

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película

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

Excipientes con efecto conocido

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

Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película

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

Excipientes con efecto conocido

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

Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película

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

Excipientes con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película

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

Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película

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

Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Iclusig está indicado en pacientes adultos con

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Posología

La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. Para la administración habitual de 45 mg una vez al día, se dispone de un comprimido recubierto con película de 45 mg. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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

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

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de Iclusig a 15 mg en pacientes con LMC -FC que han logrado una respuesta citogenética mayor, teniendo en cuenta los siguientes factores en la evaluación individual del paciente: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo hasta la respuesta citogenética y niveles de transcritos de BCR-ABL (ver secciones 4.4 y 5.1). Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta.

Tratamiento de las toxicidades

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

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

Para una dosis de 30 mg o 15 mg una vez al día, se dispone de comprimidos recubiertos con película de 15 mg y 30 mg.

Mielosupresión

Las modificaciones de la dosis por neutropenia (RAN* < 1,0 x 10⁹/l) y trombocitopenia (plaquetas < 50 x 10⁹/l) no relacionadas con leucemia se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Modificaciones de la dosis por mielosupresión

RAN* < 1,0 x 10 ⁹ /l. o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	Primer episodio: <ul style="list-style-type: none"> Se debe interrumpir Iclusig y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
	Reaparición con 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
	Reaparición con 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

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

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

Pancreatitis

En la Tabla 2 se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas.

Tabla 2 Modificaciones de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa/amilasa

Pancreatitis de grado 2 o elevación asintomática de la lipasa/amilasa	Se debe continuar con Iclusig en la misma dosis
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 (> 2,0 x LSNC*) sin síntomas	Episodio con 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a \leq Grado 1 (< 1,5 x LSNC)
	Episodio con 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a \leq Grado 1 (< 1,5 x LSNC)
	Episodio con 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Se debe considerar la suspensión de Iclusig
Pancreatitis de grado 3	Episodio con 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a < Grado 2
	Episodio con 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a < Grado 2
	Episodio con 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> Se debe considerar la suspensión de Iclusig
Pancreatitis de grado 4	Se debe suspender Iclusig
*LSNC = límite superior de la normalidad del centro	

Toxicidad hepática

Es posible que haya que interrumpir o suspender la dosis, como se describe en la Tabla 3.

Tabla 3 Modificaciones de dosis recomendadas en caso de toxicidad hepática

Elevación de transaminasa hepática > 3 × LSN*	Episodio con 45 mg: <ul style="list-style-type: none">• Se debe interrumpir Iclusig y controlar la función hepática• Se debe reanudar Iclusig en una dosis de 30 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 3 × LSN), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento
Grado 2 persistente (más de 7 días)	
Grado 3 o superior	Episodio con 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1, o tras la recuperación del estado previo al tratamiento
	Episodio con 15 mg: <ul style="list-style-type: none">• Se debe suspender Iclusig
Elevación de AST o ALT ≥ 3 × LSN junto con elevación de bilirrubina > 2 × LSN y fosfatasa alcalina < 2 × LSN	Se debe suspender Iclusig

*LSN = Límite Superior de la Normalidad para el laboratorio

Pacientes de edad avanzada

De los 449 pacientes del estudio clínico de Iclusig, 155 (35%) tenían una edad ≥ 65 años. En comparación con los pacientes < 65 años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Iclusig en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Iclusig está indicado para uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros. Los pacientes no deben aplastar ni disolver los comprimidos. Iclusig puede tomarse con o sin alimentos.

Se debe advertir a los pacientes que no traguén el recipiente con el desecante que contiene el frasco.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas importantes

Mielosupresión

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

Oclusión arterial

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

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis (ver secciones 4.2 y 5.1).

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

En el estudio en fase 2, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales graves en el 20% de los pacientes (frecuencias en % manifestado con el tratamiento). Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) en el 10%, 7% y 9% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente (ver sección 4.8).

El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 351, 611 y 605 días respectivamente.

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

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

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

Tromboembolismo venoso

En el ensayo en fase 2 (con un seguimiento mínimo de 64 meses) se produjeron reacciones adversas de tromboembolismo venoso en el 6% de los pacientes (frecuencias asociadas al tratamiento). Se produjeron reacciones adversas graves de tromboembolismo venoso en el 5% de los pacientes (frecuencias asociadas al tratamiento) (ver sección 4.8).

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

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

Hipertensión

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

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

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

Insuficiencia cardíaca congestiva

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

Pancreatitis y lipasa sérica

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

Hepatotoxicidad

Iclusig puede aumentar la ALT, la AST, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. La mayor parte de los pacientes que experimentaron acontecimientos de hepatotoxicidad tuvieron su primer acontecimiento durante el primer año de tratamiento. Se han observado fallos hepáticos (incluido desenlace mortal). Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y se monitorizará de manera periódica según esté clínicamente indicado.

Hemorragias

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

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

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

Interacciones con fármacos

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

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

Prolongación del intervalo QT

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Lactosa

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas de ponatinib

Inhibidores de la CYP3A

Ponatinib se metaboliza por la acción de la CYP3A4.

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

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

Sustancias que pueden disminuir las concentraciones séricas de ponatinib

Inductores de la enzima CYP3A

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

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

Sustancias cuyas concentraciones séricas pueden resultar alteradas por ponatinib

Sustratos de transportadores

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de Iclusig en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Iclusig solo se debe utilizar durante el embarazo si es claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, debe informarse a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron en un ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con ITC, incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL. Todos los pacientes recibieron 45 mg de Iclusig una vez al día. Se permitieron ajustes de la dosis a 30 mg una vez al día o 15 mg una vez al día para resolver la toxicidad del tratamiento. Además, tras 2 años de seguimiento, de forma aproximada, a todos los pacientes que seguían tomando una dosis diaria de 45 mg se les recomendó someterse a una reducción de la dosis, incluso en ausencia de acontecimientos adversos, en respuesta a la continuada aparición de acontecimientos oclusivos vasculares en el ensayo clínico. En el momento de la notificación, todos los pacientes que estaban participando habían sido seguidos durante un mínimo de 64 meses. La mediana de la duración del tratamiento con Iclusig fue de 32,2 meses en los pacientes con LMC FC, 19,4 meses en los pacientes con LMC FA y 2,9 meses en los pacientes con LMC FB/LLA Ph+. La mediana de la intensidad de la dosis fue de 28 mg/día en pacientes con LMC FC, o el 63% de la dosis de 45 mg prevista; la intensidad media de la dosis fue mayor en estadios avanzados de la enfermedad (32 mg/día en los pacientes con LMC FA y de 44 mg/día en los pacientes con LMC FB/Ph+LLA).

Las reacciones adversas graves más frecuentes > 2% (frecuencias asociadas al tratamiento) consistieron en neumonía (7,3%), pancreatitis (5,8%), dolor abdominal (4,7%), fibrilación auricular (4,5%), fiebre (4,5%), infarto de miocardio (4,0%), enfermedad arterial periférica oclusiva (3,8%), anemia (3,8%), angina de pecho (3,3%), disminución del recuento de plaquetas (3,1%), neutropenia febril (2,9%), hipertensión (2,9%), enfermedad de las arterias coronarias (2,7%), insuficiencia cardiaca congestiva (2,4%), accidente cerebrovascular (2,4%), sepsis (2,4%), celulitis (2,2%), lesión renal aguda (2,0%), infección urinaria (2,0%) y aumento de la lipasa (2,0%).

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

Las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 11% de

los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 25% de los pacientes tratados con Iclusig del estudio en fase 2, siendo graves esas reacciones en el 20% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento.

Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6,0% de los pacientes. La incidencia de episodios tromboembólicos es más alta en pacientes con LLA Ph+ o LMC FB, que en pacientes con LMC FA o LMC FC. Ninguno de los episodios oclusivos tuvo un desenlace fatal.

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en todos los pacientes con LMC y LLA Ph+ se presentan en la Tabla 4. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4 Reacciones adversas observadas en los pacientes con LMC y LLA Ph+ (frecuencia expresada en incidencia de reacciones notificadas durante el tratamiento)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	infección de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	neumonía, sepsis, foliculitis, celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	anemia, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos
	Frecuentes	pancitopenia, neutropenia febril, disminución del número de glóbulos blancos, disminución del recuento de leucocitos
Trastornos endocrinos	Frecuentes	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	disminución del apetito
	Frecuentes	deshidratación, retención de líquidos, hipocalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, disminución del peso, hiponatremia
	Poco frecuentes	síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea, mareo
	Frecuentes	accidente cerebrovascular, infarto cerebral, neuropatía periférica, letargo, migraña, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, accidente isquémico transitorio
	Poco frecuentes	estenosis de las arterias cerebrales, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible *
Trastornos oculares	Frecuentes	visión borrosa, sequedad ocular, edema periorbital, edema palpebral, conjuntivitis, alteración visual
	Poco frecuentes	trombosis de las venas retinianas, oclusión de las venas retinianas, oclusión de las arterias retinianas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos cardíacos	Frecuentes	insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, angina de pecho, derrame pericárdico, fibrilación auricular, disminución de la fracción de eyección, síndrome coronario agudo, flutter auricular
	Poco frecuentes	isquemia miocárdica, molestias cardíacas, miocardiopatía isquémica, arterioespasmo coronario, disfunción ventricular izquierda
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	hipertensión
	Frecuentes	arteriopatía oclusiva periférica, isquemia periférica, estenosis arterial periférica, claudicación intermitente, trombosis venosa profunda, rubefacción, sofocos
	Poco frecuentes	mala circulación periférica, infarto esplénico, embolia venosa, trombosis venosa, crisis hipertensiva, estenosis de la arteria renal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	disnea, tos
	Frecuentes	embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis, disfonía, hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, aumento de la lipasa
	Frecuentes	pancreatitis, aumento de la amilasa en sangre, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, molestias abdominales, sequedad de boca, hemorragia gástrica
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa
	Frecuentes	aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma-glutamilttransferasa
	Poco frecuentes	hepatotoxicidad, fallo hepático, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	exantema, sequedad de la piel, prurito
	Frecuentes	exantema pruriginoso, exantema exfoliativo, eritema, alopecia, exfoliación de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis, petequias, equimosis, dolor cutáneo, dermatitis exfoliativa, hiperqueratosis, hiperpigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	dolor óseo, artralgias, mialgias, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos musculares
	Frecuentes	dolor osteomuscular, dolor de cuello, dolor torácico osteomuscular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	cansancio, astenia, edema periférico, fiebre, dolor
	Frecuentes	escalofríos, enfermedad pseudogripal, dolor torácico no cardíaco, nódulo palpable, edema facial

* Notificaciones espontáneas tomadas de la experiencia poscomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Oclusión vascular (ver secciones 4.2 y 4.4)

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

Mielosupresión

La mielosupresión fue un acontecimiento notificado con frecuencia en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de trombocitopenia, neutropenia y anemia de grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ que en los pacientes con LMC FC (ver la Tabla 5). Se notificó mielodepresión en pacientes con valores analíticos basales normales y en pacientes con alteraciones analíticas preexistentes.

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

Reactivación del virus de la hepatitis B

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

Reacciones adversas cutáneas graves

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

Tabla 5 Incidencia de alteraciones analíticas clínicamente importantes de grado 3/4* en $\geq 2\%$ de los pacientes de cualquier grupo de enfermedad del estudio en Fase 2 (N=449): seguimiento mínimo de 64 meses para todos los pacientes en el ensayo

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE24

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

Eficacia clínica y seguridad

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

La resistencia en la LMC FC se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica completa (en 3 meses), una respuesta citogenética leve (en 6 meses) o una respuesta citogenética importante (en 12 meses) con dasatinib o nilotinib. También se consideró resistentes a los pacientes con LMC FC que presentaron desaparición de la respuesta o una mutación en el dominio de quinasa en ausencia de una respuesta citogenética completa o progresión a la LMC FA o LMC FB en cualquier momento con dasatinib o nilotinib. La resistencia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica importante (LMC FA en 3 meses; LMC FB/LLA Ph+ en 1 mes), desaparición de la respuesta hematológica importante (en cualquier momento) o aparición de una mutación en el dominio de quinasa en ausencia de una respuesta hematológica importante con dasatinib o nilotinib.

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

El criterio de valoración principal de la eficacia en la LMC FC fue la respuesta citogenética importante (RCI), que combinaba las respuestas citogenéticas completas y parciales (RCC y RCP). Los criterios de valoración secundarios de la eficacia en la LMC FC fueron la respuesta hematológica completa (RHC) y la respuesta molecular importante (RMI).

El criterio de valoración principal de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fue la respuesta hematológica importante (RHI), definida como una respuesta hematológica completa (RHC) o la ausencia de signos de leucemia (ASL). Los criterios de valoración secundarios de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fueron la RCI y la RMI.

En todos los pacientes, otros criterios de valoración secundarios de la eficacia fueron los siguientes: RCI confirmada, tiempo hasta la respuesta, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Asimismo, se realizaron análisis post-hoc para evaluar la relación de los

resultados a corto plazo de las respuestas citogénicas (RCI) y molecular (RMI) con los resultados a largo plazo de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, el mantenimiento de la respuesta (RCI y RMI) después de la reducción de dosis y la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global según el estado de los acontecimientos oclusivos arteriales.

Se incluyó en el ensayo a 449 pacientes, de los cuales 444 fueron aptos para análisis: 267 con LMC FC (cohorte R/I: n = 203, cohorte con T315I: n = 64), 83 con LMC FA (cohorte R/I: n = 65, cohorte con T315I: n = 18), 62 con LMC FB (cohorte R/I: n = 38, cohorte con T315I: n = 24) y 32 con LLA Ph+ (cohorte R/I: n = 10, cohorte con T315I: n = 22). Se consiguió previamente una RCI o una respuesta mejor (RCI, RMI o RMC) a dasatinib o nilotinib solo en el 26% de los pacientes con LMC FC y una RHI o una respuesta mejor (RHI, RCI, RMI o RMC) solo en el 21% y el 24% de los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+, respectivamente. Las características demográficas basales se describen en la Tabla 6.

Tabla 6 Datos demográficos y características de la enfermedad

Características de los pacientes en el momento de la inclusión	Población total de seguridad N=449
Edad	
Mediana, años (intervalo)	59 (18 - 94)
Sexo, n (%)	
Varones	238 (53%)
Raza, n (%)	
Asiática	59 (13%)
Negra/afroamericana	25 (6%)
Blanca	352 (78%)
Otra	13 (3%)
Estado funcional del ECOG, n (%)	
ECOG = 0 o 1	414 (92%)
Antecedentes de la enfermedad	
Mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (intervalo)	6,09 (0,33 - 28,47)
Resistente al tratamiento previo con ITC ^{a*} , n (%)	374 (88%)
Tratamiento previo con ITC- número de pautas, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
Mutación de BCR-ABL detectada en el momento de la inclusión, n (%) ^b	
Ninguna	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
^{a*} de 427 pacientes que notificaron tratamiento previo con dasatinib o nilotinib	
^b de los pacientes con una o más mutaciones en el dominio de quinasa BCR-ABL detectadas en el momento de la inclusión; se detectaron 37 mutaciones únicas.	

El 55% de los pacientes presentaba una o más mutaciones en el dominio de quinasa de BCR-ABL en el momento de la inclusión; las más frecuentes eran las siguientes: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) y E359V (4%). En el 67% de los pacientes con LMC FC de la cohorte R/I no se detectaron mutaciones al principio del estudio.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7, la Tabla 8 y la Tabla 9.

Tabla 7 Eficacia de Iclusig en pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes

	Total (n = 267)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N = 203)	Cohorte con T315I (N = 64)
Respuesta citogenética			
Importante (RCI) ^a % (IC del 95%)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (RCC) % (IC del 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Respuesta molecular importante^b, % (IC del 95%)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)

^a El criterio de valoración principal en las cohortes con LMC FC fue la RCI, que combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).

^b Medida en sangre periférica. Definida como un cociente $\leq 0,1\%$ de transcritos de BCR-ABL/ABL en la Escala internacional (IS) (es decir, $\leq 0,1\%$ de BCR-ABL^{IS}; los pacientes deben tener el transcrito b2a2/b3a2 (p210)), en sangre periférica medido mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT-PCR).

Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.

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

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

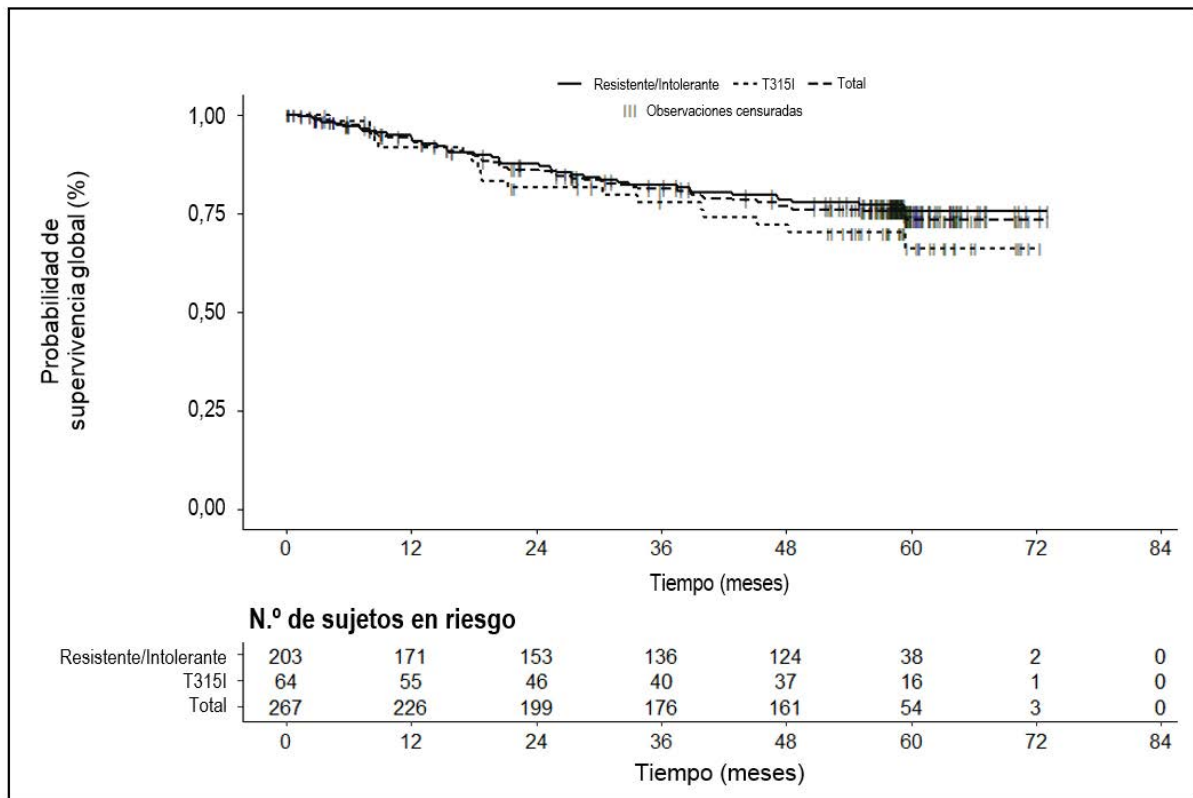
Por cada mutación de BCR-ABL detectada en más de un paciente con LMC FC en el momento de la inclusión, se logró una RCI después del tratamiento con Iclusig.

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

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

Para el total de los pacientes con LMC FC (n = 267), así como pacientes A en la cohorte R/I de LMC FC (n = 203) y pacientes B en la cohorte con T315I (n = 64), no se ha alcanzado todavía la supervivencia global media. Para el grupo total de paciente con LMC FC, se ha estimado la probabilidad de supervivencia de 2, 3, 4 y 5 años en un 86,0%, 81,2%, 76,9% y 73,3% respectivamente, tal y como se muestra en la Figura 1.

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



Los pacientes con LMC-FC que consiguieron una respuesta RCgM o RMM dentro del primer año de tratamiento tuvieron una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global estadísticamente significativa en relación con los pacientes que no alcanzaron el objetivos del tratamiento. Una RCgM en el punto de referencia de los 3 meses se correlacionó sólidamente y de forma estadísticamente significativa con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global ($p < 0,0001$ y $p = 0,0006$, respectivamente). Se consiguió una significación estadística en la correlación de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con una RCgM en el punto de referencia de los 12 meses ($p < 0,0001$ y $p = 0,0012$, respectivamente).

Tabla 8 Eficacia de Iclusig en pacientes con LMC en fase avanzada resistentes o intolerantes

	LMC en fase acelerada			LMC en fase blástica		
	Total (N=83)	Resistentes o intolerantes		Total (N=62)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N=65)	Cohorte con T315I (N=18)		Cohorte R/I (N=38)	Cohorte con T315I (N=24)
Tasa de respuestas hematológicas						
Importante ^a (RHI) % (IC del 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Completa ^b (RHC) % (IC del 95%)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Respuesta citogénica importante^c % (IC del 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<p>^a El criterio de valoración principal en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia.</p> <p>^b RHI: leucocitos \leq LSN del centro, RAN \geq 1.000/mm³, plaquetas \geq 100.000 mm³, ausencia de blastocitos o promielocitos en sangre periférica, \leq 5% de blastocitos en médula ósea, $<$ 5% de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, $<$ 5% de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepatomegalia ni esplenomegalia).</p> <p>^c La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).</p> <p>Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.</p>						

Tabla 9 Eficacia de Iclusig en pacientes con LLA Ph+ resistentes o intolerantes

	Total (N=32)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N=10)	Cohorte con T315I (N=22)
Tasa de respuestas hematológicas			
Importante ^a (RHI) % (IC del 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa ^b (RHC) % (IC del 95%)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Respuesta citogénica importante^c % (IC del 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
<p>^a El criterio de valoración principal en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia.</p> <p>^b RHI: leucocitos \leq LSN del centro, RAN \geq 1.000/mm³, plaquetas \geq 100.000 mm³, ausencia de blastocitos o promielocitos en sangre periférica, \leq 5% de blastocitos en médula ósea, $<$ 5% de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, $<$ 5% de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepatomegalia ni esplenomegalia).</p> <p>^c La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).</p> <p>Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.</p>			

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

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

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

Reducción de la dosis en pacientes con LMC FC

En el estudio en fase 2 se recomendaron reducciones de la dosis después de los acontecimientos adversos; además, en octubre de 2013, se añadieron nuevas recomendaciones para la reducción futura de la dosis en todos los pacientes con LMC FC con ausencia de acontecimientos adversos en este estudio con el objetivo de reducir el riesgo de sufrir acontecimientos oclusivos vasculares.

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

Seguridad

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

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

Tabla 10 Primeros acontecimientos adversos oclusivos vasculares en pacientes con LMC FC que lograron la MCyR con 45 o 30 mg (datos obtenidos el 7 de abril de 2014)

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

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

Eficacia

Están disponibles los datos del estudio en fase 2 sobre el mantenimiento de la respuesta (MCyR y MMR) en todos los pacientes con LMC FC a los que se aplicó una reducción de la dosis por cualquier motivo. La Tabla 11 muestra los datos de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 45 mg; también están disponibles unos datos similares de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 30 mg.

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

Tabla 11 Mantenimiento de la respuesta en pacientes con LMC FC que lograron la MCyR o la MMR con una dosis de 45 mg (datos obtenidos el 6 de febrero de 2017)

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

La actividad antileucémica de Iclusig se evaluó también en un estudio en fase 1 de incremento escalonado de la dosis con 65 pacientes con LMC y LLA Ph+; este estudio se ha completado. De 43 pacientes con LMC FC, 31 consiguieron una RCI tras una mediana de seguimiento de 55,5 meses

(intervalo: 1,7 a 91,4 meses). En el momento de la notificación, 25 pacientes con LMC FC presentaban una RCI (no se había alcanzado la mediana de la duración de la RCI).

Electrofisiología cardíaca

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Iclusig en niños ≤ 1 año en la LMC y la LLA Ph+. Asimismo, la Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Iclusig en pacientes de 1 a menos de 18 años en la LMC y la LLA Ph+ (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

Ponatinib se une estrechamente (> 99%) a proteínas plasmáticas *in vitro*. El cociente sangre/plasma de ponatinib es de 0,96. Ponatinib no se ve desplazado por la administración concomitante de ibuprofeno, nifedipino, propranolol, ácido salicílico o warfarina. En dosis diarias de 45 mg, la media geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 1101 l (94%), lo que indica que ponatinib se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. Estudios *in vitro* han señalado que ponatinib no es un sustrato ni un sustrato débil de la P-gp y la proteína de resistencia del cáncer de mama BCRP. Ponatinib no es sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 u OATP1B3, ni del transportador de cationes orgánicos OCT-1.

Biotransformación

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

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

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

Eliminación

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Los datos *in vitro* no mostraron diferencias en la unión a proteína plasmática en muestras de plasma de sujetos sanos y de sujetos con insuficiencia hepática (leve, moderada y grave). No se observaron diferencias significativas en el perfil farmacocinético de ponatinib entre los voluntarios sanos con función hepática normal y los pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática. No es necesaria una reducción de la dosis inicial de Iclusig en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

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

Factores intrínsecos que influyen en la farmacocinética de ponatinib

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las que se describen a continuación.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Glicolato sódico de almidón
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Talco
Macrogol 4000
Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar el medicamento en el envase original para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película

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

Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película

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

Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/839/003

EU/1/13/839/004

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

Fecha de la primera autorización: 1 de julio de 2013

Fecha de la última renovación: 8 de febrero de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Haupt Pharma - AMAREG GmbH
Donaustauer Strasse 378
93055 Regensburg
Alemania

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

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

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

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

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

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

En cada Estado miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización debe acordar el formato y el contenido del programa formativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y otros aspectos del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

El programa formativo tiene como objetivos ofrecer información que ayude a identificar a los pacientes que pueden optar al tratamiento y comprender cómo se debe usar ponatinib de forma segura, los riesgos para los pacientes y las importantes reacciones adversas para las que se recomiendan vigilancia y ajustes de la dosis.

El Titular de la Autorización de Comercialización debe comprobar que, en cada Estado miembro en que se comercializa ICLUSIG, todos los médicos que lo prescriban cuenten con el manual del profesional sanitario.

Principales elementos del manual del profesional sanitario:

- La importancia de evaluar los riesgos antes de iniciar el tratamiento con ponatinib.
 - Los datos disponibles sobre la relación entre la dosis y el riesgo de sufrir acontecimientos oclusivos vasculares. Los factores a tener en cuenta si se estudia la reducción de la dosis en aquellos pacientes con LMC FC que han logrado una MCyR sin que esté provocada por un acontecimiento adverso. La recomendación de una estrecha vigilancia si se decide reducir la dosis.
 - La recomendación de que se estudie la retirada de ponatinib si no se obtiene una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).
 - La información sobre reacciones adversas importantes para las que se recomiende vigilancia y/o ajuste de la dosis en las condiciones establecidas en la ficha técnica: pancreatitis, concentraciones elevadas de amilasa y lipasa, mielodepresión, resultados anómalos en las pruebas funcionales hepáticas, hemorragias, insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda, acontecimientos oclusivos vasculares e hipertensión.
 - Las instrucciones sobre el tratamiento de los acontecimientos adversos en función de la vigilancia y las modificaciones de la dosis o de la retirada del tratamiento.
- Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización

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

<i>Descripción</i>	<i>Fecha límite</i>
Para determinar la dosis inicial óptima de Iclusig y describir su seguridad y eficacia después de las reducciones de la dosis tras lograr la MCyR en pacientes con LMC FC, el TAC debe obtener y enviar los resultados de un estudio de rango de dosis.	Agosto de 2021

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR Y ETIQUETA DE LOS FRASCOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película
ponatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos
60 comprimidos
180 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

Cartonaje exterior:
No tragar el recipiente con el desecante contenido en el frasco.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Caja de cartón:
Iclusig 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR Y ETIQUETA DE LOS FRASCOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película
ponatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

Cartonaje exterior:

No tragar el recipiente con el desecante contenido en el frasco.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Caja de cartón:
Iclusig 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR Y ETIQUETA DE LOS FRASCOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película
ponatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos
90 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

Cartonaje exterior:
No tragar el recipiente con el desecante contenido en el frasco.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Caja de cartón:
Iclusig 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Iclusig y para qué se utiliza

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

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

Iclusig pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la tirosina cinasa. En pacientes con LMC y LLA Ph+, modificaciones del ADN ponen en marcha una señal que indica al organismo que produzca leucocitos anormales. Iclusig bloquea esta señal y, en consecuencia, detiene la producción de estas células.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Iclusig

No tome Iclusig

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

Advertencias y precauciones

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

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

Su médico realizará:

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

Se ha comunicado un trastorno cerebral llamado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con ponatinib. Los síntomas pueden incluir la aparición repentina de dolores agudos de cabeza, confusión, convulsiones y alteraciones en la visión. Debe acudir a su médico de forma inmediata si presenta alguno de estos síntomas durante su tratamiento con ponatinib, ya que podría ser de gravedad.

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños de menos de 18 años, dado que no se dispone de datos en la población pediátrica.

Otros medicamentos e Iclusig

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

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

- **ketoconazol, itraconazol, voriconazol:** medicamentos para tratar infecciones por hongos
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** medicamentos para tratar la infección por el VIH
- **claritromicina, telitromicina, troleandomicina:** medicamentos para tratar infecciones por bacterias
- **nefazodona:** un medicamento para tratar la depresión
- **hipérico:** un medicamento a base de plantas para tratar la depresión
- **carbamazepina:** un medicamento para tratar la epilepsia, los estados de euforia y depresión y determinados trastornos dolorosos
- **fenobarbital, fenitoína:** medicamentos para tratar la epilepsia
- **rifabutina, rifampicina:** medicamentos para tratar la tuberculosis u otras infecciones

- **digoxina:** un medicamento para tratar la insuficiencia cardíaca
- **dabigatrán:** un medicamento para impedir la formación de coágulos sanguíneos
- **colchicina:** un medicamento para tratar los ataques de gota
- **pravastatina, rosuvastatina:** medicamentos para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol
- **metotrexato:** un medicamento para tratar la inflamación articular grave (artritis reumatoide), el cáncer y la psoriasis, una enfermedad de la piel
- **sulfasalazina:** un medicamento para tratar la inflamación articular reumática e intestinal grave

Toma de Iclusig con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- **Anticoncepción en hombres y mujeres**
Las **mujeres** en edad fértil tratadas con Iclusig no deben quedarse embarazadas. Se recomienda que los **hombres** tratados con Iclusig no engendren hijos durante el tratamiento. Se debe usar una anticoncepción eficaz durante el tratamiento.
Use Iclusig durante el embarazo **solo si su médico le dice que es absolutamente necesario**, ya que existe riesgo para el feto.
- **Lactancia**
Hay que interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con Iclusig. Se desconoce si Iclusig pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

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

Iclusig contiene lactosa

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

3. Cómo tomar Iclusig

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

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

Iclusig está disponible como:

- un comprimido recubierto con película de 45 mg para la dosis recomendada
- un comprimido recubierto con película de 15 mg y un comprimido recubierto con película de 30 mg para permitir ajustes de la dosis

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

Su médico puede reducir su dosis o decirle que interrumpa temporalmente Iclusig si:

- se consigue una adecuada respuesta al tratamiento
- disminuye el número de unos leucocitos denominados neutrófilos

- disminuye el número de plaquetas
- se produce un efecto adverso grave que no afecta a la sangre:
 - inflamación del páncreas
 - aumento de las concentraciones de las proteínas séricas lipasa y amilasa
- presenta problemas de corazón o de los vasos sanguíneos
- padece una enfermedad del hígado

Se puede reanudar el uso de Iclusig en la misma dosis o una dosis menor una vez que se resuelva o controle el acontecimiento.

Es posible que su médico evalúe su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

Forma de administración

Trague los comprimidos enteros, con un vaso de agua. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos. No aplaste ni disuelva los comprimidos.

No tragar el recipiente con el desecante contenido en el frasco.

Duración del tratamiento

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

Si toma más Iclusig del que debe

Consulte inmediatamente a su médico.

Si olvidó tomar Iclusig

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

Si interrumpe el tratamiento con Iclusig

No deje de tomar Iclusig sin la autorización de su médico.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

Busque atención médica de forma inmediata si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves.

En caso de que se reciban resultados anómalos en los análisis de sangre, debe contactar con un médico inmediatamente.

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

- infección pulmonar (puede causar dificultad para respirar)
- inflamación del páncreas. Informe a su médico inmediatamente si se le inflama el páncreas. Los síntomas son dolor intenso en la región del estómago y la espalda.

- fiebre, a menudo con otros signos de infección debido a una disminución del número de glóbulos blancos
- ataque al corazón (los síntomas incluyen: sensación de aumento de la frecuencia cardíaca, dolor en el pecho, dificultad al respirar)
- cambios en las concentraciones sanguíneas:
 - disminución del número de glóbulos rojos (los síntomas incluyen: debilidad, mareo y fatiga)
 - disminución del número de plaquetas sanguíneas (los síntomas incluyen: aumento de la tendencia a sufrir hemorragias o moratones)
 - disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamado neutrófilos (los síntomas incluyen: aumento de la tendencia a sufrir infecciones)
 - aumento de la concentración de un tipo de proteína sérica llamada lipasa
- alteración del ritmo cardíaco, anomalías del pulso
- insuficiencia cardíaca (los síntomas incluyen: debilidad, fatiga e hinchazón de las piernas)
- presión que cause incomodidad, sensación de plenitud, constricción o dolor en el centro del pecho (angina de pecho) y dolor de pecho no relacionado con el corazón
- hipertensión arterial
- estrechamiento de las arterias cerebrales
- problemas de los vasos sanguíneos del corazón
- infección sanguínea
- hinchazón, o zonas rojas en la piel que se sienten calientes y sensibles (celulitis)
- deshidratación
- dificultad para respirar
- fluido en el tórax (puede causar dificultades respiratorias)
- diarrea
- formación de un coágulo sanguíneo en una vena profunda, obstrucción venosa repentina, o coágulo sanguíneo en un vaso sanguíneo del pulmón (los síntomas incluyen: rubefacción, sofoco, enrojecimiento de la cara y dificultad para respirar)
- accidente cerebrovascular (los síntomas incluyen: dificultad para hablar o moverse, somnolencia, migrañas y sensación anómala)
- problemas de la circulación sanguínea (los síntomas incluyen: dolor en las piernas o los brazos y enfriamiento de las manos y los pies)
- coágulo sanguíneo en las arterias principales que llevan la sangre a la cabeza o al cuello (arteria carótida)
- estreñimiento
- reducción del sodio en sangre
- aumento de la tendencia a sufrir hemorragias o moratones

Otros posibles efectos adversos que se pueden producir con las siguientes frecuencias son:

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

- infección de las vías respiratorias altas (puede causar dificultad para respirar)
- disminución del apetito
- insomnio
- dolor de cabeza, mareo
- tos
- diarrea, vómitos, náuseas
- aumento de las concentraciones sanguíneas de varias enzimas hepáticas llamadas:
 - alanina aminotransferasa
 - aspartato aminotransferasa
- erupción cutánea, sequedad cutánea, prurito
- dolor en huesos, articulaciones, músculos, espalda, los brazos o las piernas, espasmos musculares

- fatiga, acumulación de fluido en los brazos y/o las piernas, fiebre, dolor

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

- inflamación de los folículos pilosos, hinchazón, zonas rojas en la piel o debajo de la piel que se sienten calientes y sensibles
- actividad reducida de la glándula tiroides
- retención de líquidos
- concentraciones bajas de calcio, fosfato o potasio en la sangre
- aumento de las concentraciones de azúcar o de ácido úrico en la sangre, valores elevados de triglicéridos (grasa) en la sangre
- pérdida de peso
- accidente isquémico transitorio
- trastorno nervioso en los brazos o las piernas (a menudo causa entumecimiento y dolor en las manos y los pies)
- aletargamiento, migrañas
- aumento o disminución del sentido del tacto o la sensibilidad, sensación anómala como pinchazos, hormigueo o picor
- visión borrosa, sequedad ocular, infección en el ojo, alteración visual
- inflamación del tejido de los párpados o de alrededor de los ojos por exceso de líquido
- palpitación
- dolor en una o ambas piernas al caminar o hacer ejercicio, que desaparece tras descansar unos minutos
- sofocos, rubefacción
- hemorragia nasal, dificultad para emitir sonidos con la voz, hipertensión pulmonar
- aumento de las concentraciones sanguíneas de enzimas del hígado y del páncreas:
 - amilasa
 - fosfatasa alcalina
 - gamma-glutamyltransferasa
- ardor de estómago causado por el reflujo de los jugos gástricos, inflamación de la boca, molestias, indigestión o hinchazón abdominal, sequedad bucal
- hemorragia estomacal (los síntomas incluyen: dolor estomacal, vómitos de sangre)
- aumento de la concentración sanguínea de bilirrubina, la sustancia de degradación amarilla del pigmento sanguíneo (los síntomas incluyen: color oscuro de la orina)
- dolor de huesos o de cuello
- erupción cutánea, descamación de la piel, engrosamiento anormal de la piel, enrojecimiento, formación de moratones, dolor en la piel, cambios en el color de la piel, caída del cabello
- inflamación de la cara debido a la acumulación de fluidos
- sudores nocturnos, aumento de la sudoración
- disfunción eréctil (incapacidad para desarrollar o mantener una erección)
- escalofríos, enfermedad pseudogripal

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

- trastornos metabólicos causados por los productos de degradación de las células cancerosas en fase de destrucción
- hemorragias en el cerebro
- obstrucción de los vasos sanguíneos del ojo
- problemas cardíacos, dolor en la parte izquierda del pecho, disfunción de la cavidad cardíaca izquierda
- estrechamiento de los vasos sanguíneos, mala circulación sanguínea, aumento súbito de la presión sanguínea
- estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de un riñón o de ambos)
- problemas circulatorios en el bazo
- daños en el hígado, ictericia (los síntomas incluyen: amarilleamiento de la piel y los ojos)

- dolor de cabeza, confusión, convulsiones y pérdida de visión, que pueden ser síntomas relacionados con un trastorno cerebral conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

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

- recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado)
- erupciones cutáneas preocupantes que presenten ampollas o descamación y que se extiendan por el cuerpo, además de sensación de cansancio. Informe a su médico inmediatamente si presenta estos síntomas.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Iclusig

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

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

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

El frasco contienen un recipiente de plástico que contiene un desecante de tamiz molecular. Conservar el recipiente dentro del frasco. No tragar el recipiente con el desecante.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Iclusig

- El principio activo es ponatinib.
Cada comprimido recubierto con película de 15 mg contiene 15 mg de ponatinib (como hidrócloruro de ponatinib).
Cada comprimido recubierto con película de 30 mg contiene 30 mg de ponatinib (como hidrócloruro de ponatinib).
Cada comprimido recubierto con película de 45 mg contiene 45 mg de ponatinib (como hidrócloruro de ponatinib).
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, sílice (coloidal anhidra), estearato de magnesio, talco, macrogol 4000, alcohol polivinílico y dióxido de titanio (E171). Ver la sección 2 “Iclusig contiene lactosa”.

Aspecto de Iclusig y contenido del envase

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

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

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

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

Iclusig está disponible en frascos de plástico, cada uno con un desecante de tamiz molecular. Los frascos se presentan envasados en una caja de cartón.

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Países Bajos

Responsable de la fabricación

Haupt Pharma Amareg GmbH

Donaustauer Str. 378

93055 Regensburg

Alemania

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Países Bajos

Tjoapack Netherlands B.V.

Nieuwe Donk 9

Etten-Leur, 4879 AC

Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAA}.

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

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ponatinib, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Se ha informado de casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con ponatinib. En un análisis global de IPS anteriores (EMA/H/C/PSUSA/00010128/201606) se detectaron 16 eventos de posibles SEPR a partir de fuentes posteriores a la comercialización. Ninguno fue mortal. Entre ellos se identificaron tres casos de SEPR de los cuales uno se confirmó y dos indicaron interrupciones positivas; sin embargo, teniendo en cuenta la información de casos suministrada, se estipuló que las pruebas no eran lo suficientemente contundentes como para actualizar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto; el SEPR se incluyó como un riesgo potencial en el PGR y el titular de la autorización de comercialización actualizó la información del Company Core Data Sheet (CCDS).

La hipertensión, incluida la crisis hipertensiva, es una conocida complicación del tratamiento con ponatinib y puede contribuir a un mayor riesgo de sufrir SEPR. Además, los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se han asociado con anterioridad con el SEPR en publicaciones (Tlemsani et al. Target Oncol. 2011 dic.;6 (4):253-8; Tirumani et al. RadioGraphics 2015; 35:455–474). El ponatinib ha mostrado actividad contra familias de quinasas VEGFR que permite una posible asociación entre el medicamento y el evento.

Durante el periodo de información actual, se informó de dos nuevos casos de SEPR que se sumaron a un total de 5 casos de SEPR. Uno de los casos de los que se informó en el periodo de información actual se confirmó mediante resonancia magnética, además de una posible relación temporal y una interrupción positiva. Además, al considerar en conjunto la plausibilidad biológica, los casos de los que se informó después de la comercialización y la gravedad de los eventos de SEPR, el PRAC consideró que los cambios realizados a la información del producto de los medicamentos que contienen ponatinib sí reflejaban el riesgo de sufrir un síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ponatinib, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) ponatinib no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.