis en estudios de toxicidad a dosis repetidas con ratas.

En ratas se detectaron alteraciones inflamatorias acompañadas de aumentos de los neutrófilos, los monocitos, los eosinófilos y las concentraciones de fibrinógeno en el prepucio y el clítoris tras la administración crónica.

Se apreciaron alteraciones cutáneas en forma de costras, hiperqueratosis o eritema en estudios de toxicidad con macacos cangrejeros. Se observó piel seca y escamosa en estudios de toxicidad con ratas.

En un estudio con ratas se detectaron edema corneal difuso con infiltración de células neutrófilas y anomalías hiperplásicas en el epitelio lenticular, indicativas de una reacción fototóxica leve, en animales tratados con 5 y 10 mg/kg de ponatinib.

En macacos cangrejeros se detectaron soplos sistólicos sin correlación macroscópica o microscópica en algunos animales tratados con 5 y 45 mg/kg en el estudio de toxicidad de dosis única y con 1, 2,5 y 5 mg/kg en el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 4 semanas. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

En macacos cangrejeros se observó atrofia folicular de la glándula tiroidea, acompañada casi siempre de una disminución de las concentraciones de T3 y una tendencia a un aumento de las concentraciones de TSH, en el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 4 semanas.

Se detectaron hallazgos microscópicos en los ovarios (aumento de la atresia folicular) y los testículos (mínima degeneración de las células germinativas) relacionados con ponatinib en animales tratados con 5 mg/kg en estudios de toxicidad a dosis repetidas en macacos cangrejeros.

Ponatinib en dosis de 3, 10 y 30 mg/kg produjo aumentos de la diuresis y la excreción de electrolitos y disminuyó el vaciamiento gástrico en estudios de farmacología de seguridad con ratas.

En ratas se observó toxicidad embriofetal en forma de pérdida postimplantación, disminución del peso corporal fetal y múltiples alteraciones óseas y de partes blandas en dosis tóxicas maternas. También se observaron múltiples alteraciones óseas y de partes blandas fetales con dosis no tóxicas maternas.

En un estudio de fertilidad realizado con ratas hembra y ratas macho, los parámetros de fertilidad de las hembras se redujeron a niveles de dosis correspondientes a la exposición clínica en humanos. Se notificó evidencia de pérdida embrionaria preimplantación y postimplantación en ratas hembras, por lo que ponatinib podría afectar a la fertilidad femenina. No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana.

En crías de rata, se observó mortalidad asociada a efectos inflamatorios en animales tratados con una dosis de 3 mg/kg/día, así como reducciones del aumento del peso corporal con dosis de 0,75, 1,5 y 3 mg/kg/día durante las fases de tratamiento del periodo previo e inmediatamente posterior al destete. Ponatinib no afectó de manera adversa a los parámetros importantes del desarrollo en el estudio de toxicidad en crías.

En un estudio de carcinogenicidad a dos años realizado con ratas hembra y ratas macho, la administración oral de 0,05, 0,1 y 0,2 mg/kg/día a machos y de 0,2 y 0,4 mg/kg/día a hembras de ponatinib no produjo ningún efecto tumorigénico. La dosis de 0,8 mg/kg/día en hembras produjo un nivel de exposición plasmática por lo general inferior o equivalente a la exposición humana en un rango de dosis de 15 mg a 45 mg diarios. Con esa dosis se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de carcinoma de células escamosas del clítoris. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Glicolato sódico de almidón
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Talco
Macrogol
Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)

Cuerpo de la cápsula

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

1 año.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

El frasco contiene un recipiente sellado que contiene un desecante de tamiz molecular. Conservar el recipiente dentro del frasco.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) con tapón de rosca, que contienen 30 cápsulas duras y un recipiente de plástico con un desecante de tamiz molecular.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/839/007

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1/julio/2013
Fecha de la última renovación: 8/febrero/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad de Iclusig en combinación con quimioterapia de baja intensidad en pacientes adultos con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico, el titular de la autorización de comercialización deberá presentar los resultados finales del estudio Ponatinib-3001 (PhALLCON), un ensayo comparativo aleatorizado, multicéntrico, abierto y con tratamiento activo.	Diciembre 2028

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película
ponatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de ponatinib (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos
60 comprimidos
180 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Mantener el desecante dentro del frasco, no tragar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/839/001	60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/839/002	180 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/839/005	30 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Iclusig 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DE LOS FRASCOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película
ponatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de ponatinib (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos
60 comprimidos
180 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/839/001	60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/839/002	180 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/839/005	30 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película
ponatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de ponatinib (como hidrocloreto).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Mantener el desecante dentro del frasco, no tragar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/13/839/006 30 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Iclusig 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ETIQUETA DE LOS FRASCOS
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película
ponatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de ponatinib (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/13/839/006 30 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película
ponatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 45 mg de ponatinib (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos
90 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Mantener el desecante dentro del frasco, no tragar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/839/003	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/839/004	90 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Iclusig 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DE LOS FRASCOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película
ponatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 45 mg de ponatinib (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos
90 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/839/003	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/839/004	90 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Iclusig 5 mg cápsulas duras
ponatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 5 mg de ponatinib (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Mantener el desecante dentro del frasco, no tragar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/839/007 30 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Iclusig 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ETIQUETA DE LOS FRASCOS
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iclusig 5 mg cápsulas duras
ponatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 5 mg de ponatinib (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/13/839/007 30 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Iclusig 5 mg cápsulas duras **Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película** **Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película** **Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película** ponatinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento o dárselo a su hijo, porque contiene información importante para quien tome Iclusig.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si usted o su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Iclusig y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Iclusig
3. Cómo tomar Iclusig
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Iclusig
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Iclusig y para qué se utiliza

Iclusig contiene el principio activo ponatinib. Pertenecce a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la tirosina cinasa. En pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+), las alteraciones en el ADN desencadenan una señal que indica al organismo que produzca leucocitos anormales. Iclusig bloquea esta señal y, en consecuencia, detiene la producción de estas células.

Iclusig se **utiliza en monoterapia para tratar** a adultos con los siguientes tipos de **leucemia** que ya no se benefician del tratamiento con otros medicamentos o presentan una diferencia genética conocida como mutación T315I:

- leucemia mieloide crónica: un cáncer de la sangre relacionado con la presencia de demasiados leucocitos anormales en la sangre y la médula ósea (donde se forman las células sanguíneas).
- Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo: un tipo de leucemia relacionado con la presencia de demasiados leucocitos inmaduros en la sangre y la médula ósea formadora de sangre. En este tipo de leucemia, parte del ADN (material genético) se ha reorganizado formando un cromosoma anómalo, el cromosoma Filadelfia.

Iclusig también se **utiliza para tratar** a adultos con **leucemia** linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo de nuevo diagnóstico en combinación con otros medicamentos contra el cáncer (quimioterapia).

Iclusig se **utiliza para tratar a niños a partir de los 6 años** con el siguiente tipo de **leucemia** que ya no se benefician del tratamiento con otros medicamentos o presentan una variación genética conocida como mutación T315I:

- leucemia mieloide crónica en fase crónica (LMC FC): un cáncer de la sangre relacionado con la presencia de demasiados leucocitos anormales en la sangre y la médula ósea (donde se forman las células sanguíneas).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Iclusig

No tome Iclusig

- si usted o su hijo es **alérgico** a ponatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar o dar Iclusig a su hijo si usted o su hijo:

- padece una enfermedad hepática o pancreática o disfunción renal. Puede que su médico desee tomar más precauciones
- tiene antecedentes de alcoholismo
- ha sufrido anteriormente un infarto o un ictus
- ha tenido coágulos de sangre en los vasos sanguíneos
- ha sufrido estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos en un riñón o en ambos)
- tiene problemas de corazón, como insuficiencia cardíaca, latidos irregulares o prolongación del intervalo QT
- tiene la tensión arterial alta
- tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarró en la pared de un vaso sanguíneo
- tiene antecedentes de trastornos hemorrágicos
- alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B. Esto se debe a que Iclusig podría hacer que la hepatitis B se volviese activa de nuevo, lo que puede resultar mortal en algunos casos. El médico debe comprobar atentamente si hay signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.

Su médico realizará:

- evaluaciones de la función del corazón y del estado de las arterias y las venas
- un análisis de sangre completo
Esto se repetirá cada dos semanas durante los tres primeros meses tras el comienzo del tratamiento. Con posterioridad, se hará una vez al mes o como indique el médico.
- Pruebas para medir una proteína sérica conocida como lipasa
Se determinará una proteína sérica denominada lipasa cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego de forma periódica. Si aumenta la lipasa, es posible que haya que interrumpir el tratamiento o reducir la dosis.
- pruebas hepáticas
Se realizarán pruebas de función hepática de manera periódica, según indique su médico.

Niños y adolescentes

Algunos niños y adolescentes tratados con este tipo de medicamentos pueden presentar un retraso en el crecimiento. El médico supervisará el crecimiento en consultas periódicas.

No administrar este medicamento a niños menores de 6 años, dado que no se dispone de datos en esta población.

Otros medicamentos e Iclusig

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Los siguientes medicamentos pueden afectar a Iclusig o ser afectados por este fármaco:

- **ketoconazol, itraconazol, voriconazol:** medicamentos para tratar infecciones por hongos
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** medicamentos para tratar la infección por el VIH
- **claritromicina, telitromicina, troleandomicina:** medicamentos para tratar infecciones por bacterias
- **nefazodona:** un medicamento para tratar la depresión

- **hipérico:** un medicamento a base de plantas para tratar la depresión
- **carbamazepina:** un medicamento para tratar la epilepsia, los estados de euforia y depresión y determinados trastornos dolorosos
- **fenobarbital, fenitoína:** medicamentos para tratar la epilepsia
- **rifabutina, rifampicina:** medicamentos para tratar la tuberculosis u otras infecciones
- **digoxina:** un medicamento para tratar la insuficiencia cardíaca
- **dabigatrán:** un medicamento para impedir la formación de coágulos sanguíneos
- **colchicina:** un medicamento para tratar los ataques de gota
- **pravastatina, rosuvastatina:** medicamentos para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol
- **metotrexato:** un medicamento para tratar la inflamación articular grave (artritis reumatoide), el cáncer y la psoriasis, una enfermedad de la piel
- **sulfasalazina:** un medicamento para tratar la inflamación articular reumática e intestinal grave

Toma de Iclusig con alimentos y bebidas

Evite los productos de pomelo, como el zumo de pomelo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Se han notificado casos de megacolon congénito, también conocido como enfermedad de Hirschsprung (un defecto de nacimiento en el que faltan células nerviosas en una parte del intestino grueso del bebé, lo que da lugar a una obstrucción intestinal) en niños nacidos de mujeres tratadas con Iclusig en una fase temprana del embarazo.

• Anticoncepción en hombres y mujeres

Las **mujeres** en edad fértil tratadas con Iclusig no deben quedarse embarazadas. Se recomienda que los **hombres** tratados con Iclusig no engendren hijos durante el tratamiento. Se debe usar una anticoncepción eficaz durante el tratamiento.

Use Iclusig durante el embarazo **solo si su médico le dice que es absolutamente necesario**, ya que existe riesgo para el feto.

• Lactancia

Hay que interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con Iclusig. Se desconoce si Iclusig pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Debe tener una precaución especial al conducir y usar máquinas porque los pacientes que toman Iclusig pueden experimentar alteraciones visuales, mareo, somnolencia y cansancio.

Iclusig contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que usted o su hijo padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Iclusig contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido o cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Iclusig

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

El tratamiento con Iclusig debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de la leucemia.

La dosis inicial recomendada en monoterapia en adultos es un comprimido recubierto con película de 45 mg una vez al día.

La dosis inicial recomendada en combinación con quimioterapia en adultos es un comprimido recubierto con película de 30 mg una vez al día.

La dosis inicial recomendada en niños a partir de los 6 años depende del peso corporal del niño, pero el médico decidirá la dosis, ya que podría ser necesario reducirla:

Peso corporal	Dosis inicial recomendada en mg (una vez al día)
>45 kg	45 mg
>30 kg a 45 kg	30 mg
15 kg a 30 kg	15 mg

Su médico puede reducir la dosis o decirle que deje temporalmente de tomar o dar Iclusig a su hijo si usted o su hijo experimenta efectos adversos graves (ver sección 4. abajo). Se puede reanudar el uso de Iclusig en la misma dosis o una dosis menor una vez que se resuelva o controle el efecto adverso. Es posible que su médico evalúe su respuesta al tratamiento o la de su hijo a intervalos regulares.

Forma de administración

Comprimidos recubiertos

Los comprimidos se deben tragar enteros, con un vaso de agua. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. No aplaste ni disuelva los comprimidos.

Cápsulas duras para niños

Las cápsulas se deben tragar enteras, con un vaso de agua. Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos. Si no puede tragar la cápsula, debe abrirla, verter todo su contenido en un alimento blando, como puré de manzana o yogur, y tomarlo inmediatamente. No triture ni disuelva el contenido de la cápsula.

No tragar el desecante contenido en el frasco.

Duración del tratamiento

Tome diariamente Iclusig durante el periodo prescrito. Este es un tratamiento a largo plazo.

Si toma más Iclusig del que debe

Consulte inmediatamente a su médico. Si es posible, muestre al médico el envase o este prospecto. Es posible que necesite atención médica.

Si olvidó tomar Iclusig

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la dosis siguiente a la hora habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los pacientes de 65 o más años de edad tienen más probabilidades de resultar afectados por los efectos adversos.

Deje de tomar Iclusig y póngase en contacto con un médico o acuda al servicio de urgencias más cercano de forma inmediata si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor intenso en la región del estómago y la espalda; puede ser signo de inflamación del páncreas
- fiebre, a menudo con otros signos de infección como tos o dificultad para respirar; pueden ser signos de neumonía
- hinchazón o zonas rojas en la piel calientes y sensibles; pueden ser signos de celulitis
- confusión, dificultad para respirar, fiebre y escalofríos; pueden ser signos de una infección sanguínea
- ataque al corazón (los síntomas incluyen: sensación de aumento de la frecuencia cardíaca, dolor en el pecho, dificultad al respirar)
- accidente cerebrovascular (los síntomas incluyen: dificultad para hablar o moverse, somnolencia y sensaciones anómalas)
- presión que cause incomodidad, sensación de plenitud, constricción o dolor en el pecho (angina de pecho)
- dificultad para respirar (puede deberse a la presencia de líquido en los pulmones)
- un trastorno cerebral llamado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) (los síntomas pueden incluir la aparición repentina de dolores agudos de cabeza, confusión, convulsiones y alteraciones en la visión)
- manchas rojizas no elevadas, con forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas en el centro, descamación de la piel y úlceras en la boca, la garganta, la nariz, los genitales y los ojos; estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson) (se han notificado casos con otros medicamentos similares)

Otros posibles efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infección de las vías respiratorias altas
- cambios en las concentraciones sanguíneas:
 - disminución del número de glóbulos rojos (los síntomas incluyen: debilidad, mareo y fatiga)
 - disminución del número de plaquetas sanguíneas (los síntomas incluyen: aumento de la tendencia a sufrir hemorragias o moratones)
 - disminución del número de glóbulos blancos (los síntomas incluyen: aumento de la tendencia a sufrir infecciones)
 - aumento del número de glóbulos blancos
- disminución del apetito
- valores elevados de triglicéridos en la sangre y aumento del colesterol detectado en los análisis de sangre
- insomnio
- dolor de cabeza, mareo
- hipertensión
- dificultad para respirar
- tos

- inflamación en la boca
- dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas
- aumento del nivel de la proteína sérica conocida como lipasa
- aumento de las concentraciones sanguíneas de varias enzimas hepáticas llamadas:
 - alanina aminotransferasa
 - aspartato aminotransferasa
- problemas hepáticos
- erupción cutánea, sequedad cutánea, prurito
- dolor en huesos, articulaciones, músculos, brazos, piernas o espalda, espasmos musculares
- fatiga, acumulación de fluido en los brazos y/o las piernas, fiebre, dolor
- trastorno nervioso en los brazos o las piernas (a menudo causa entumecimiento y dolor en las manos y los pies)
- aumento o disminución del sentido del tacto o la sensibilidad, sensación anómala como pinchazos, hormigueo o picor
- aumento de las concentraciones de azúcar o de ácido úrico en la sangre
- concentraciones bajas de calcio, fosfato o potasio en la sangre

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- inflamación de los folículos pilosos, hinchazón, zonas rojas en la piel o debajo de la piel que se sienten calientes y sensibles
- herpes zóster
- actividad reducida de la glándula tiroides
- deshidratación
- retención de líquidos
- pérdida de peso
- aumento de peso
- trastornos metabólicos causados por los productos de degradación de las células cancerosas en fase de destrucción
- ansiedad
- aletargamiento, migrañas
- accidente isquémico transitorio
- trastorno nervioso en la cara (a menudo causa entumecimiento o debilidad en uno o en ambos lados de la cara)
- coágulos sanguíneos
- coágulo sanguíneo en las arterias principales que irrigan la cabeza o el cuello (arteria carótida)
- visión borrosa, alteraciones visuales
- sequedad ocular, dolor ocular
- inflamación de los ojos, inflamación de los bordes de los párpados, enrojecimiento ocular debido a un aumento del riego sanguíneo
- inflamación del tejido de los párpados o de alrededor de los ojos por exceso de líquido
- obstrucción de los vasos sanguíneos del ojo
- insuficiencia cardíaca (los síntomas incluyen: debilidad, fatiga, hinchazón en las piernas)
- problemas cardíacos, arritmias, dolor en la parte izquierda del pecho, disfunción de la cavidad cardíaca izquierda, cambios en el ritmo cardíaco, latidos cardíacos acelerados, aumento de una proteína en sangre llamada péptido natriurético cerebral, que puede elevarse cuando el corazón no bombea correctamente
- palpitación
- taquicardia o bradicardia
- estrechamiento de los vasos sanguíneos, mala circulación sanguínea, aumento súbito de la presión sanguínea
- estrechamiento de las arterias cerebrales
- dolor en una o ambas piernas al caminar o hacer ejercicio, que desaparece tras descansar unos minutos
- sofocos, rubefacción
- hemorragia nasal, voz ronca, hipertensión pulmonar
- aumento de las concentraciones sanguíneas de algunas o todas las siguientes enzimas hepáticas y pancreáticas:

- amilasa
- fosfatasa alcalina
- gamma-glutamyltransferasa
- aumento de la concentración sanguínea de bilirrubina, la sustancia de degradación amarilla del pigmento sanguíneo
- ardor de estómago causado por el reflujo de los jugos gástricos, úlcera péptica
- hinchazón o molestias abdominales, o indigestión
- inflamación del revestimiento del estómago
- sequedad bucal
- hemorragia estomacal (los síntomas incluyen: dolor estomacal y vómitos con sangre)
- dolor en la boca y la garganta
- sangrado de encías
- erupciones cutáneas, descamación de la piel, engrosamiento anormal de la piel, enrojecimiento, hematomas, dolor en la piel, cambios en el color de la piel, verrugas y zonas de la piel enrojecidas y abultadas que pueden aparecer por todo el cuerpo de forma simétrica
- bultos rojos dolorosos, enrojecimiento de la piel (inflamación del tejido graso bajo la piel)
- zonas planas descoloridas y pequeñas protuberancias en la piel que pueden presentar pus, acné o una enfermedad cutánea similar al acné (dermatitis acneiforme)
- inflamación cutánea no contagiosa que provoca picor, enrojecimiento o sequedad en la piel (eczema)
- una enfermedad cutánea que provoca inflamación constante y descamación de la piel (pitiriasis rubra pilar)
- acumulación de queratina en los folículos pilosos (queratosis pilar)
- pérdida de cabello
- sudores nocturnos, aumento de la sudoración
- dolor de huesos o de cuello, dolor en el pecho
- dolor causado por la inflamación de la membrana que rodea los tendones, habitualmente en pies o manos
- debilidad muscular, rigidez musculoesquelética
- incapacidad para desarrollar o mantener una erección
- ausencia de menstruación
- escalofríos, enfermedad pseudogripal
- inflamación de la cara debido a la acumulación de fluidos
- nivel bajo de albúmina en sangre
- aumento de los niveles de la proteína C reactiva en sangre
- exceso de proteínas en la orina

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- hemorragia cerebral
- problemas de circulación sanguínea (los síntomas incluyen: dolor en las piernas o los brazos y sensación de frío en las extremidades)
- problemas circulatorios en el bazo
- estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de un riñón o de ambos)
- daño hepático (los síntomas pueden incluir cansancio, picor y coloración amarillenta de la piel, coloración amarillenta de la parte blanca de los ojos, náuseas o vómitos, pérdida de apetito, dolor en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o de color marrón, y una mayor tendencia a sangrar o a desarrollar hematomas)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado)
- aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarramiento de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).

Efectos adversos adicionales notificados cuando ponatinib se utilizó en combinación con quimioterapia en la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- cambios en las concentraciones sanguíneas:
 - aumento de las concentraciones en sangre de una enzima sérica denominada lactato deshidrogenasa, que puede ser un indicador de daño tisular

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- cambios en las concentraciones sanguíneas:
 - disminución del nivel en sangre de una proteína sérica denominada albúmina
 - aumento del nivel en sangre de una proteína sérica denominada creatinina, relacionada con la función de los riñones
 - aumento del nivel de una proteína sérica denominada troponina I, lo que puede indicar que se ha producido algún daño en el corazón
 - disminución del nivel de fibrinógeno, una proteína implicada en la coagulación de la sangre
 - disminución del nivel total de proteínas en la sangre
 - aumento del recuento de plaquetas
- rotura de un vaso sanguíneo en la superficie del ojo

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- sensación de frío en los brazos o las piernas
- sangrado de boca

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Iclusig

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase exterior y en la etiqueta del frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Iclusig

- El principio activo es ponatinib.
Cada comprimido recubierto con película de 15 mg contiene 15 mg de ponatinib (como hidrocloreto de ponatinib).
Cada comprimido recubierto con película de 30 mg contiene 30 mg de ponatinib (como hidrocloreto de ponatinib).
Cada comprimido recubierto con película de 45 mg contiene 45 mg de ponatinib (como hidrocloreto de ponatinib).

- Cada cápsula dura de 5 mg contiene 5 mg de ponatinib (como hidrocloreto de ponatinib).
- Los demás componentes de los comprimidos recubiertos con película son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, sílice (coloidal anhidra), estearato de magnesio, talco, macrogol, alcohol polivinílico y dióxido de titanio (E171). Ver la sección 2 “Iclusig contiene lactosa y sodio”
- Los demás componentes de las cápsulas duras son hipromelosa, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, sílice (coloidal anhidra), estearato de magnesio, talco, macrogol, alcohol polivinílico y dióxido de titanio (E171). Ver sección 2 “Iclusig contiene lactosa y sodio”.

Aspecto de Iclusig y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Iclusig son blancos, redondos y redondeados en la cara superior e inferior.

Los comprimidos recubiertos con película de Iclusig 15 mg tienen aproximadamente 6 mm de diámetro y “A5” en una cara.

Los comprimidos recubiertos con película de Iclusig 30 mg tienen aproximadamente 8 mm de diámetro y “C7” en una cara.

Los comprimidos recubiertos con película de Iclusig 45 mg tienen aproximadamente 9 mm de diámetro y “AP4” en una cara.

Las cápsulas duras de Iclusig son blancas y opacas, sin marcar, y miden aproximadamente 18 mm de longitud y 6 mm de diámetro.

Iclusig está disponible en frascos de plástico. Los frascos se presentan envasados en una caja de cartón. Cada frasco contiene un envase de plástico sellado con un desecante de tamiz molecular. Mantener el desecante en el frasco y no tragar.

Los frascos de Iclusig 15 mg contienen 30, 60 u 180 comprimidos recubiertos con película.

Los frascos de Iclusig 30 mg contienen 30 comprimidos recubiertos con película.

Los frascos de Iclusig 45 mg contienen 30 o 90 comprimidos recubiertos con película.

Los frascos de Iclusig 5 mg contienen 30 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
Etten-Leur, 4879 AC
Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.