NIBCLUS

PONATINIB 15 y 45 mg

Comprimidos recubiertos
Vía Oral

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene:

Ponatinib Clorhidrato	16,03 mg
Lactosa Monohidrato CD	40,33 mg
Celulosa Microcristalina	36,64 mg
Almidón Glicolato de sodio	5,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
Alcohol Polivinílico	1,20 mg
Dióxido de Titanio	0,63 mg
Polietilenglicol	0,60 mg
Talco	0,45 mg
Colorante amarillo tartrazina, laca alumínica (CI 19140)	0,06 mg
Óxido de Hierro Amarillo (CI 77492)	0,06 mg

Cada comprimido recubierto de 45 mg contiene:

Ponatinib Clorhidrato	48,10 mg
Lactosa Monohidrato CD	121,00 mg
Celulosa Microcristalina	109,90 mg
Almidón Glicolato de sodio	15,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	3,00 mg
Estearato de Magnesio	3,00 mg
Alcohol Polivinílico	3,60 mg
Dióxido de Titanio	1,89 mg
Polietilenglicol	1,80 mg
Talco	1,35 mg
Colorante amarillo tartrazina, laca alumínica (CI 19140)	0,18 mg
Óxido de Hierro Amarillo (CI 77492)	0,18 mg

Acción Terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa, código ATC: L01XE24

ADVERTENCIA: EVENTOS OCLUSIVOS ARTERIALES, EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS, INSUFICIENCIA CARDÍACA Y HEPATOTOXICIDAD
Eventos Oclusivos Arteriales:
• Se han producido eventos oclusivos arteriales (AOEs), incluso muertes, en los pacientes tratados con Ponatinib. Los AOEs incluyeron infarto de miocardio mortal, accidente cerebrovascular, estenosis de los grandes vasos arteriales del cerebro, enfermedad vascular periférica grave y la necesidad de procedimientos de revascularización urgentes. Los pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular, incluidos los pacientes de 50 años o menos, experimentaron estos eventos. Monitorear la evidencia de AOEs. Interrumpir o discontinuar Nibclus basándose en la gravedad. Considerar el riesgo-beneficio para orientar la decisión de reiniciar Nibclus (Ver "Posología y Administración"y "Advertencias y Precauciones").
Eventos Tromboembólicos Venosos:
• Se han producido eventos tromboembólicos venosos (VTEs) en los pacientes tratados con Ponatinib. Monitorear la evidencia de VTEs. Interrumpir o discontinuar Nibclus basándose en la gravedad (Véase "Posología y Administración" y "Advertencias y Precauciones").
Insuficiencia Cardíaca:
• Se produjo insuficiencia cardíaca, incluso muertes, en los pacientes tratados con Ponatinib. Monitorear la insuficiencia cardíaca y tratar a los pacientes según lo indicado clínicamente. Interrumpir o discontinuar Nibclus por insuficiencia cardíaca nueva o empeoramiento de la ya existente (Ver "Posología y Administración" y "Advertencias y Precauciones").
Hepatotoxicidad:
• Se han producido casos de hepatotoxicidad, insuficiencia hepática y muerte en los pacientes tratados con Ponatinib. Monitorear las pruebas de función hepática. Interrumpir o discontinuar Nibclus basándose en la gravedad (Ver "Posología y Administración" y "Advertencias y Precauciones").

Indicaciones terapéuticas
Ponatinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase crónica (FC) con resistencia o intolerancia a al menos dos inhibidores de la quinasa previos.
Ponatinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB); o con Leucemia Linfoblástica Aguda positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+ LLA), para los cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la quinasa.
Ponatinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica, acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+ T315I+.
Ponatinib no está indicado y no se recomienda para tratar a personas con CML-FC recién diagnosticada.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de Acción
Ponatinib es un inhibidor de la quinasa. Ponatinib inhibió la actividad *in vitro* de la tirosina quinasa de ABL y ABL con mutación T315I con concentraciones de IC_{50} de 0,4 nM y 2,0 nM, respectivamente. Ponatinib inhibió la actividad *in vitro* de otras quinasas con concentraciones de IC_{50} entre 0,1 nM y 20 nM, incluidos los miembros de los receptores VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH y las familias SRC de quinasas, y KIT, RET, TIE2 y FLT3. Ponatinib inhibió la viabilidad *in vitro* de las células que expresan BCR-ABL nativo o mutante, incluyendo T315I. En ratones, el tratamiento con Ponatinib redujo el tamaño de los tumores que expresaban BCR-ABL nativo o mutante T315I en comparación con los controles.

Propiedades farmacodinámicas
En el estudio 2, la relación intensidad-seguridad indicó que hay aumentos significativos en reacciones adversas de Grado ≥ 3 (hipertensión, trombocitopenia, pancreatitis, neutropenia, erupción cutánea, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de la lipasa, mielosupresión) en el rango de dosis de 15 mg a 45 mg. Además de la dosis, el aumento de la edad y los antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hipercolesterolemia también fueron factores que contribuyeron a una mayor incidencia de AOEs.
En el estudio 1, se observó una relación exposición-respuesta entre la exposición a Ponatinib y la tasa de respuesta molecular a los 12 meses. Se observó una relación entre una mayor exposición a Ponatinib y una mayor incidencia de reacciones adversas, incluso trombocitopenia (Grado ≥ 3) y AOEs.
In vitro, no hubo una inhibición significativa de la agregación plaquetaria con Ponatinib a concentraciones observadas clínicamente y hasta 0,7 mcg/mL (1,23 µM).

Electrofisiología Cardíaca
Se investigó una posible prolongación del intervalo con ponatinib en 39 pacientes con leucemia que recibieron 30 mg, 45 mg o 60 mg de este medicamento una vez al día. No se detectaron variaciones clínicamente importantes del intervalo QTc medio (es decir > 20 ms) con respecto al momento basal en el estudio.

Propiedades farmacocinéticas
Ponatinib administrado a pacientes con cáncer exhibió aumentos aproximadamente proporcionales a la dosis tanto en la $C_{máx}$ como en el AUC en estado estacionario en el rango de dosis de 2 mg a 60 mg (0,04 a 1,33 veces la dosis inicial recomendada aprobada). Las medias (CV%) de $C_{máx}$ y AUC_{0-24h} de Ponatinib 45 mg por vía oral una vez al día en presunto estado estacionario en los pacientes con neoplasias malignas hematológicas avanzadas fueron 73 ng/mL (74%) y 1253 ng•hr/mL (73 %), respectivamente. La exposición aumentó aproximadamente un 90% (mediana) [rango: 20% - 440%] entre la primera dosis y el presunto estado estacionario.

Absorción
Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de Ponatinib. Las concentraciones máximas de Ponatinib se observan dentro de las 6 horas posteriores a la administración oral.
Efecto de los Alimentos: Después de la ingestión de alimentos ricos en grasas o pobre en grasas por 22 voluntarios sanos, las exposiciones plasmáticas de Ponatinib (AUC y $C_{máx}$) no difirieron de las observadas en ayunas.

Distribución
Ponatinib se une en más del 99% a las proteínas plasmáticas *in vitro*. No hubo desplazamiento de unión a proteínas plasmáticas de Ponatinib (145 nM) *in vitro* por otros medicamentos con alta unión a proteínas (ibuprofeno, nifedipina, propranolol, ácido salicílico y warfarina).
La media (CV%) del volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 1223 litros (102%) tras la administración oral de Ponatinib 45 mg por vía oral una vez al día durante 28 días en pacientes con cáncer.

Eliminación
La media (rango) de la vida media de eliminación terminal de Ponatinib fue de aproximadamente 24 (12 a 66) horas después de Ponatinib 45 mg por vía oral una vez al día durante 28 días en los pacientes con cáncer.
Después de una dosis oral única de Ponatinib radiomarcado, aproximadamente el 87% de la dosis radiactiva se recuperó en las heces y aproximadamente el 5% en la orina.

Metabolismo
Al menos el 64% de una dosis se somete a metabolismo de Fase I y Fase II. CYP3A4 y, en menor medida, CYP2C8, CYP2D6 y CYP3A5 están implicadas en el metabolismo de Fase I de Ponatinib *in vitro*.
Ponatinib también se metaboliza por la acción de esterasas y/o amidasas.

Poblaciones Específicas
No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Ponatinib según: edad (19 a 85 años), peso corporal (41 a 152 kg), e insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina de 30 a 89 mL/min, estimado por la Ecuación de Cockcroft-Gault).

Insuficiencia Hepática
Se administró una dosis oral única de 30 mg de Ponatinib a sujetos con función hepática normal y a sujetos con insuficiencia hepática leve [Child-Pugh A], moderada [Child-Pugh B] y grave [Child-Pugh C]. En comparación con los sujetos con función hepática normal, no hubo una tendencia de aumento de la exposición a Ponatinib en sujetos con insuficiencia hepática. Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas (p.ej., trastornos gastrointestinales, incluido un caso de pancreatitis grave) en sujetos con insuficiencia hepática en comparación con sujetos con función hepática normal.

Insuficiencia Renal
Ponatinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave. Aunque la excreción renal no es una vía principal de eliminación de Ponatinib, no se ha determinado la posibilidad de que la insuficiencia renal grave afecte a la eliminación hepática.

Estudios de Interacción con Otros Fármacos
Inhibidores potentes de CYP3A: La administración concomitante de Ponatinib con múltiples dosis de ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A) aumentó el AUC_{0-INF} y la C_{max} de Ponatinib un 78% y 47%, respectivamente.

Inductores potentes de CYP3A: La administración concomitante de Ponatinib con múltiples dosis de rifampicina (inhibidor potente de CYP3A) disminuyó el AUC_{0-INF} y la $C_{máx}$ de Ponatinib un 62% y 42%, respectivamente.

Agentes reductores del ácido gástrico: La administración concomitante de Ponatinib con múltiples dosis de lansoprazol (inhibidor de la bomba de protones) disminuyó el AUC_{0-INF} y la $C_{máx}$ de Ponatinib un 6% y 25%, respectivamente.

Estudios *In Vitro*
Enzimas CYP: Ponatinib no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A o CYP2D6, y no induce CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A.

Sistemas Transportadores: Ponatinib es un sustrato débil tanto para la glicoproteína-P (P-gp) como para la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Ponatinib no es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3), ni del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1).
Ponatinib inhibe la P-gp, BCRP y la bomba exportadora de sales biliares (BSEP). Ponatinib no inhibe OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, ni los transportadores de aniones orgánicos OAT1 y OAT3.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, se administraron a ratas machos y hembras dosis orales diarias de Ponatinib de 0,05 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día, 0,2 mg/kg/día y 0,2 mg/kg/día, 0,4 mg/kg/día y 0,8 mg/kg/día, respectivamente. Las exposiciones en animales a la dosis más alta puesta a prueba fueron de 0,3 a 0,8 veces la exposición humana (basándose en el AUC) a dosis de 15 mg y 45 mg al día. Ponatinib indujo un aumento estadísticamente significativo de neoplasias malignas de células escamosas en la glándula del clítoris en mujeres a 0,8 mg/kg/día.
Ponatinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagénesis bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, ni fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo* a dosis orales de hasta 2000 mg/kg.
Ponatinib puede afectar la fertilidad femenina. En un estudio de fertilidad en ratas macho y hembra, los parámetros de fertilidad de las hembras se redujeron a 1,5 mg/kg/día con una exposición equivalente a 0,43 veces y 1,23 veces el AUC diario en estado estacionario en humanos a la dosis recomendada de 45 mg/día (AUC = 1296 h•ng/mL) y 15 mg/día (451,8 h•ng/mL), respectivamente. Se observó evidencia de pérdida de embriones antes y después de la implantación en ratas hembra. Si bien no hubo efectos sobre los parámetros de fertilidad masculina en el estudio de fertilidad en ratas, los estudios de toxicología a dosis repetidas en monos mostraron degeneración del epitelio de los testículos a exposiciones aproximadamente 3,3 veces la exposición plasmática al fármaco (AUC) en los pacientes que recibieron la dosis recomendada de 45 mg/día.
ESTUDIOS CLÍNICOS
LMC - FC
La eficacia de Ponatinib se evaluó en el estudio 1, un ensayo de optimización de dosis. Los pacientes elegibles tenían LMC - FC cuya enfermedad se consideró resistente o resistente/intolerante a al menos 2 inhibidores de la quinasa previos o tenían la mutación T315I. La resistencia en LMC - FC bajo tratamiento previo con un inhibidor de la quinasa se definió como la imposibilidad de lograr una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética menor (a los 6 meses), una respuesta citogenética mayor (a los 12 meses), o desarrollo de una nueva mutación del dominio de la quinasa de BCR-ABL1 o nueva evolución clonal. Los pacientes debían tener > 1% de BCR-ABL1IS (por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) al ingresar al ensayo. Los pacientes recibieron una de las tres dosis iniciales: 45 mg/ día, 30 mg/ día, o 15 mg/ día. Los pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg o 30 mg tuvieron una reducción de dosis a 15 mg una vez al día al lograr ≤ 1% de BCR-ABL1IS. La principal medida de resultado de eficacia fue ≤ 1% de BCR-ÁBL1IS a los 12 meses. Al momento del análisis, la mediana de duración del seguimiento para la cohorte de 45 mg fue de 28,5 meses. A continuación, solo se describen los resultados de eficacia para la dosis inicial recomendada de 45 mg.
Un total de 282 pacientes recibieron Ponatinib: 94 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 iniciales se describen en la Tabla 1 para los pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg.

Tabla 1: Datos demográficos y características de la enfermedad para el estudio 1

Características de los Pacientes al Ingreso	Ponatinib 45 mg → 15 mg (N= 94)
Edad	
Mediana de años (rango)	46 (10,4 a 81)
Sexo, n (%)	
Masculino	50 (53%)
Raza, n (%)	
Blancos	73 (78%)
Asiáticos	16 (17%)
Otros / Desconocido	4 (4%)
Negros o Afroamericanos	1 (1%)
Estado Funcional ECOG, n (%)	
ECOG 0 o 1	93 (99%)
Historia de la Enfermedad	
La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (rango)	5,5 (1 a 21)
Resistente al Inhibidor de la Quinasa Previo, n (%)	92 (98%)
Presencia de una o más mutaciones del dominio de la quinasa BCR-ABL, n (%)	41 (44%)
Cantidad de Inhibidores de la Quinasa Previos, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
Mutación T315I al inicio del tratamiento	25 (27%)
Comorbilidades	
Hipertensión	29 (31%)
Diabetes	5 (5%)
Hipercolesterolemia	3 (3%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	3 (3%)

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de eficacia en los pacientes con LMC - FC que recibieron Ponatinib a la dosis inicial de 45 mg en el estudio 1

	Ponatinib 45 mg → 15 mg (N= 93)[a]
Respuesta Molecular a 12 meses[b]	
Tasa global de BCR-ABL1IS ≤ 1% % (n/N) (CI del 95%)[c]	42% (37/88)[d] (32%; 53%)
Pacientes con mutación T315I % (n/N) (CI del 95%)	42% (10/24) (22%; 63%)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (CI del 95%)	42% (26/62)[e] (30%; 55%)
Respuesta Citogenética a 12 meses	
Importante (MCyR)[f] % (n/N) (CI del 95%)	49% (42/86)[g] (38%; 60%)
Pacientes con mutación T315I % (n/N) (CI del 95%)	50% (12/24) (29%; 71%)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (CI del 95%)	48% (29/61)[h] (36%; 61%)

(a) Población ITT (N= 93) definida como pacientes que tenían transcripciones de BCR ABL1 (b2a2 / b3a2).
(b) El criterio de valoración primario fue la tasa de BCR-ABL1IS ≤ 1% a los 12 meses. Definido como una proporción del ≤ 1% de transcripciones de BCR ABL a ABL en la Escala Internacional (IS) (es decir, BCR-ABLIS del ≤ 1%; los pacientes deben tener la transcripción / b3a2 / b3a2 (p210)), en sangre periférica medida por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT PCR).
(c) El CI del 95% se calcula utilizando el método exacto binomial (Clopper-Pearson).
(d) Cinco pacientes fueron excluidos del análisis porque no habían logrado el intervalo de tiempo de 12 meses en el estudio.
(e) De los 88 pacientes, dos pacientes no tuvieron una evaluación de mutaciones al inicio del tratamiento y fueron excluidos de la respuesta mediante el análisis de mutaciones.
(f) El criterio de valoración secundario fue MCyR a 12 meses, que combina respuestas citogenéticas tanto completas (sin células Ph+ detectables) como parciales (del 1% al 35% de células Ph+ en al menos 20 metafases).
(g) El análisis se basa en la población citogenética ITT (N= 92) definida como los pacientes que tuvieron una evaluación citogenética al inicio del tratamiento con al menos 20 metafases examinadas. Cinco pacientes que no habían logrado el intervalo de tiempo de 12 meses en el estudio y un paciente que tuvo una respuesta citogenética completa al inicio del tratamiento fueron excluidos del análisis.
(h) De los 86 pacientes, un paciente no tuvo una evaluación de mutaciones al inicio del tratamiento y fue excluido de la respuesta mediante el análisis de mutaciones.

Al momento del análisis, el 73% de los pacientes mantuvieron la respuesta a la dosis reducida de 15 mg. No se logró la mediana de duración de la respuesta (MR2).

LMC - FC, LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL
La eficacia de Ponatinib se evaluó en el estudio 1, un ensayo multicéntrico internacional, abierto, de una sola rama. Los pacientes elegibles tuvieron LMC y Ph+ ALL cuya enfermedad se consideró resistente o intolerante a un inhibidor de la quinasa previo. Los pacientes fueron asignados a una de las seis cohortes según la fase de la enfermedad (LMC - FC, LMC – FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la quinasa previos, y según la presencia de la mutación T315I.
La resistencia en LMC - FC bajo tratamiento previo con un inhibidor de la quinasa se definió como la imposibilidad de lograr una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética menor (a los 6 meses), o una respuesta citogenética mayor (a los 12 meses). Los pacientes con LMC - FC que experimentaron una pérdida de respuesta o desarrollo de una mutación del dominio quinasa en ausencia de una respuesta citogenética completa o progresión a LMC - FA o LMC - FB en cualquier momento con un inhibidor de quinasa previo también fueron considerados resistentes.
La resistencia en LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL se definió como la imposibilidad de lograr una respuesta hematológica mayor (a los 3 meses en LMC - FA, y al mes en LMC - FB y Ph+ ALL), pérdida de respuesta hematológica mayor (en cualquier momento), o desarrollo de una mutación del dominio quinasa en ausencia de una respuesta hematológica mayor completa bajo tratamiento con un inhibidor de quinasa previo. La intolerancia se definió como la interrupción de un inhibidor de quinasa previo debido a toxicidades a pesar de un manejo óptimo en ausencia de una respuesta citogenética completa en pacientes con LMC - FC o una respuesta hematológica mayor para los pacientes con LMC - FA, LMC - FB, o Ph+ ALL.
Los pacientes recibieron una dosis inicial de Ponatinib de 45 mg por vía oral una vez al día.
La principal medida de los resultados de eficacia para los pacientes con LMC - FC fue la respuesta citogenética mayor (MCyR), que incluyó respuestas citogenéticas completas y parciales (CCyR y PCyR). La principal medida de resultado de eficacia para los pacientes con LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL fue la respuesta hematológica mayor (MaHR), definida como una respuesta hematológica completa (CHR) o sin evidencia de leucemia (NEL).
El ensayo incluyó a 449 pacientes, de los cuales 444 fueron elegibles para el análisis de eficacia: 267 pacientes con LMC - FC (cohorte R/I: N=203, T315I: N=64), 83 pacientes con LMC - FA, 62 pacientes con LMC - FB y 32 pacientes con Ph+ ALL. Cinco pacientes no fueron elegibles para el análisis de eficacia debido a la falta de confirmación del estado de la mutación T315I, y estos pacientes no habían recibido dasatinib o nilotinib previamente.
Al finalizar el estudio, la mediana de duración del seguimiento del ensayo (todas las cohortes) fue de 40,5 meses (rango: 0,1 meses a 79,5 meses). La mediana de duración del tratamiento con Ponatinib fue de 35 meses en los pacientes con LMC - FC, 21,1 meses en los pacientes con LMC - FA, 3,2 meses en los pacientes con LMC - FB y 2,9 meses en los pacientes con Ph+ ALL. Las características demográficas al inicio del tratamiento se describen en la Tabla 3.

Tabla 3: Datos demográficos y características de la enfermedad para el estudio 2

Características de los Pacientes al Ingreso	Población de Eficacia (N= 444)
Edad	
Mediana, años (rango)	59 (18 a 94)
Sexo, n (%)	
Masculino	236 (53%)
Raza, n (%)	
Blancos	349 (79%)
Asiáticos	57 (13%)
Negros o Afroamericanos	25 (6%)
Otros / Desconocido	13 (3%)
Estado Funcional ECOG, n (%)	
ECOG = 0 o 1	409 (92%)
Historia de la Enfermedad	
La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (rango)	6,1 (0,3 a 29)
Resistente al Inhibidor de la Quinasa Previo, n (%)	374 (88%)
Presencia de una o más mutaciones del dominio de la quinasa BCR-ABL*, n (%)	244 (55%)
Cantidad de Inhibidores de la Quinasa Previos, n (%)	
1	29 (7%)
2	166 (37%)
≥ 3	249 (56%)
Mutación T315I al inicio del tratamiento	128 (29%)
Comorbilidades	
Hipertensión	159 (35%)
Diabetes	57 (13%)
Hipercolesterolemia	100 (22%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	67 (15%)

* De los pacientes con una o más mutaciones del dominio de la quinasa BCR-ABL detectadas al ingreso, se detectaron 37 mutaciones únicas.

Los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4: Eficacia de Ponatinib en pacientes con LMC - FC resistente o intolerante en el estudio 2

	Global (N=267)	Cohorte	
		Cohorte R/I (N=203)	Cohorte T315I (N=64)
Respuesta Citogenética			
Importante[a] (MCyR) (CI del 95%)	55% (49%; 62%)	51% (44%; 58%)	70% (58%; 81%)
Completa (CCyR) (CI del 95%)	46% (40%; 52%)	40% (33%; 47%)	66% (53%; 77%)
Respuesta Molecular Importante[b] (CI del 95%)	40% (35%; 47%)	35% (28%; 42%)	58% (45%; 70%)

(a) El criterio de valoración primario para las cohortes LMC - FC fue MCyR a 12 meses, que combina respuestas citogenéticas tanto completas (sin células Ph+ detectables) como parciales (del 1% al 35% de células Ph+ en al menos 20 metafases).
(b) El criterio de valoración secundario para las cohortes LMC - FC fue MMR (proporción de pacientes que cumplieron los criterios para MMR al menos una vez después del inicio del tratamiento del estudio) medido en sangre periférica. Definido como una proporción del ≤ 0,1% de transcripciones de BCR ABL a ABL en la Escala Internacional (IS) (es decir, BCR-ABLIS del ≤ 0,1%; los pacientes deben tener la transcripción b2a2 / b3a2 (p210)), en sangre periférica medida por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT PCR).

En los pacientes con LMC - FC que lograron MCyR o MMR, la mediana del tiempo de respuesta fue de 3 meses (rango: 1,8 a 12,3 meses) y 6 meses (rango: 2 a 60,2 meses), respectivamente. Con un seguimiento mínimo de 60 meses, aún no se habían alcanzado las medianas de duración de MCyR (rango: 1 día a 70,1 meses) y MMR (rango: 1 día a 67,8 meses).

Tabla 5: Eficacia de Ponatinib en pacientes con enfermedad avanzada resistente o Intolerante (incluye las cohortes R/I y T315I) en el estudio 2

	LMC - FA Global (N= 83)	LMC - FB Global (N= 62)	Ph+ ALL Global (N= 32)
Respuesta Hematológica			
Importante[a] (MaHR) (CI del 95%)	57% (45%; 68%)	31% (20%; 44%)	41% (24%; 59%)
Completa[b] (CHR) (CI del 95%)	51% (39%; 62%)	21% (12%; 33%)	34% (19%; 53%)

(a) El criterio de valoración primario para los pacientes con LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL fue MaHR a los 6 meses, que combina respuestas hematológicas completas y sin evidencia de leucemia.
(b) CHR: WBC ≤ ULN institucional, ANC ≥ 1000/mm³, plaquetas ≥ 100.000/mm³, sin blastos ni promielocitos en sangre periférica, blastos en médula ósea ≤ 5%, < 5% mielocitos + metamielocitos en sangre periférica, basófilos < 5% en sangre periférica, sin afectación extramedular (incluida la ausencia de hepatomegalia o esplenomegalia).

La mediana de tiempo hasta MaHR en los pacientes con LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL fue de 0,8 meses (rango: 0,4 a 6,3 meses), 1,0 mes (rango: 0,4 a 4 meses) y 0,7 meses (rango: 0,4 a 6 meses), respectivamente. La mediana de duración hasta MaHR para los pacientes con LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL fue de 14 meses (rango: 1,3 a 74,3 meses), 6,5 mes (rango: 1,9 a 64,7 meses) y 3,5 meses (rango: 1,9 a 13,7 meses), respectivamente.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Posología
Pacientes adultos con LMC - FC:
La dosis inicial recomendada es de 45 mg de Ponatinib una vez al día con una reducción a 15 mg una vez al día al lograr ≤ 1% de BCR-ABL1IS. Los pacientes con pérdida de respuesta pueden volver a aumentar la dosis de Ponatinib a una dosis previamente tolerada de 30 mg o 45 mg una vez al día. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
También se debe considerar discontinuar Ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

Pacientes adultos con LMC - FA o LMC - FB y Ph+ ALL:
No se ha identificado la dosis óptima de Ponatinib.
La dosis inicial recomendada es de 45 mg de Ponatinib una vez al día. Considerar la reducción de la dosis de Ponatinib para los pacientes con LMC - FA que hayan logrado una respuesta citogenética mayor. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
También se debe considerar discontinuar Ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

Forma de administración
Aconsejar a los pacientes lo siguiente:
• Nibclus se puede ingerir con o sin alimentos
• Tragar los comprimidos recubiertos enteros. No triturar, romper, cortar, ni masticar los comprimidos recubiertos
• En caso de olvido de dosis, tomar la siguiente dosis al día siguiente a la hora programada regularmente

Modificaciones de dosis para reacciones adversas
La Tabla 6 muestra las modificaciones de dosis recomendadas de Nibclus para reacciones adversas y en la Tabla 7, se observan las reducciones de dosis recomendadas de Nibclus para reacciones adversas.

Tabla 6: Modificaciones de Dosis Recomendadas de Nibclus para Reacciones Adversas

Reacciones Adversas	Gravedad	Modificaciones de Dosis
AOE: cardiovascular o cerebrovascular	Grado 1	Interrumpir Nibclus hasta que se resuelva, luego reanudar a la misma dosis.
	Grado 2	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. Discontinuar Nibclus si reaparece.
	Grado 3 o 4	Discontinuar Nibclus.
AOE: vascular periférico y otros o VTE	Grado 1	Interrumpir Nibclus hasta que se resuelva, luego reanudar con la misma dosis.
	Grado 2	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la misma dosis. En caso de recurrencia, interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja.
	Grado 3	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. Discontinuar Nibclus si reaparece.
	Grado 4	Discontinuar Nibclus.
Insuficiencia Cardiaca	Grado 2 o 3	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. Discontinuar Nibclus si reaparece.
	Grado 4	Discontinuar Nibclus.
Hepatotoxicidad	AST o ALT más de 3 veces el ULN	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja.
	AST o ALT al menos 3 veces el ULN concurrente con bilirrubina más de 2 veces el ULN y fosfatasa alcalina menos de 2 veces el ULN	Discontinuar Nibclus.
Pancreatitis y Aumento de la Lipasa	Lipasa sérica más de 1 a 1,5 veces el ULN	Considerar la interrupción de Nibclus hasta que se resuelva, luego reanudar con la misma dosis.
	Lipasa sérica más de 1,5 a 2 veces el ULN, 2 a 5 veces el ULN y asintomática, o pancreatitis radiológica asintomática	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1 (menos de 1,5 veces el ULN), luego reanudar con la siguiente dosis más baja.
	Lipasa sérica más de 2 a 5 veces el ULN y sintomática, pancreatitis sintomática de Grado 3, o lipasa sérica más de 5 veces el ULN y asintomática	Interrumpir Nibclus hasta la resolución completa de los síntomas y después de la recuperación del aumento de la lipasa de Grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja.
	Pancreatitis sintomática y lipasa sérica superior a 5 veces el ULN	Discontinuar Nibclus.
Mielosupresión	RAN inferior a 1 x 10^9/L o plaquetas inferior a 50 x 10^9/L	Interrumpir Nibclus hasta que el RAN sea de al menos 1,5 x 10^9/L y plaquetas al menos 75 x 10^9/L, luego reanudar con la misma dosis. En caso de recurrencia, interrumpir Nibclus hasta resolución, luego reanudar con la siguiente dosis más baja.
Otras Reacciones Adversas No Hematológicas	Grado 1	Interrumpir Nibclus hasta que se resuelva, luego reanudar con la misma dosis.
	Grado 2	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la misma dosis. En caso de recurrencia, interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja.
	Grado 3 o 4	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. Discontinuar Nibclus si reaparece.

Basándose en CTCAE v5.0: Grado 1 - leve, Grado 2 - moderado, Grado 3 - grave, Grado 4 - potencialmente mortal
ULN = Límite superior a lo normal para el laboratorio; AOE = Evento Oclusivo Arterial; VTE = Evento Tromboembólico Venoso; RAN = recuento absoluto de neutrófilos

Tabla 7: Reducciones de Dosis Recomendadas de Nibclus para Reacciones Adversas

Reducción de Dosis	Posología para los Pacientes con LMC - FC	Posología para los Pacientes con LMC - FA, LMC - FB, y Ph+ ALL
Primera	30 mg por vía oral una vez al día	30 mg por vía oral una vez al día
Segunda	15 mg por vía oral una vez al día	15 mg por vía oral una vez al día
Tercera	10 mg por vía oral una vez al día	Interrumpir permanentemente Ponatinib en los pacientes que no puedan tolerar 15 mg por vía oral una vez al día.
Reducción Subsecuente	Interrumpir permanentemente Ponatinib en los pacientes que no puedan tolerar 10 mg por vía oral una vez al día.	

Modificación de dosis para la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A
Evitar la administración concomitante de Nibclus con inhibidores potentes de CYP3A. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente de CYP3A, reducir la dosis de Nibclus como se recomienda en la Tabla 8.
Después de discontinuar el inhibidor potente de CYP3A durante 3 a 5 vidas medias de eliminación, reanudar la dosis de Nibclus que fue tolerada antes de iniciar el inhibidor potente de CYP3A.

Tabla 8: Posología recomendada de Nibclus para la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A

Posología de Nibclus vigente	Posología recomendada de Nibclus con un inhibidor potente de CYP3A
45 mg por vía oral una vez al día	30 mg por vía oral una vez al día
30 mg por vía oral una vez al día	15 mg por vía oral una vez al día

Posología para los pacientes con insuficiencia hepática
Reducir la dosis inicial de Nibclus de 45 mg una vez al día a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática preexistente (Child-Pugh A, B, o C).

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Eventos oclusivos arteriales
Se han informado eventos oclusivos arteriales (AOEs), incluso muertes, en los pacientes que recibieron Ponatinib en el estudio 1 y en el estudio 2.
En el estudio 1 de los 94 pacientes que han recibido una dosis inicial de 45 mg (45 mg → 15 mg), el 13% experimentó AOEs, de los cuales el 9%, 2,1%, y 2,1% experimentaron AOEs cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición del primer evento cardiovascular, cerebrovascular, o vascular periférico