Colorante amarillo tartrazina, laca alumínica (Cl 19140) .. Óxido de Hierro Amarillo (Cl 77492) 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 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") " "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:

resunciencia Cardiaca:

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 Nibolus 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 paciei tratados con Ponatinib. Monitorear las pruebas de función hepática. Interrumpir o discontir Nibclus basándose en la gravedad (Ver "Posología y Administración" y "Advertencias y December 1888

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 PARIMACOLOGICAS

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_{so} de 0,4 nM y 2,0 nM, respectivamente. Ponatinib inhibió la actividad *in vitro* de otras quinasas con concentraciones de IC_{so} 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.

En el estudio 2, la relacion intensidad-seguridad indico 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_{mix} 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_{mix} y AUC_{moa} de Ponatinib 45 mg por vía oral una
vez al día en presunto estado estacionario en los pacientes con neoplasiás malignas hematológicas avanzadas
fueron 73 ng/mL (74%) y 1253 ngehr/mL (73 %), respectivamente. La exposición aumentó aproximadamente un
90% (mediana) [rango: 20% - 440%] entre la primera dosis y el presunto estado estacionario.

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_{mix}) 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.

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.

<u>Metabolismo</u>
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.

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:NF} y la C_{máx} 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_{max} 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_{n.INF} y la C_{mér} de Ponatinib un 6% y 25%,

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.

exposición númana (basandose en el n.AUC) a dosis de 15 mg y 45 mg ai dia. Ponatinio indujó un aumento estadísticamente significativo de neoplasias malignas de células escamosas en la glándula del ciltóris en mujeres a 0,8 mg/kg/día. Ponatinio no fue mutagénico 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. Ponatinio 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 epítelio de los testículos a exposiciónes aproximadamente 3,3 veces la exposición plasmática al fármaco (AUC) en los pacientes que recibieron la dosis recomendada de 45 mg/día. ESTUDIOS CLINICOS

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 previso o tenían la mutación 73151. La resistencia en LMC - FC bajo tratamiento previo con un inhibidor de la quinasa se definió como la imposibilidad de lograr una respuesta hematológica compeleta (a los 3 meses), una respuesta citogenética mayor (a los 12 meses), o desarrollo de una nueva mutación del dominio de la quinasa de BCR-ABL11 o nueva evolución clonal. Los pacientes debian tener > 1% de BCR-ABL11S (por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) al ingresar al ensayo. Los pacientes recibieron una dosis iniciales 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-ABL11S. La principal medida de resultado de efficacia fue ≤ 1% de BCR-ABL11S 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 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 45 mg.

La características demográficas iniciales se describen en la Tabla 1 para los pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg.

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,	5,5 (1 a 21)
años (rango)	
Resistente al Inhibidor de la Quinasa Previo, n (%)	92 (98%)
Presencia de una o más mutaciones del dominio de la guinasa 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%)

dosis inicial de 45 mg en el estudio 1	
	Ponatinib 45 mg → 15 mg (N= 93) ^(a)
Respuesta Molecular a 12 meses ^(b)	

Tabla 2: Resultados de eficacia en los pacientes con LMC - FC que recibieron Ponatinib a la

	(N= 93)**/
Respuesta Molecular a 12 meses ^(b)	
Tasa global de BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 1%	
% (n/N)	42% (37/88) ^(d)
(Cl del 95%) ^(c)	(32%; 53%)
Pacientes con mutación T315I	
% (n/N)	42% (10/24)
(Cl del 95%)	(22%; 63%)
Pacientes sin mutación T315I	
% (n/N)	42% (26/62) ^(e)
(Cl del 95%)	(30%; 55%)
Respuesta Citogenética a 12 meses	
Importante (MCyR) ^(f)	
% (n/N)	49% (42/86) ^(g)
(Cl del 95%)	(38%; 60%)
Pacientes con mutación T315I	
% (n/N)	50% (12/24)
(Cl del 95%)	(29%; 71%)
Pacientes sin mutación T315I	
% (n/N)	48% (29/61) ^(h)
(Cl del 95%)	(36%; 61%)
(Cl del 95%) (a) Población ITT (N=93) definida como pacientes que tenían transcrip	ciones de BCR ABL1 (b2a2 / b3a2).

criterio de valoración primario fue la tasa de BCR-ABL1IS ≤ 1% a los 12 meses. Definido como una proporción del ≤ 1% de ripciones de BCR ABL a ABL en la Escala Internacional (IS) (es decir, BCR-ABLIS del ≤ 1%; los pacientes deben tener piciolin 262 € 1032 (p210)), en sangre periférica medida por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

(b) El criterio de valories de BCR ABL a ABL en la Escala internautoriar (10), per transcripciones de BCR ABL a ABL en la Escala internautoriar (10), per transcripciones de BCR ABL (p210)), en sangre periférica medida por reacción en cadena de la polimerasa cum entranscripcion (p21 PCR).

(c) El Cl 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 lue MCR a 12 meses, que combina respuestas citogenéticas atanto completas (sin células Ph-edetcatales) como pacientes (del 1% al 35% de células Ph-en al menos 20 metalases).

(g) El análisis se basa en la población citogenética al 17 (N=2) definida como los pacientes que tuvieron una evaluación citogenética al inicio del tratamiento con al menos 20 metalases examinadas. Cinco pacientes que no habían logrado el intervalo de tiempo de 12 meses inicio del tratamiento con al menos 20 metalases examinadas. Cinco pacientes que no habían logrado el intervalo de tiempo de 12 meses inicio del tratamiento con al menos 20 metalases examinadas. Cinco pacientes que no habían logrado el intervalo de tiempo de 12 meses inicio del tratamiento y fue excluido de la respuesta

Al momento del análisis, el 73% de los pacientes mantuvieron la respuesta a la dosis reducida de 15 mg. No se

LMC - FC, LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL udio 1, un ensayo multicéntrico internacional, abierto, de una sola rama. ites elegibles tuvieron LMC y Ph+ ALL cuya enfermedad se consideró resistente o intolerante a 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 enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia (R/I) a inhibidores de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB / entermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /PH ALL), resistencia o intolerancia (FVI) a innibidores de la quinasa previos, y según la presencia de la mutación T315. 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. 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 domino quinasa en a ussencia 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 pear 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 - 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, T315!: 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 previamen te. 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 - F0, 2,1 meses en los pacientes con LMC - F3, 2,2 meses en los pacientes con LMC - F3 (2,2 meses en los pacientes con LMC - F3 (2,5 meses en los pacientes con Ph+ ALL. Las características demográficas al inicio del tratamiento se describen

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%)	

Los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 4 v 5. Tabla 4: Eficacia de Ponatinib en pacientes con LMC - FC resistente o intolerante en el estudio 2

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración

	Global	Cohorte	
	(N=267)	Cohorte R/I (N=203)	Cohorte T315I (N=64)
Respuesta Citogenética			
Importante ^(a) (MCyR) (Cl del 95%)	55% (49%; 62%)	51% (44%; 58%)	70% (58%; 81%)
Completa (CCyR) (Cl 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 co completas (sin células Ph+ detectables) como pio (b) El criterio de valoración secundario para las i MMR al menos una vez después del inicio del tri 0,1% de transcripciones de BCR ABL a ABL en la transcripción b2a2 / b3a2 (p210)), en sangre	arciales (del 1% al 35% de c cohortes LMC - FC fue MMI atamiento del estudio) medi la Escala Internacional (IS)	élulas Ph+ en al menos 20 R (proporción de pacientes do en sangre periférica. Do (es decir, BCR-ABLIS del :	D metafases). s que cumplieron los criterios par efinido como una proporción del ≤ 0,1%; los pacientes deben tene

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)

ango: i dia a 67,8 meses).			
labla 5: Eficacia de Ponatinib en par incluye las cohortes R/I y T315I) en		ad avanzada resisten	te o Intolerante
	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%)
El criterio de valoración primario para los pac spuestas hematológicas completas y sin eviden CHR: WBC ≤ ULN institucional, ANC ≥ 1000/m médula ósea ≤ 5%, < 5% mielocitos + meta tramedular (incluida la ausencia de hepatomega	cia de leucemia. m³, plaquetas ≥ 100.000/mm mielocitos en sangre perifér	3, sin blastos ni promielocito	s en sangre periférica, blastos

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 13,7 meses), 7,5 meses (rango: 1,9 a 13,7 meses), respectivamente.

Pacientes adultos con LMC - FC: 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 enfermeda 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. 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).

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 r	ecomendadas de Nibclus para reacciones adversas.
Tabla 6: Modificacione	s de Dosis Recomend	dadas de Nibclus para Reacciones Adversas
Reacciones Adversas	Gravedad	Modificaciones de Dosis
AOE: cardiovascular o	Grado 1	Interrumpir Nibclus hasta que se resuelva, luego reanudar a
cerebrovascular		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	Grado 1	Interrumpir Nibclus hasta que se resuelva, luego reanudar
periférico y	Overde O	con la misma dosis.
otros o VTE	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
		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	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la
	veces el ULN	siguiente dosis más baja.
	AST o ALT al menos	Discontinuar Nibclus.
	3 veces el ULN concurrente con	
	bilirrubina más de 2	
	veces el ULN v	
	fosfatasa alcalina menos	
	de 2 veces el ULN	
Pancreatitis y Aumento		Considerar la interrupción de Nibclus hasta que se resuelva,
de la Lipasa	a 1.5 veces el ULN	luego reanudar con la misma dosis.
ao la Espaoa		Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1 (menos de 1,5 veces
	1.5 a 2 veces el ULN.	el ULN), luego reanudar con la siguiente dosis más baja.
	2 a 5 veces el ULN v	,,g
	asintomática, o	
	pancreatitis radiológica	
I	a almta ma ética	

	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°/L o plaquetas inferior a 50 x 10°/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	Grado 1	Interrumpir Nibclus hasta que se resuelva, luego reanudar con la misma dosis.
Hematológicas	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.

	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 d	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 - 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		
Reducción Subsecuente	Interrumpir permanentemente Ponatinib en los pacientes que no puedan tolerar 10 mg por vía oral una vez al día.	los pacientes que no puedan tolerar 15 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 Después de discontinuar el inhibidor potente de CYP3A durante 3 a 5 vidas medias de eliminación, reanuda

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

rsensibilidad 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 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 fue de 4,5 meses (rango: 12 días a 2,1 años), 1 año (rango: 5,9 meses a 1,6 años), y 3,6 meses (rango: 23 días a 6,3 meses), respectivamente. Se produjeron AOEs de Grado 3 o 4 en el 5% de los pacientes; los AOEs de Grado 3 o 4 más frecuentes fueron infarto de miocardio, sindrome coronario agudo, trombosis arterial, ictus isquémico, e infarto cerebral isquémico (1,1% cada uno). Se produjeron AOEs mortales en 2 pacientes (2,1%); ambos fueron muerte súbita. Los AOEs fueron más frecuentes con el aumento de la edad. En el estudio 2, el 26% de 449 pacientes experimentaron AOEs, de los cuales el 15%, 7%, y 11% experimentaron AOEs cardiovasculares, cerebrovasculares, y vasculares periféricos, respectivamente. Algunos pacientes experimentaron colusión vascular recurrente o multisitio. La mediana de tiempo hasta la aparición de los primeros AOEs cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos fue de 1 año (rango: 1 día a 4,1 años), 1,4 años (rango: 2 días a 4,5 años) y 2 años (rango: 10 días a 4,9 años), respectivamente. Se produjeron AOEs de Grado 3 o 4 en el 14% de los pacientes; los AOEs de Grado 3 o 4 más frecuentes fueron entermedad arterial colusiva periférica (3,1%), infarto de miocardio (2%), enfermedad arterial coronaria (1,6%), e infarto cerebral (1,6%). Se produjeron AOEs mortales en 9 pacientes (2%); el AOE mortal más frecuente fue paro cardíaco (0,9%). inib en el estudio 1 y en el estudio 2.

mortal más frecuente fue paro cardíaco (0.9%). En el estudio 2, se produjeron AOEs mortales y potencialmente mortales dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento con 45 mg y a niveles de dosis tan bajos como 15 mg por día. Los pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular, incluidos los pacientes de 50 años o menos, experimentaron AOEs. Los AOEs fueron más frecuentes con el aumento de la edad y en pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes, o hipercolesterolemia. Los factores de riesgo más comunes en pacientes con AOEs fueron antecedentes de hipertensión (67%; 77/115), hipercolesterolemia (59%; 68/115) y enfermedad cardíaca po isquiámica (43%: 49/115). tueron antecedentes de hipertension (67%; 7/7115), hipercolesterolemia (59%; 68/115) y entermedad cardíaca no isquémica (439%; 49/115). En el estudio 2, los pacientes desarrollaron insufficiencia cardíaca concurrente o posterior a un evento isquémico micoárdico. Los pacientes requirieron procedimientos de revascularización (coronaria, cerebrovascular y arterial periférica). Ponatinib causó estenosis en múltiples segmentos en los principales vasos arteriales que irrigan el cerebro (p.ej., arteria carótida, vertebral, cerebral media). Los pacientes desarrollaron necrosis en la parte digital o distal de las extremidades que requirieron amputaciones. En algunos pacientes tratados con Ponatinib se produjo estenosis de la arteria renal asociada con empeoramiento, hipertensión lábil o resistente al tratamiento. En el estudio 1, los pacientes con hipertensión no controlada o diabetes y los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, no controlada o activa, incluidos los antecedentes de infarto de miocardio, infarto vascular periférico, procedimiento de revascularización, insufficiencia cardíaca congestiva, tromboembolismo venoso o arritmias auriculares / ventriculares clínicamente significativas o artividas auriculares / ventriculares clínicamente significativa o contendente de destado cardiovascular activa o clínicamente significativa, incluido cualquier historial de arritmias auriculares / ventriculares clínicamente significativa o antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva dentro de los 3 meses previos a la primera dosis de Ponatinib, fueron excluidos. Considerar si se espera que los beneficios de Nibclus superen los riesgos. ardíaca no isquémica (43%: 49/115).

Monitorear la evidencia de AOEs. Interrumpir, luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibolus basándose en la recurrencia / gravedad. Considerar el riesgo-beneficio para orientar la

Se han producido VTEs serios o graves en los pacientes que recibieron Ponatinib.

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, 1 paciente experimentó una VTE (cclusión de la vena retiniana de Grado 1).

En el estudio 2, se produjeron VTEs en el 6% de 449 pacientes, incluso serios o graves (Grado 3 o 4) en el 5,8%. Las VTEs incluyeron trombosis venosa profunda (2,2%), embolia pulmonar (1,8%), tromboflebitis superficial (0,7%), oclusión de la vena retiniana (0,7%) y trombosis de la vena retiniana (0,4%) con pérdida de visión. Se produjeron VTEs en el 10% de los 62 pacientes con LMC - FB, 9% de los 32 pacientes con Ph+ ALL, visión. Se produjeron VTEs en el 10% de los 62 pacientes con LMC - FB, 9% de los 32 pacientes con Ph+ ALL, 6% de los 270 pacientes con LMC - FC. 9 3,5% de los 85 pacientes con LMC - FA. Monitorear la evidencia de VTEs. Interrumpir, luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la recurrencia / gravedad.

Insuficiencia cardíaca Se han producido eventos de insuficiencia cardíaca mortal, seria o grave en los pacientes que recibieron En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjeron eventos de En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjeron eventos de insuficiencia cardíaca en el 12% de los pacientes; el 1,1% experimentó insuficiencia cardíaca seria o grave (Grado 3 o 4). Los eventos de insuficiencia cardíaca informados más frecuentemente (> 1 paciente cada uno) fueron hipertrofia ventricular izquierda (2,1%) y aumento de BNP (2,1%). En el estudio 2, se produjo una insuficiencia cardíaca grave o mortal. Se produjeron eventos de insuficiencia cardíaca en el 9% de 449 pacientes; el 7% experimentó insuficiencia cardíaca seria o grave (Grado 3 o superior). Los eventos de insuficiencia cardíaca informados más frecuentemente (2 2%) fueron insuficiencia cardíaca congestiva (3,1%), fracción de eyección reducida (2,9%), e insuficiencia cardíaca (2%). Monitorrea a los pacientes para detectar signos o sintomas compatibles con insuficiencia cardíaca y controlar. Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas compatibles con insuficiencia cardíaca y controlar la insuficiencia cardíaca según lo indicado clínicamente. Interrumpir, luego resuniciencia cardíaca vento de la vaciona de insuficiencia cardíaca nueva o empeoramiento de la ya

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 Nibclus, se debe evaluar este riesgo de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Ponatinib puede causar hepatotoxicidad, incluso insuficiencia hepática y muerte. En 3 pacientes se produjo insuficiencia hepática fulminante que provocó la muerte, y en uno de estos pacientes se produjo insuficiencia hepática dentro de la semana siguiente al inicio de Ponatinib. Estos casos mortales se produjeron en pacientes con LMC - FB o Ph+ ALL. con LMC - FB o Ph+ ALL.

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo hepatotoxicidad en el 25% de los pacientes; el 6% experimentó hepatotoxicidad de Grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hepatotoxicidad fue de 1,9 meses, con un rango de 3 días a 1,9 años. Los eventos hepatotóxicos más frecuentes fueron aumentos de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa (GGT). En el 22% de los 18 pacientes que informaron aumento de ALT o AST, el evento no se resolvió a la fecha del último seguimiento. En el estudio 2, se produjo hepatotoxicidad en el 32% de 449 pacientes; el 13% experimentó hepatotoxicidad de Grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hepatotoxicidad fue de 3,1 meses, con un rango de 1 día a 4,9 años. Losepatotóxicos más frecuentes fueron aumentos de ALT, AST, GGT, bilirrubina, y

450 mm x 360 mm

fosfatasa alcalina. En el 9% de los 88 pacientes que informaron aumento de ALT o AST, el evento no se resolvió a la fecha del último seguimiento.

Controlar las pruebas de función hepática al inicio del tratamiento, luego al menos una vez al mes o según lo indicado clínicamente. Interrumpir, luego reanudar con una dosis reducida o discontinuar Nibclus basándose en la recurrencia / gravedad.

Hipertensión Se ha producido hipertensión seria o grave, incluidas crisis hipertensivas, en los pacientes que recibieron

Se ha producido hipertensión seria o grave, incluidas crisis hipertensivas, en los pacientes que recibieron Ponatinib.

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjeron eventos de hipertensión en el 32% de los pacientes; el 10% experimentó hipertensión seria o grave. En el 26% de 94 pacientes, se produjo cualquier aumento de la presión arterial sistólica o diastólica (definida como un aumento de la presión arterial sistólica o diastólica (definida como un aumento de la presión arterial diastólica ≤ 80 mmHg a ≥90 mmHg o el desarrollo de un aumento de la presión arterial de grado 2 o superior en pacientes con presión arterial normal al inicio) después del inicio del tratamiento. El aumento de la FB de Grado 1 se produjo en el 57%, la FB de Grado 2 en el 35% y la FB de Grado 3 en el 15%.

Dos pacientes (2,1%) experimentaron hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensivas).

En el estudio 2, se informaron eventos de hipertensión en el 32% de 449 pacientes; el 13% experimentó hipertensión seria o grave. Se produjeron aumentos de la FB sistólica o diastólica de Grado 2 o superior, posteriores al tratamiento, en pacientes con presión arterial normal al inicio del tratamiento en el 44% de 449 pacientes. El aumento de la FB de Grado 1 se produjo en el 26%, la FB de Grado 2 o en el 45% y la FB de Grado 3 en el 26%. Dos pacientes (< 1%) experimentaron hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensión asociada con confusión, dolor de cabeza, dolor de pecho o dificultad para respirar. Monitorear la presión arterial al inicio del tratamiento y gestionar la hipertensión según lo indicado clínicamente. Interrumpir, reducir la dosis o detener Nibclus si la hipertensión no está médicamente controlada. En caso de hipertensión con empeoramiento significativo, lábil o resistente al tratamiento, interrumpir Nibclus y considerar la posibilidad de evaluar la estenosis de la arteria renal.

Se ha producido pancreatitis seria o grave en los pacientes que recibieron Ponatinib. se na producido pancreatitis seria o grave en los pacientes que recibieron Ponatinib. En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo pancreatitis en el 23% de los pacientes; el 15% experimentó pancreatitis seria o grave (Grado 3 o 4). La pancreatitis provocó la discontinuación del tratamiento en el 1,1% de los pacientes y la interrupción y/o reducción en el 20% de los pacientes. La mediana de tiempo de aparición de la pancreatitis fue de 23 días (rango: 3 días a 5,6 meses). Tres de los cuatro casos de pancreatitis clínica que condujeron a la modificación de la dosis o a la discontinuación del tratamiento se resolvieron en 2 semanas. Las anomalías de laboratorio de aumento de la amiliasa se produjeron en el 11% de los pacientes, mientras que el aumento de la lipasa se produjo en el 34% de los pacientes.

En el estudio 2, se produjo pancreatitis en el 26% de 449 pacientes, el 17% experimentó pancreatitis seria o grave (Grado 3 o 4). La pancreatitis provocó la discontinuación del tratamiento en el 0,4% de los pacientes y la interrupción y/o reducción en el 17% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la pancreatitis fue de 29 días (rango: 1 día a 4 años). Diecinueve de los 28 casos de pancreatitis clínica que condujeron a la modificación de la dosis o a la discontinuación del tratamiento se resolvieron en 2 semanas. Las anomalías de laboratorio de aumento de la amiliasa se produjeron en el 18% de los pacientes, mientras que los aumentos de la lipasa se produjeron en el 39% de los pacientes. que ios aumentos de la lipasa se produjeron en el 39% de los pacientes. Monitorear la lipasa sérica cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y luego mensualmente a partir de entonces o según lo indicado clínicamente. Considerar el monitoreo adicional de la lipasa sérica en los pacientes con antecedentes de pancreatitis o abuso de alcohol. Interrumpir, luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la gravedad. Evaluar la pancreatitis cuando el aumento de la lipasa esté acompañado de síntomas abdominales.

Aumento de Toxicidad para CML en Fase Crónica recientemente diagnosticada

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado en el tratamiento de primera línea de pacientes recientemente diagnosticados con LMC - FC, Ponatinib 45 mg una vez al día como agente único aumentó el riesgo de reacciones adversas serias al doble en comparación con imatinib 40 mg como agente único una vez al día. La mediana de exposición para el tratamiento fue de menos de 6 meses. El ensayo se detuvo por seguridad. Las trombosis y oclusiones arteriales y venosas se produjeron al menos con el doble de frecuencia en la rama de Ponatinib en comparación con la rama de imatinib. En comparación con los pacientes tratados con imatinib, los pacientes tratados con Ponatinib mostraron una mayor incidencia de mielosupresión, pancreatitis, hepatotoxicidad, insuficiencia cardiaca, hipertensión y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Nibclus no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de los pacientes recientemente diagnosticados con LMC - FC.

Neuropatía
En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo hepatotoxicidad en el 7% de los pacientes. Se produjo neuropatía periférica en el 6% de los pacientes. Las neuropatías periféricas informadas más frecuentemente fueron hipoestesia (2,1%), debilidad muscular (2,1%), y parestesia (2,1%). Se desarrolló neuropatía craneal en 1 paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición de neuropatía periférica fue de 7,7 meses (rango: 1,5 meses a 1,4 años).
En el estudio 2, se produjo neuropatía en el 22% de los pacientes; el 2,4% experimentó neuropatía de Grado 3 o 4. Se produjo neuropatía periférica en el 20% de 449 pacientes; el 1,8% experimentó neuropatía periférica de Grado 3 o 4. Las neuropatías periféricas informadas más frecuentemente fueron parestesia (5%), neuropatía periférica (4,5%), e hipoestesia (3,6%). Se produjo neuropatía periférica y neuropatía craneal fue de 5,3 meses (rango: 1 día a 4,1 años) y 1,2 años (rango: 18 días a 4 años), respectivamente. Monitorear a los pacientes para detectar sintomas de neuropatía, tales como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, sensación de ardor, dolor neuropático, o debilidad. Interrumpir, luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la recurrencia / gravedad.

En los pacientes tratados con Ponatinib se han producido toxicidades oculares serias que conducen a ceguera o visión borrosa. o visión borrosa. En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjeron toxicidades oculares en el 11% de los pacientes: el 1,1% experimentó una toxicidad ocular seria o grave. Las toxicidades oculares más frecuentes fueron visión borrosa y dolor ocular. En el 2,1% de los pacientes, se produjeron toxicidades retinianas, incluida la degeneración macular relacionada con la edad y la oclusión de las venas retinianas.
En el estudio 2, se produjeron toxicidades oculares en el 30% de 449 pacientes: el 3,6% experimentó una toxicidad ocular seria o grave. Las toxicidades oculares más frecuentes fueron ojo seco, visión borrosa, y dolor ocular. Se produjeron toxicidades retinianas en el 3,6% de los pacientes. Las toxicidades retinianas más frecuentes fueron edema macular, oclusión de la vena retiniana, hemorragia retiniana, y flotadores vítreos Llevar a cabo exámenes exhaustivos de la vista al inicio y periódicamente durante el tratamiento

Hemorragias

Se han producido eventos de hemorragia mortal y seria en los pacientes que recibieron Ponatinib.

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo hemorragia en el 12% de los pacientes; 1 paciente experimentó un hematoma subdural grave.

En el estudio 2, se produjo hemorragia en el 28% de 449 pacientes, el 6% experimentó hemorragia seria y el 1,3% experimentó hemorragia mortal. La incidencia de eventos hemorrágicos serios fue mayor en pacientes con LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL. Hemorragia gastrointestinal y hematoma subdural fueron las hemorragias serias informadas más frecuentemente, cada una de las cuales se produjo en el 0,9% de los pacientes. La mayoría de las hemorragias y produjeron en pacientes con trombocitopenia de Grado 4.

Monitorear la hemorragia y tratar a los pacientes según lo indicado clínicamente. Interrumpir, luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la recurrencia / gravedad.

Potonción de Líquidos Se han producido eventos de retención de líquidos mortal y sería en los pacientes que recibieron Ponatinib. En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo retención de líquidos en el 5% de los pacientes. Los eventos de retención de líquidos más frecuentes fueron edema periférico (2,1%) y derrame pleural (2,1%). En el estudio 2, se informaron eventos de retención de líquidos en el 33% de 449 pacientes; el 4,5% experimentó retención de líquidos seria. Un caso de edema cerebral fue mortal. La retención de líquidos seria incluyó derrame pleural (1,6%), derrame pericárdico (1,6%), y angioedema (0,4%). Los eventos de retención de líquidos más frecuentes fueron edema periférico (17%), derrame pleural (9%), derrame pericárdico (4,2%), e hinchazón periférica (3,8%). de líquidos y tratar a los pacientes según lo indicado clínicamente. Interrumpir, luego dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la recurrencia /

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjeron arritmias cardíacas en el 15% de los pacientes; el 4.3% experimentó arritmias cardíacas de Grado 3 o 4. Las arritmias cardíacas de Grado 3 o 4 incluyeron fibrilación auricular paro cardiorrespiratorio, extrasístoles supraventiculares y En el estudio 2, se produjeron arritmias cardíacas en el 20% de 449 pacientes: el 7% experimentó arritmias cardíacas de Grado 3 o 4. Se produjeron arritmias ventriculares en el 3,4% de los 89 pacientes que informaron una arritmia, siendo un evento de Grado 3 o 4. Las bradiarritmias sintomáticas que condujeron al implante de marcapasos ocurrieron en el 1% de los pacientes. La fibrilación auricular fue la arritmia cardíaca más frecuente (8%), siendo el 3,3% de Grado 3 o 4. Otros eventos de arritmia de Grado 3 o 4 incluyeron síncope (2%), taquicardia y bradicardia (0,4% cada una), y prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, bradicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, taquicardia auricular, bloqueo auriculoventricular completo, paro cardiorrespiratorio, pérdida del conocimiento, y disfunción del nódulo sinusal (0,2% cada uno). Para 31 pacientes, la arritmia condujo a la hospitalización. Monitorear los signos y síntomas que sugieran una frecuencia cardíaca lenta (desmayos, mareos) o una frecuencia cardíaca rápida (dolor de pecho, palpitaciones o mareos), y gestionar a los pacientes según lo clínicamente indicado. Interrumpir, luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la recurrencia / gravedad.

elosupresion el el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo neutropenia en el 53% ado 3 o 4 en el 22%), trombocitopenia en el 65% (Grado 3 o 4 en el 31%), y anemia en el 35% (Grado 3 o n el 14%). La mediana de tiempo hasta la aparición de mielosupresión de Grado 3 o 4 fue de 1,4 meses (rango: 1 día a 1,2 años). En el estudio 2, se produjo neutropenia en el 56% (Grado 3 o 4 en el 34%), trombocitopenia en el 63% (Grado 3 o 4 en el 40%), y anemia en el 52% de los pacientes (Grado 3 o 4 en el 20%). La incidencia de mielosupresión fue mayor en los pacientes con LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL que en los pacientes con LMC - FC. Se observó mielosupresión grave (Grado 3 o 4) al principio del tratamiento, con una mediana de tiempo de aparición de 29 días (rango: 1 día a 4,1 años). Obtener recuentos sanguíneos completos cada 2 semanas durante los primeros 3 meses y luego mensualmente o según lo indicado clínicamente. Si RAN es inferior a 1 x 10º/L, o plaquetas es inferior a 50 x 10º/L, interrumpir Nibclus hasta que RAN sea de al menos 1,5 x 10º/L, y plaquetas de al menos 75 x 10º/L, luego reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida.

Sindrome de Lisis i umorai.

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo síndrome de lisis tumoral (TLS) serio en el 1,1% de los pacientes. Se produjo hiperuricemia en el 2,1% de los pacientes. En el estudio 2, el 0,4% de 449 pacientes desarrolló TLS serio. Un caso se produjo en un paciente con LMC - FA avanzada y 1 caso se produjo en un paciente con LMC - FB. Se produjo hiperuricemia en el 7% de los pacientes. Garantizar una hidratación adecuada y tratar los niveles altos de ácido úrico antes de iniciar Nibclus. Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible

Se han informado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS; también conocido como Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible) en pacientes que recibieron Ponatinib. Los pacientes pueden presentar hipertensión, convulsiones, dolor de cabeza, disminución del estado de alerta, alteración del funcionamiento mental, pérdida de la visión, y otras alteraciones visuales y neurológicas. Para confirmar el diagnóstico, es necesaria una resonancia magnética (RM). Interrumpir Nibclus hasta que se resuelva. No se conoce la seguridad al reanudar Ponatinib en los pacientes tras la resolución del RPLS. Retraso en la Cicatrización de Heridas y Perforación Gastrointestinal

Se produjo un retraso en la cicatrización de heridas en los pacientes que recibieron Ponatinib. Omitir Nibelus durante al menos 1 semana antes de la cirugia electiva. No administrar durante al menos 2 semanas luego de una cirugía mayor y hasta que la herida cicatrice adecuadamente. No se ha establecido la seguridad al reanudar Nibclius después de la resolución de las complicaciones de cicatrización de las heridas. Se produjo perforación o fistula gastrointestinal en los pacientes que recibieron Ponatinib. Discontinuar permanentemente en pacientes con perforación gastrointestinal. Toxicidad Embriofetal

Toxicidad Embriotetal

En función de su mecanismo de acción y los hallazgos provenientes de estudios en animales, Ponatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración oral de Ponatinib a ratas preñadas durante la organogénesis, causó efectos adversos en el desarrollo a exposiciones más bajas que en humanos a la dosis recomendada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Advertir a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Nibclus y durante al menos 3 semanas después de la difficient designado.

Efectos de Otros Fármacos sobre Ponatinib
Inhibidores Potentes de CYP3A
La administración concomitante de Ponatinib con un inhibidor potente de CYP3A aumenta las concentraciones La administración concomitante de Ponatinib con un inhibidor potente de CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de Ponatinib, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas con Nibclus. Evitar la administración concomitante de Nibclus con inhibidores potentes de CYP3A. Si no se puede evitar la administración concomitante de Nibclus con inhibidores potentes de CYP3A, reducir la dosis de Nibclus. Inductores Potentes de CYP3A

La administración concomitante de Ponatinib con un inductor potente de CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de Ponatinib. Evitar la administración concomitante de Nibclus con inductores potentes de CYP3A a menos que el beneficio supere el riesgo de una menor exposición a Ponatinib. Monitorear a los pacientes para detectar una eficacia reducida. Se recomienda la selección de medicación concomitante con potencial de inducción de CYP3A nulo o mínimo.

Poblaciones especiales

Embarazo
Según en los hallazgos en animales y en el mecanismo de Ponatinib, puede causar daño fetal cuando se
administra a una mujer embarazada. No existen datos disponibles sobre el uso de Ponatinib en mujeres
embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración oral de Ponatinib a ratas preñadas
durante la organogénesis, causó efectos adversos en el desarrollo a exposiciones más bajas que en humanos
a la dosis recomendada. Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.
Se desconoce el riesgo histórico estimado de los principales defectos de nacimiento y aborto espontáneo para
la población indicada. Todos los embarazos presentan un riesgo histórico de defecto de nacimiento, pérdida,
u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., los antecedentes de riesgo de importantes
defectos de nacimiento es del 2% - 4% y de aborto espontáneo es del 15% - 20% para los embarazos
clínicamente reconocidos.

<u>Datos en Animales</u>
Se estudiaron los efectos de Ponatinib sobre el desarrollo embriofetal en las ratas preñadas que recibieron dosis orales de 0,3 mg/kg/día, 1 mg/kg/día, y 3 mg/kg/día durante la organogénesis (25 ratas por grupo). A la dosis tóxica para la madre de 3 mg/kg/día (equivalente al AUC en pacientes que recibieron la dosis recomendada de 45 mg/día), Ponatinib causó toxicidad embriofetal como se muerta por un aumento de las resorciones, reducción del peso corporal, alteraciones externas, múltiples alteraciones de los tejidos blandos y esqueléticos, y reducción de la osificación. También se observaron toxicidades embriofetales a 1 mg/kg/día (aproximadamente el 24% del AUC en pacientes que recibieron la dosis recomendada) e involucraron múltiples alteraciones del tejido blando y esquelético fetal, incluida una reducción de la osificación.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de Ponatinib en la leche materna, los efectos en el lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante debido a Ponatinib, aconsejar a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con Nibclus y durante los 6 días posteriores a la última dosis.

Mujeres y Hombres en Edad Fértil Ponatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. <u>Pruebas de Embarazo</u> Verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar Nibclus.

riegrafia las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con

Infertilidad
Según los datos en animales, Ponatinib puede afectar la fertilidad en las mujeres con edad fértil. No se sabe si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

Nibclus v durante 3 semanas después de la última dosis

Datos de Toxicidad en Animales Jóvenes
En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes de 15 días con la administración oral diaria de Ponatinib por sonda a 0,75 mg/kg/día, 1,5 mg/kg/día, o 3 mg/kg/día durante 21 días. No se observaron efectos adversos debido a Ponatinib sobre los parámetros de desarrollo de las ratas jóvenes (apertura vaginal, separación del prepucio, o medidas óseas) en este estudio. La administración oral una vez al día de 3 mg/kg/día de Ponatinib a ratas jóvenes a partir del día 15 después del parto (pp) dio como resultado la mortalidad relacionada con los efectos nflamatorios a los 6 a 7 días tras el inicio del tratamiento. La dosis de 3 mg/kg/día es aproximadamente 0,32 veces la dosis clínica en mg/m² para un niño.

Uso Geriátrico

De los 94 pacientes con CP-CML que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg en en el estudio 1, el 17% tenía 65 años o más y el 2,1% tenía 75 años o más. Los pacientes de 65 años o más presentaron una tasa de BCR-ABL1IS ≤ 1% a los 12 meses (29%) en comparación con los pacientes menores de 65 años (45%). Se produjeron AOEs en el 38% (6/16) de los pacientes de 65 años o más y en el 8% (6/78) de los pacientes menores de 65 años (Ver "Advertencias y Precauciones").

De los 449 pacientes que recibieron Ponatinib en el estudio 2, el 35% tenían 65 años o más y el 8% tenían 75 años o más. En los pacientes con LMC - FC, aquellos de 65 años o más presentaron una tasa de respuesta citogenética mayor más baja (40%) en comparación con los pacientes menores de 65 años (65%). En los pacientes con LMC - FC, aquellos de 65 años o más presentaron una tasa de respuesta hematológica similar (45%) en comparación con los pacientes menores de 65 años (44%). Se produjeron AOEs en el 35% (54/155) de los pacientes de 65 años o más y en el 21% (61/294) de los pacientes menores de 65 años (Ver "Advertencias y Precauciones").

Los pacientes de 65 años o más tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas que incluyen oclusión vascular, disminución del recuento de plaquetas, edema periférico, aumento de la lipasa, disnea, astenia, espasmos musculares, y disminución del apetito. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, ya que refleja una mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal, o cardíaca, y del tratamiento concomitante (o con otro fármaco) de la enfermedad.

Los pacientes con insuficiencia hepática tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas en comparación con los pacientes con función hepática normal. Reducir la dosis inicial de Nibclus para los pacientes con insuficiencia hepática preexistente (Child-Pugh A, B, o C). No se ha estudiado la seguridad de dosis múltiples, o dosis superiores a 30 mg, en los pacientes con insuficiencia hepática.

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa. insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medica Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de ponatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han relacionado con ponatinib reacciones adversas como letargo, mareo y visión borrosa. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clinicamente significativas se describen en otra parte del prospecto:

Eventos Oclusivos Arteriales (Ver "Advertencias y Precauciones")

Eventos Tromboembólicos Venosos (Ver "Advertencias y Precauciones")

Insuficiencia Cardíaca (Ver "Advertencias y Precauciones")

Aneurismas y disecciones arteriales (Ver "Advertencias y Precauciones")

Hepatotoxicidad (Ver "Advertencias y Precauciones")

Hipertensión (Ver "Advertencias y Precauciones")

Pancreatitis (Ver "Advertencias y Precauciones")

Neutropenia (Ver "Advertencias y Precauciones")

Hemorragia (Ver "Advertencias y Precauciones")

Hemorragia (Ver "Advertencias y Precauciones")

Hemorragia (Ver "Advertencias y Precauciones")

Heinosion de Líquidos (Ver "Advertencias y Precauciones")

Aritimias Cardíacas (Ver "Advertencias y Precauciones")

Mielosupresión (Ver "Advertencias y Precauciones")

Sindrome de Lisis Tumoral (Ver "Advertencias y Precauciones")

Sindrome de Lisis Tumoral (Ver "Advertencias y Precauciones")

Retraso en la Cicatrización de Heridas y Perforación Gastrointestinal (Ver "Advertencias y Precauciones") REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes identificadas en los Aspectos Destacados de la Información de Las reacciones adversas mas trecuentes identificadas en los Aspectos Destacados de la Información de Prescripción provienen de una población de seguridad combinada de 543 pacientes con LMC o Ph+ ALL que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg por vía oral una vez al día. En esta población de seguridad combinada, las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron erupción y afecciones relacionadas, artralgia, dolor abdominal, dolor de cabeza, constipación, piel seca, hipertensión, fatiga, retención de líquidos y edema, pirexia, náuseas, pancreatitis / aumento de la lipasa, hemorragia, anemia, disfunción hepática, y AOEs. Las anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 más frecuentes (> 20%) fueron disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos, y disminución de glóbulos blancos.

CLM - FC tratada previamente
La seguridad de Ponatinib se evaluó en el estudio 1. Los pacientes recibieron una de las tres dosis iniciales de
Ponatinib: 45 mg por vía oral una vez al día (n= 94), 30 mg por vía oral una vez al día (n= 94), 0. 15 mg por vía
oral una vez al día (n= 94). Los pacientes con hipertensión o diabetes no controlada y los pacientes con
enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, no controlada o activa, incluidos los antecedentes de
infarto de miocardio, infarto vascular periférico, procedimiento de revascularización, insuficiencia cardíaca
congestiva, tromboembolismo venoso, o arritmias auriculares / ventriculares clínicamente significativas, fueron
excluidos. A continuación, solo se describe la información de seguridad para la dosis inicial recomendada (45
mg). Los pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg de Ponatinib por vía real una vez al día tuvieron
una reducción de dosis obligatoria a 15 mg una vez al día al lograr ≤ 1% de BCR-ABL1IS. De estos pacientes,
el 70% estuvo expuesto durante 1 año o más y el 37% estuvo expuesto durante más de dos años. La mediana

del tiempo transcurrido hasta la reducción de la dosis basada en la respuesta a 15 mg fue de 6,4 meses (rango: 3,1 meses a 1,8 años). Se produjeron reacciones adversas serias en el 32% de los pacientes que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg. Las reacciones adversas serias en el > 2% de los pacientes incluyeron AOEs (7%; de los cuales 2,1% fueron muerte súbita), arritmias cardíacas (6%), trombocitopenia (6%), pirexia (4,3%), anemia (3,2%), dolor abdominal (3,2%), pancreatitis / aumento de la lipasa (2,1%), neutropenia (2,1%), e hipertensión (2,1%). Se produjeron reacciones adversas mortales en 2 pacientes (2,1%); ambos fueron muerte súbita. La discontinuación permanente de Ponatinib debido a una reacción adversa se produjo en el 18% de los pacientes que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente en el > 2% de los pacientes incluyeron AOEs, trombocitopenia, hipertensión, y muerte súbita. Se produjeron modificaciones de la dosis (interrupción o reducción de la dosis) de Ponatinib debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg. Las reacciones adversas en el equirieron interrupciones o reducciones de la dosis en el > 5% de los pacientes incluyeron trombocitopenia, pancreatitis / aumento de la lipasa, neutropenia, disfunción hepática, erupción cutánea y afecciones relacionadas, y anemia. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron exantema y afecciones relacionadas, hipertensión, artralgia, hiperlipidemia, disfunción hepática, pancreatitis, y dolor abdominal. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (> 20%) fueron disminución del recuento de plaquetas y disminución del recuento de células de neutrófilos.

La Tabla 9 resume las reacciones adversas en el estudio 1 para los pacientes que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg.

Reacciones Adversas	45 mg (N=	Ponatinib 45 mg → 15 mg (N= 94)		
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)		
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcu		(70)		
Erupción y afecciones relacionadas	51	3.2		
Seguedad de la piel	12	0		
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	32	10		
Eventos oclusivos arteriales	13	5		
Hemorragia	12	2,1		
Trastornos Musculoesqueléticos y del T	ejido Conectivo			
Artralgia ^(a)	28	0		
Trastornos Metabólicos y Nutricionales				
Hiperlipidemia ^(b)	28	2,1		
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal(c)	25	3,2		
Pancreatitis / Aumento de la lipasa	23	15		
Constipación	11	0		
Trastornos Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad	25	6		
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	17	0		
Trastornos Generales y Afecciones en e	l Sitio de Administración			
Pirexia	16	1,1		
Fatiga o astenia	10	1,1		
Trastornos Cardíacos				
Arritmias cardíacas	15	4,3		
Insuficiencia cardíaca	12	1,1		

(a) Artralgia incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, degeneración del disco intervertebral, osteoartritis, dolor, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor de piel, ciática, dolor de columna, tendinitis, tenosinovitis.

(b) Hiperligidemia incluye aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento de las lipoproteínas de baja densidad.

(c) Dolor abdominal incluye malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal interior, dolor abdominal superior, gastritis crónica, colitis, enteritis, entercoclitis, úlcera gástrica, gastritis, gastroenteritis, dolor gastrointestinal, enfermedad por refluiro apstropesífacion, castritis por Helicopatera.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en el ≤ 10% de los pacientes que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg: neuropatía (7%), retención de líquidos y edema (5%), e hipotiroidismo (3,2%) La Tabla 10 resume las anomalías de laboratorio en el estudio 1 para los pacientes que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg

Anomalía de Laboratorio	Ponatinib 45 mg → 15 mg (N= 94)		
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	
Pruebas Hematológicas de Laboratorio	• •		
Disminución del recuento de plaquetas	65	31	
Disminución de glóbulos blancos	56	13	
Disminución del recuento de células de neutrófilos	53	22	
Disminución de linfocitos	42	7	
Disminución de hemoglobina	35	14	
Pruebas de la Función Hepática			
Aumento de ALT	49	1,1	
Aumento de AST	40	0	
Aumento de fosfatasa alcalina	23	1,1	
Química			
Aumento de glucosa	46	1,1	
Aumento de triglicéridos	42	3,2	
Disminución de fosfato	27	3,2	
Disminución de bicarbonato	27	0	
Enzimas Pancreáticas			
Aumento de lipasa	34	12	

LMC o Ph+ ALL tratadas previamente
La seguridad de Ponatinib se evaluó en el estudio 2. Los pacientes elegibles tenían LMC o Ph+ ALL cuya
enfermedad fue considerada resistente o intolerante a un inhibidor de la quinasa previo, incluidos aquellos con
mutación T3151 en el dominio BCR-ABL. Los pacientes con hipertrigliceridemia no controlada y los pacientes
con enfermedad cardiovascular activa o clínicamente significativa, incluido cualquier antecedente de arritmias
auriculares/ventriculares clínicamente significativas o antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable
o insuficiencia cardíaca congestiva dentro de los 3 meses previos a la primera dosis de Ponatinib, fueron
excluidos.

Los pacientes recibieron una dosis inicial de Ponatinib de 45 mg por vía oral una vez al día (N= 449). Se permitieron reducciones de dosis a 30 mg por vía oral una vez al día o 15 mg por vía oral una vez al día para la gestión de las reacciones adversas. Después de aproximadamente 2 años de seguimiento, se recomendó a los pacientes que aún tomaban una dosis de 45 mg por vía oral una vez al día que se sometieran a una reducción de la dosis en respuesta a la aparición continua de AOEs y VTEs en el ensayo clínico (Ver "Advertencias y Precaucionees"). Al finalizar el estudio (60 meses de seguimiento), la mediana de duración del tratamiento con Ponatinib fue de 32 meses en los pacientes con LMC - FC, 19 meses en los pacientes con LMC - FC, 2,9 meses en los pacientes con LMC - FC, 19 meses en los pacientes con LMC - FC, 19 meses en los pacientes con LMC - FG, 2,9 meses en los pacientes con LMC - FG, 2,9 meses en los pacientes con LMC - FG, 3,0 media de 10 me . ontinuación permanente de Ponatinib debido a una reacción adversa en el 21% de los

Se proujo la discontinuación permanente de Ponatinio debido a una reacción adversa en el 21% de los pacientes con LMC - FC, 12% de los pacientes con LMC - FA, 15% de los pacientes con LMC - FB, y 9% de los pacientes con Ph+ ALL. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron trombocitopenia (4,5%) y AOEs (4%). La interrupción de la dosis de Ponatinib durante más de 3 días debido a una reacción adversa se produjo en La interrupción de la dosis de Ponatinib durante más de 3 días debido a una reacción adversa se produjo en el 71% de los pacientes y la reducción de la dosis de Ponatinib debido a una reacción adversa se produjo en el 68% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron una interrupción o reducción de la dosis en el > 5% de los pacientes incluyeron trombocitopenia (31%), pancreatitis / aumento de la lipasa (17%), dolor abdominal (14%), erupción y afecciones relacionadas (14%), neutropenia (14%), disfunción hepática (12%), AOEs (10%), artralgia (8%), anemia (7%), aumento de ALT (6%), y aumento de AST (5%). Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes (> 20%) fueron erupción cutánea y afecciones relacionadas, artralgia, dolor abdominal, fatiga, constipación, dolor de cabeza, piel seca, retención de líquidos y edema, disfunción hepática, hipertensión, pirexia, náuseas, hemorragia, pancreatitis / aumento de la lipasa, AOEs, diarrea, vómitos, y mialgia. AOEs, diarrea, vómitos, y mialgia.
La Tabla 11 resume las reacciones adversas en el estudio 2.

Tabla 11: Reacciones adversas (> 10%) en los pacientes con LMC o Ph+ ALL que recibieron Ponatinib

en el estudio 2									
Reacciones Adversas		- FC 270)		- FA : 85)	LMC - FB (N= 62)			ALL = 32)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 (%)	
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	, ,		, ,						
Erupción y afecciones relacionadas	75	9	68	12	55	7	50	3,1	
Sequedad de la piel	42	3,3	32	1,2	26	1,6	25	0	
Alopecia	8	0	11	0	8	0	6	0	
Trastornos Musculoesqu	ueléticos y	del Tejido Cor	nectivo						
Artralgia	61	9	58	6	52	4,8	41	0	
Mialgia	24	1,1	21	0	18	0	6	0	
Espasmos musculares	14	0	7	0	4,8	0	13	0	
Dolor de huesos	14	0,4	13	1,2	11	3	9	3	
Dolor musculoesquelético	11	1,5	7	0	8,1	0	6	3	

Trastornos Gastrointestinale	s							
Dolor abdominal	54	11	49	9	45	13	34	6
Constipación	42	2,6	29	2,4	27	0	53	3,1
Pancreatitis/Aumento de la lipasa	32	19	21	15	19	16	9	6
Náuseas	29	0,7	32	0	34	1,6	22	0
Diarrea	20	0,7	29	2,4	24	3,2	13	3,1
Vómitos	19	1,5	27	Ó	27	1,6	25	Ó
Mucositis oral(a)	16	1,1	20	1,2	24	0	9	3,1
Trastornos Generales								
Fatiga o astenia	44	3,7	47	8	36	4,8	34	3,1
Retención de líquidos y edema	31	3,7	37	3,5	32	4,8	41	6
Pirexia	26	1,1	40	7	37	3,2	25	0
Escalofríos	8	Ó	12	0	13	1,6	9	0
Trastornos del sistema nervi	oso							
Dolor de cabeza	43	3,3	31	1,2	31	3,2	25	0
Neuropatía	26	3,3	18	2,4	13	0	13	0
Mareos	17	0,4	11	Ó	4,8	0	3,1	0
Trastornos Vasculares								
Hipertensión ^(b)	42	30	53	28	48	6	31	25
Eventos oclusivos arteriales	31	17	22	12	13	10	13	6
Hemorragia	23	3	38	12	37	8	31	13
Trastornos Hepatobiliares								
Hepatotoxicidad	32	10	39	14	34	19	16	13
Trastornos Cardíacos								
Arritmias cardíacas	19	7	17	4,7	24	8	25	6
Insuficiencia cardíaca	9	5	8	4,7	16	10	6	3,1
Trastornos Respiratorios, To	rácicos, y	Mediastínico	s					
Tos ^(c)	19	0	24	0	21	0	6	0
Disnea ^(d)	19	3	20	3,5	23	6	16	0
Infecciones								
Infección del tracto respiratorio sup.(e)	14	1,1	13	0	13	1,6	3,1	0
Infección del tracto urinario(f)	12	2,2	14	3,5	1,6	1,6	9	0
Nasofaringitis	12	0	18	0	3,2	0	3,1	0
Neumonía	8	4,8	18	11	18	13	22	16
Celulitis	4,4	1,9	8	3,5	13	4,8	0	0
Sepsis ^(g)	2,6	1,9	11	6	18	6	28	25
Trastornos Metabólicos y Nu								
Disminución del apetito	13	0,4	14	1,2	8	0	31	0
Hiperlipidemia	13	0,7	7	0	3,2	0	3,1	0
Investigaciones								
Disminución de peso	10	0,4	9	0	4,8	0	13	0
Trastornos Psiquiátricos			•	•				
Insomnio	11	0	13	0	11	0	13	0
Ansiedad	4,8	0	18	0	8	0	6	0
Trastornos del Sistema Sang	uíneo y Lir		•	•				
Neutropenia febril	1.1	1,1	4.7	4.7	13	13	25	25

Clasificado según CTCAE v4.03
(a) La mucositis oral incluye úlcera aftosa, dolor gingival, ampolla labial, dolor labial, hinchazón labial, ulceración oral, dolor orotarringeo, ampollas en la mucosa oral, erupción de la mucosa oral, dolor oral, úlcera farringea, estomatitis, y úlcera en la lengua.
(b) Derivado de la medición de la presión arterial (BP)
(c) Tos incluye tos, tos productiva, y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores
(d) Disnea incluye disnea y disnea de estuerzo
(e) Infección del tracto respiratorio superior incluye infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio

superior (f) Infección del tracto urinario incluye infección del tracto urinario por escherichia, infección del tracto urinario, e infección bacteriana del tracto urinario (g) Sepsis incluye sepsis abdominal, bacteriemia, sepsis relacionada con el dispositivo, bacteriemia por escherichia, fungemia, bacteriemia por Klebsiella, sepsis por Klebsiella, sepsis neutropénica, sepsis, choque séptico, bacteriemia estafilocócica, sepsis estafilocócica, bacteriemia por estreptococo, y urosis.

Reacciones adversas clínicamente relevantes que se producen en el ≤ 10% de los pacientes: tolerancia alterada a la glucosa (9%)*, eventos tromboembólicos venosos (6%)*, neoplasias malignas secundarias* (6%), hipotiroidismo (3%), aneurismas y disecciones arteriales (frecuencia no conocida) y paniculitis, incluido el eritema nodoso (raro, ≥1/10.000 a <1/1.000).

*Termipos aquipados neoplasias malignas secundarias incluso excelerada de citable le conocida (1000). eritema nodoso (raro, ≥1/10.000 a <1/10.000).
* Términos agrupados: neoplasias malignas secundarias incluye carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas de piel, melanoma, leucemia mielomonocítica crónica, cáncer de colon, mesotelioma epitelioide, cáncer de pulmón de células no pequeñas, neoplasia pulmonar, ascitis maligna, sindrome mielodisplásico, carcinoma neuroendocrino metastásico, Linfoma no Hodgkin, cáncer de páncreas, neoplasia maligna de tirroides, cáncer de e de vulva; eventos tromboembólicos venosas incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión de la vena retiniana, trombosis de la vena retiniana, trombosica incluye aumento de la decosa en cangre, diabetes mellitus, tolerancia al talguosa de la vena porta; intolerancia a la glucosa incluye aumento de la glucosa en sangre, diabetes mellitus, tolerancia al terada a la glucosa, aumento de la hemoglobina glicosilada, hiperglucemia, resistencia a la insulina, y diabetes mellitus tipo 2. Las Tablas 12 y 13 resumen las anomalías hematológicas de laboratorio de Grado 3 o 4 o todos los grados de

Tabla 12: Selección de anomalías hematológicas de laboratorio de grado 3 o 4* en los pacientes que cibieron Ponatinib en el estudio 2 nomalía de Laboratorio LMC - FC (N= 270) (N= 85) (N= 62) (%) (%) `(%) ´ Hematología
Disminución del recuento de plaquetas
Disminución del recuento de células de neutrófilos
Disminución de glóbulos blancos
Disminución de glóbulos blancos Clasificado según CTCAE v4.03

Anomalía de Laboratorio	Población de Seguridad Combinada (N= 449)			
	Todos los Grados* (%)	Grado 3 o 4 (%)		
Química	(/2)	(/=/		
Aumento de glucosa	54	7		
Disminución de fosfato	34	10		
Disminución de calcio	30	0.9		
Disminución de sodio	27	4,9		
Aumento de creatinina	21	0,2		
Aumento de potasio	20	2,2		
Disminución de bicarbonato	20	0.2		
Pruebas de la Función Hepática				
Aumento de ALT	41	6		
Aumento de fosfatasa alcalina	40	2		
Aumento de AST	35	3.6		
Disminución de albúmina	28	0,2		
Aumento de bilirrubina	13	0,9		
Enzimas Pancreáticas		•		
Aumento de lipasa	40	14		
Aumento de amilasa	18	3,6		

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa * Clasificado según CTCAE v4.03 Evneriencia Posterior a la Comercialización

Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de Ponatinib.

Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto,

no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la

exposición al fármaco: síndrome urémico hemolítico (HUS), perforación gastrointestinal, pericarditis.

Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático: Microangiopatía Trombótica

Trastornos Endócrinos: Hipertiroidismo

Trastornos Gastrointestrinales: Perforación gastrointestinal, fístula
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición: Deshidratación
Trastornos del Sistema Nervioso: Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS)
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo: Reacción cutánea grave (p.ej., eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson), retraso en la cicatrización de heridas
Trastornos Vasculares: Aneurismas, disecciones, y roturas arteriales (incluida la aórtica)

Sobredosis

Se han notificado en ensayos clínicos casos de sobredosis involuntaria con Ponatinib. Se estimó que a un paciente se le habían administrado 540 mg por sonda nasogástrica. Dos horas después de la sobredosis, el paciente tenía un intervalo QT sin corregir de 520 ms. Los ECGs posteriores mostraron ritmo sinusal normal con intervalos QT no corregidos de 480 ms y 400 ms. El paciente falleció 9 días después de la sobredosis por neumonía y sepsis. Otro paciente se autoadministró 165 mg en el Día 2 del Ciclo 1. El paciente experimentó fatiga y dolor torácico no cardíaco el Día 3. La administración de dosis múltiples de 90 mg/día durante 12 días en un paciente causaron neumonía, respuesta inflamatoria sistémica, fibrilación auricular, y derrame pericárdico moderado. pericárdico moderado. En caso de sobredosis, suspender Nibclus, se debe observar al paciente, y administrar el tratamiento de

con los Centros de Toxicología:
En Argentina: ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatria Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655
Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos para la presentación de 15 mg.
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos para la presentación de 45 mg.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Conservar el medicamento en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener el desecante dentro del frasco.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS "Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescrip vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica" Especialidad medicinal autorizado excel·lica in nueva receta médica"

Elaborado en: LABORATORIO VARIFARMA S.A. Buenos Aires - Argentina En Ecuador: Importado y Distribuido por: VARIFARMA ECUADOR SA, Quito - Ecuador.

VARIFARMA