

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar ICLUSIG de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para ICLUSIG.

ICLUSIG® (ponatinib) en comprimidos, para uso por vía oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2012

ADVERTENCIA: EVENTOS DE OCLUSIÓN ARTERIAL, EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS, INSUFICIENCIA CARDÍACA y HEPATOTOXICIDAD

Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completo.

- Se han producido eventos de oclusión arterial (EOA), que incluyeron muertes, en pacientes tratados con ICLUSIG. Los EOA incluyeron infarto de miocardio mortal, accidente cerebrovascular, estenosis de los grandes vasos arteriales del cerebro, enfermedad vascular periférica grave y necesidad de procedimientos de revascularización urgentes. Estos eventos se presentaron en pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular, incluidos pacientes de 50 años o menos. Se debe hacer un monitoreo para detectar evidencia de EOA. Interrumpa o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la gravedad. Considere la relación beneficio-riesgo para guiar la decisión de reiniciar ICLUSIG. (2.2, 5.1)
- Se han producido eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes tratados con ICLUSIG. Se debe hacer un monitoreo para detectar evidencia de ETV. Interrumpa o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la gravedad. (2.2, 5.2)
- Se produjo insuficiencia cardíaca, incluidas muertes, en pacientes tratados con ICLUSIG. Se debe hacer un monitoreo para detectar insuficiencia cardíaca y tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpa o discontinúe la administración de ICLUSIG en caso de insuficiencia cardíaca nueva o que empeore. (2.2, 5.3)
- Se ha presentado hepatotoxicidad, insuficiencia hepática y muerte en pacientes tratados con ICLUSIG. Se debe hacer un monitoreo de las pruebas de la función hepática. Interrumpa o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la gravedad. (2.2, 5.4)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso (1)	3/2024
Dosificación y administración, dosis recomendada (2.1)	3/2024
Dosificación y administración, modificaciones a la dosis debido a reacciones adversas (2.2)	3/2024
Advertencias y Precauciones (5)	3/2024

INDICACIONES Y USO

ICLUSIG es un inhibidor de las cinasas indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+)

- LLA Ph+ de diagnóstico reciente, en combinación con quimioterapia. (1)
Esta indicación está aprobada de forma acelerada en función de la remisión completa (RC) negativa para enfermedad mínima residual (EMR) al final de la inducción. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación de un beneficio clínico en ensayos confirmatorios.
- En monoterapia en la LLA Ph+ para quienes no está indicado ningún otro inhibidor de las cinasas o en la LLA Ph+ positiva para T315I. (1)

Leucemia mieloide crónica (LMC)

- LMC en fase crónica (FC) con resistencia o intolerancia a por lo menos dos inhibidores de las cinasas previos. (1)

- LMC en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) para quienes no está indicado ningún otro inhibidor de las cinasas. (1)
- LMC positiva para T315I (fase crónica, fase acelerada o fase blástica). (1)

Limitaciones de uso: ICLUSIG no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de pacientes con LMC-FC diagnosticada recientemente. (5.7)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Dosis recomendada en pacientes con un diagnóstico reciente de LLA Ph+: La dosis inicial es de 30 mg por vía oral, una vez al día, en combinación con quimioterapia, con una reducción a 15 mg una vez al día tras lograr una RC negativa para EMR (≤ 0.01 % de BCR::ABL1/ABL1) al final de la inducción. (2.1)
- Dosis recomendada en monoterapia para LLA Ph+ para quienes no están indicados otros inhibidores de las cinasas o LLA Ph+ positiva para T315I: La dosis inicial es de 45 mg por vía oral una vez al día. (2.1)
- Dosis recomendada en la LMC-FC: La dosis inicial es de 45 mg por vía oral, una vez al día, con una reducción a 15 mg una vez al día tras alcanzar ≤ 1 % de BCR::ABL1^{IS}. (2.1)
- Dosis recomendada en la LMC-FA y en la LMC-FB: La dosis inicial es de 45 mg por vía oral una vez al día. (2.1)
- Deterioro hepático: Consulte la información de prescripción completa para ver las modificaciones de la dosis debido a deterioro hepático. (2.4)
- ICLUSIG se puede tomar con o sin alimentos. (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 10 mg, 15 mg, 30 mg y 45 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Hipertensión: Se debe monitorear la presión arterial y tratar la hipertensión según esté clínicamente indicado. Interrumpa, reduzca la dosis o suspenda la administración de ICLUSIG si la hipertensión no está médicamente controlada. (2.2, 5.5)
- Pancreatitis: Se debe monitorear la lipasa sérica. Interrumpa y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la gravedad. Evalúe para detectar pancreatitis cuando el aumento de la lipasa esté acompañado de síntomas abdominales. (2.2, 5.6)
- Neuropatía: Se debe hacer un monitoreo para detectar síntomas de neuropatía periférica y craneal. Interrumpa y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la recurrencia/gravedad. (2.2, 5.8)
- Toxicidad ocular: Realice exámenes oculares completos al inicio y periódicamente durante el tratamiento. (5.9)
- Hemorragia: Se debe hacer un monitoreo para detectar hemorragias y tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpa y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la recurrencia/gravedad. (2.2, 5.10)
- Retención de líquidos: Se debe hacer un monitoreo para detectar retención de líquidos y tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpa y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la recurrencia/gravedad. (2.2, 5.11)
- Arritmias cardíacas: Se debe hacer un monitoreo para detectar signos o síntomas de arritmias, y tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpa y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la recurrencia/gravedad. (5.12)
- Mielodepresión: Obtenga hemogramas completos cada 2 semanas durante los primeros 3 meses y luego una vez al mes o según esté clínicamente indicado. Si el ANC es menor de $1 \times 10^9/l$ o las plaquetas son menores de $50 \times 10^9/l$, interrumpa ICLUSIG hasta que el ANC sea de por lo menos $1.5 \times 10^9/l$ y las

plaquetas sean de por lo menos 75 x 10⁹/l, y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida. (2.2, 5.13)

- **Síndrome de lisis tumoral:** Asegure una hidratación adecuada y corrija los niveles elevados de ácido úrico antes de iniciar la administración de ICLUSIG. (5.14)
- **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR):** Interrumpa ICLUSIG hasta su resolución. Se desconoce la seguridad de la reanudación de ICLUSIG en pacientes después de la resolución del SLPR. (5.15)
- **Alteración de la cicatrización de heridas y perforación gastrointestinal:** Suspnda temporalmente la administración de ICLUSIG durante por lo menos 1 semana antes de una cirugía programada. No lo administre durante por lo menos 2 semanas después de una cirugía mayor y hasta la cicatrización adecuada de la herida. No se ha establecido la seguridad de la reanudación de la administración de ICLUSIG después de la resolución de las complicaciones de la cicatrización de heridas. (5.16)
- **Toxicidad embriofetal:** Puede causar daño fetal. Informe a las mujeres con capacidad de concebir sobre el posible riesgo para el feto y que deben usar un método anticonceptivo eficaz. (5.17, 8.1, 8.3)

-----**REACCIONES ADVERSAS**-----

Las reacciones adversas más frecuentes (que se presentan en >20 % de los pacientes) son las siguientes:

- ICLUSIG como agente único: erupción cutánea y afecciones relacionadas, artralgia, dolor abdominal, cefalea, estreñimiento, piel seca, hipertensión, fatiga, retención de líquidos y edema, pirexia, náuseas, pancreatitis/aumento de la lipasa, hemorragia, anemia, disfunción hepática y EOA. Las anormalidades de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (>20 %) son

disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos y disminución de los leucocitos. (6.1)

- ICLUSIG en combinación con quimioterapia: disfunción hepática, artralgia, erupción cutánea y afecciones relacionadas, cefalea, pirexia, dolor abdominal, estreñimiento, fatiga, náuseas, mucositis oral, hipertensión, pancreatitis/aumento de la lipasa, neuropatía periférica, hemorragia, neutrocitopenia febril, retención de líquidos y edema, vómito, parestesia y arritmias cardíacas. Las anormalidades de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (>20 %) son disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de linfocitos, disminución de la hemoglobina, aumento de la lipasa y aumento de la alanina aminotransferasa. (6.1)

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Takeda Pharmaceuticals al 1-844-817-6468 o con la FDA al 1-800-FDA-1088, o en www.fda.gov/medwatch.

-----**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**-----

- **Inhibidores potentes de la CYP3A:** Evite la administración concomitante o reduzca la dosis de ICLUSIG si la administración concomitante no se puede evitar. (2.3, 7.1)
- **Inductores potentes de la CYP3A:** Evite la administración concomitante. (7.1)

-----**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**-----

Lactancia: Aconseje no amamantar. (8.2)

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Fecha de revisión: 3/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: EVENTOS DE OCLUSIÓN ARTERIAL, EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS, INSUFICIENCIA CARDÍACA y HEPATOTOXICIDAD

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Modificaciones de la dosis debido a reacciones adversas
- 2.3 Modificación de la dosis debido a la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A
- 2.4 Dosis para pacientes con deterioro hepático

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Eventos de oclusión arterial
- 5.2 Eventos tromboembólicos venosos
- 5.3 Insuficiencia cardíaca
- 5.4 Hepatotoxicidad
- 5.5 Hipertensión
- 5.6 Pancreatitis
- 5.7 Aumento de la toxicidad en la LMC en fase crónica diagnosticada recientemente
- 5.8 Neuropatía
- 5.9 Toxicidad ocular
- 5.10 Hemorragia
- 5.11 Retención de líquidos
- 5.12 Arritmias cardíacas
- 5.13 Mielodepresión
- 5.14 Síndrome de lisis tumoral
- 5.15 Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
- 5.16 Alteración de la cicatrización de heridas y perforación gastrointestinal
- 5.17 Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Efectos de otros fármacos sobre ICLUSIG

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductora
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro hepático

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: EVENTOS DE OCLUSIÓN ARTERIAL, EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS, INSUFICIENCIA CARDÍACA y HEPATOTOXICIDAD

Eventos de oclusión arterial:

- Se han producido eventos de oclusión arterial (EOA), que incluyeron muertes, en pacientes tratados con ICLUSIG. Los EOA incluyeron infarto de miocardio mortal, accidente cerebrovascular, estenosis de los grandes vasos arteriales del cerebro, enfermedad vascular periférica grave y necesidad de procedimientos de revascularización urgentes. Estos eventos se presentaron en pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular, incluidos pacientes de 50 años o menos. Se debe hacer un monitoreo para detectar evidencia de EOA. Interrumpa o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la gravedad. Considere la relación beneficio-riesgo para guiar la decisión de reiniciar la administración de ICLUSIG (*consulte Dosificación y administración [2.2], Advertencias y precauciones [5.1]*).

Eventos tromboembólicos venosos:

- Se han producido eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes tratados con ICLUSIG. Se debe hacer un monitoreo para detectar evidencia de ETV. Interrumpa o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la gravedad (*consulte Dosificación y administración [2.2], Advertencias y precauciones [5.2]*).

Insuficiencia cardíaca:

- Se produjo insuficiencia cardíaca, incluidas muertes, en pacientes tratados con ICLUSIG. Se debe hacer un monitoreo para detectar insuficiencia cardíaca y tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpa o discontinúe la administración de ICLUSIG en caso de insuficiencia cardíaca nueva o que empeore (*consulte Dosificación y administración [2.2], Advertencias y precauciones [5.3]*).

Hepatotoxicidad:

- Se ha presentado hepatotoxicidad, insuficiencia hepática y muerte en pacientes tratados con ICLUSIG. Se debe hacer un monitoreo de las pruebas de la función hepática. Interrumpa o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la gravedad (*consulte Dosificación y administración [2.2], Advertencias y precauciones [5.4]*).

1 INDICACIONES Y USO

ICLUSIG está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+)

- LLA Ph+ de diagnóstico reciente, en combinación con quimioterapia.

Esta indicación está aprobada de forma acelerada en función de la remisión completa (RC) negativa para enfermedad mínima residual (EMR) al final de la inducción (*consulte Estudios clínicos [14]*). La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación de un beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

- En monoterapia en la LLA Ph+ para quienes no está indicado ningún otro inhibidor de las cinasas o en la LLA Ph+ positiva para T315I.

Leucemia mieloide crónica (LMC)

- LMC en fase crónica (FC) con resistencia o intolerancia a por lo menos dos inhibidores de las cinasas previos.

- LMC en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) para quienes no está indicado ningún otro inhibidor de las cinasas.
- LMC positiva para T315I (fase crónica, fase acelerada o fase blástica).

Limitaciones de uso: ICLUSIG no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de pacientes con LMC-FC diagnosticada recientemente (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]*).

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

LLA Ph+ diagnosticada recientemente

La dosis inicial recomendada de ICLUSIG en combinación con quimioterapia es de 30 mg por vía oral, una vez al día, con una reducción a 15 mg por vía oral una vez al día tras lograr una RC negativa para EMR (≤ 0.01 % de BCR::ABL1/ABL1) al final de la inducción. Continúe la administración de ICLUSIG en combinación con quimioterapia durante un máximo de 20 ciclos hasta la pérdida de respuesta o toxicidad inaceptable (*consulte Estudios clínicos [14]*).

Para obtener una descripción de la dosificación de fármacos administrados en combinación con ICLUSIG, (*consulte Estudios clínicos[14]*).

En monoterapia en la LLA Ph+ para quienes no está indicado ningún otro inhibidor de las cinasas o en la LLA Ph+ positiva para T315I

No se ha identificado la dosis óptima de ICLUSIG.

La dosis inicial recomendada de ICLUSIG es de 45 mg por vía oral una vez al día. Continúe la administración de ICLUSIG hasta la pérdida de respuesta o toxicidad inaceptable.

Considere la discontinuación de ICLUSIG si no se ha producido una respuesta a los 3 meses.

LMC-FC

La dosis inicial recomendada de ICLUSIG es de 45 mg por vía oral una vez al día, con una reducción a 15 mg por vía oral una vez al día tras alcanzar ≤ 1 % de BCR::ABL1^{IS}. Los pacientes con pérdida de respuesta pueden volver a aumentar la dosis de ICLUSIG a una dosis previamente tolerada de 30 mg o de 45 mg por vía oral una vez al día. Continúe la administración de ICLUSIG hasta la pérdida de respuesta con la dosis que se ha vuelto a aumentar o toxicidad inaceptable.

Considere la discontinuación de ICLUSIG si no se ha producido una respuesta hematológica a los 3 meses.

LMC-FA y LMC-FB

No se ha identificado la dosis óptima de ICLUSIG.

La dosis inicial recomendada de ICLUSIG es de 45 mg por vía oral una vez al día. Considere reducir la dosis de ICLUSIG en pacientes con LMC en fase acelerada (FA) que hayan logrado una respuesta citogenética mayor. Continúe la administración de ICLUSIG hasta la pérdida de respuesta o toxicidad inaceptable.

Considere la discontinuación de ICLUSIG si no se ha producido una respuesta a los 3 meses.

Administración

Informe a los pacientes lo siguiente:

- ICLUSIG se puede tomar con o sin alimentos.
- Trague los comprimidos enteros. No triture, rompa, corte ni mastique los comprimidos.
- Si se omite una dosis, tome la siguiente dosis al día siguiente a la hora programada habitual.

2.2 Modificaciones de la dosis debido a reacciones adversas

Las modificaciones recomendadas de la dosis de ICLUSIG debido a reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 1, y las reducciones recomendadas de la dosis de ICLUSIG debido a reacciones adversas se presentan en la Tabla 2.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de ICLUSIG debido a reacciones adversas		
Reacción adversa	Gravedad	Modificaciones de la dosis de ICLUSIG
EOA: cardiovascular o cerebrovascular <i>(consulte Advertencias y Precauciones [5.1])</i>	Grado 1	Interrumpir la administración de ICLUSIG hasta que se resuelva; luego reanudar con la misma dosis.
	Grado 2	Interrumpir la administración de ICLUSIG hasta grado 0 o 1; luego reanudar con la siguiente dosis inferior. Discontinuar la administración de ICLUSIG en caso de recurrencia.
	Grado 3 o 4	Discontinuar la administración de ICLUSIG.
EOA: vascular periférico y otros o ETV <i>(consulte Advertencias y Precauciones [5.1, 5.2])</i>	Grado 1	Interrumpir la administración de ICLUSIG hasta que se resuelva; luego reanudar con la misma dosis.
	Grado 2	Interrumpir la administración de ICLUSIG hasta grado 0 o 1; luego reanudar con la misma dosis. En caso de recurrencia, interrumpir la administración de ICLUSIG hasta grado 0 o 1; luego reanudar con la siguiente dosis inferior.
	Grado 3	Interrumpir la administración de ICLUSIG hasta grado 0 o 1; luego reanudar con la siguiente dosis inferior. Discontinuar la administración de ICLUSIG en caso de recurrencia.
	Grado 4	Discontinuar la administración de ICLUSIG.
Insuficiencia cardíaca <i>(consulte Advertencias y Precauciones [5.3])</i>	Grado 2 o 3	Interrumpir la administración de ICLUSIG hasta grado 0 o 1; luego reanudar con la siguiente dosis inferior. Discontinuar la administración de ICLUSIG en caso de recurrencia.
	Grado 4	Discontinuar la administración de ICLUSIG.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de ICLUSIG debido a reacciones adversas		
Reacción adversa	Gravedad	Modificaciones de la dosis de ICLUSIG
Hepatotoxicidad <i>(consulte Advertencias y Precauciones [5.4])</i>	AST o ALT mayor de 3 veces el ULN	Interrumpir la administración de ICLUSIG hasta grado 0 o 1; luego reanudar con la siguiente dosis inferior.
	AST o ALT por lo menos 3 veces el ULN de forma concomitante con bilirrubina mayor de 2 veces el ULN y fosfatasa alcalina menor de 2 veces el ULN	Discontinuar la administración de ICLUSIG.
Pancreatitis y aumento de la lipasa <i>(consulte Advertencias y Precauciones [5.6])</i>	Lipasa sérica mayor de 1 a 1.5 veces el ULN	Considerar la interrupción de ICLUSIG hasta su resolución; luego reanudar con la misma dosis.
	Lipasa sérica mayor de 1.5 a 2 veces el ULN, 2 a 5 veces el ULN y asintomática, o pancreatitis radiológica asintomática	Interrumpir la administración de ICLUSIG hasta grado 0 o 1 (menos de 1.5 veces el ULN); luego reanudar con la siguiente dosis inferior.
	Lipasa sérica mayor de 2 a 5 veces el ULN y sintomática, pancreatitis sintomática de grado 3, o lipasa sérica mayor de 5 veces el ULN y asintomática	Interrumpir la administración de ICLUSIG hasta la resolución completa de los síntomas y después de la recuperación del aumento de la lipasa de grado 0 o 1; luego reanudar con la siguiente dosis inferior.
	Pancreatitis sintomática y lipasa sérica mayor de 5 veces el ULN	Discontinuar la administración de ICLUSIG.
Mielodepresión <i>(consulte Advertencias y Precauciones [5.13])</i>	ANC menor de $1 \times 10^9/l$ o Plaquetas menores de $50 \times 10^9/l$	Interrumpir la administración de ICLUSIG hasta que el ANC sea de por lo menos $1.5 \times 10^9/l$ y las plaquetas sean de por lo menos $75 \times 10^9/l$; luego reanudar con la misma dosis. En caso de recurrencia, interrumpir la administración de ICLUSIG hasta la resolución; luego reanudar con la siguiente dosis inferior.
Otras reacciones adversas no hematológicas <i>(consulte Advertencias y</i>	Grado 1	Interrumpir la administración de ICLUSIG hasta que se resuelva; luego reanudar con la misma dosis.
	Grado 2	Interrumpir la administración de ICLUSIG hasta grado 0 o 1; luego reanudar con la misma dosis.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de ICLUSIG debido a reacciones adversas		
Reacción adversa	Gravedad	Modificaciones de la dosis de ICLUSIG
<i>precauciones [5.5, 5.8, 5.10, 5.11, 5.12])</i>		En caso de recurrencia, interrumpir la administración de ICLUSIG hasta grado 0 o 1; luego reanudar con la siguiente dosis inferior.
	Grado 3 o 4	Interrumpir la administración de ICLUSIG hasta grado 0 o 1; luego reanudar con la siguiente dosis inferior. Discontinuar la administración de ICLUSIG en caso de recurrencia.

Basado en los CTCAE v5.0: grado 1 leve, grado 2 moderado, grado 3 grave, grado 4 potencialmente mortal.

ULN = (upper limit of normal) límite superior de lo normal para el laboratorio; EOA = evento de oclusión arterial; ETV = evento tromboembólico venoso; ANC = (absolute neutrophil count) recuento absoluto de neutrófilos

Tabla 2: Reducciones recomendadas de la dosis de ICLUSIG debido a reacciones adversas			
Reducción de la dosis	Dosis para pacientes con LMC-FC	Dosis para pacientes con LMC-FA, LMC-FB y monoterapia en LLA Ph+	Dosis para pacientes con LLA Ph+ diagnosticada recientemente
Primera	30 mg por vía oral una vez al día	30 mg por vía oral una vez al día	15 mg por vía oral una vez al día
Segunda	15 mg por vía oral una vez al día	15 mg por vía oral una vez al día	10 mg por vía oral una vez al día
Tercera	10 mg por vía oral una vez al día	Discontinuar permanentemente la administración de ICLUSIG en pacientes que no puedan tolerar 15 mg por vía oral una vez al día.	Discontinuar permanentemente la administración de ICLUSIG en pacientes que no puedan tolerar 10 mg por vía oral una vez al día.
Reducción posterior	Discontinuar permanentemente la administración de ICLUSIG en pacientes que no puedan tolerar 10 mg por vía oral una vez al día.		

2.3 Modificación de la dosis debido a la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A

Evite la administración concomitante de ICLUSIG con inhibidores potentes de la CYP3A. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A, reduzca la dosis de ICLUSIG según se recomienda en la Tabla 3.

Después de discontinuar la administración del inhibidor potente de la CYP3A durante 3 a 5 semividas de eliminación, reanude la dosis de ICLUSIG que se toleró antes de iniciar el inhibidor potente de la CYP3A (*consulte Interacciones medicamentosas [7.1], Farmacología clínica (12.3)*).

Tabla 3: Dosificación recomendada de ICLUSIG para la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A	
Dosis actual de ICLUSIG	Dosis recomendada de ICLUSIG con un inhibidor potente de la CYP3A
45 mg por vía oral una vez al día	30 mg por vía oral una vez al día
30 mg por vía oral una vez al día	15 mg por vía oral una vez al día
15 mg por vía oral una vez al día	10 mg por vía oral una vez al día
10 mg por vía oral una vez al día	Evitar la administración concomitante de ICLUSIG con un inhibidor potente de la CYP3A.

2.4 Dosis para pacientes con deterioro hepático

Para los pacientes con LMC-FC, LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+ que reciben monoterapia, reduzca la dosis inicial de ICLUSIG de 45 mg por vía oral una vez al día a 30 mg por vía oral una vez al día en pacientes con deterioro hepático preexistente (Child-Pugh A, B o C).

Para los pacientes con LLA Ph+ diagnosticada recientemente, no se recomienda ningún ajuste de la dosis al administrar ICLUSIG a pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). Monitoree estrechamente a los pacientes con deterioro hepático moderado o grave (Child-Pugh B o C), y modifique la dosis de ICLUSIG en caso de reacciones adversas (*consulte Dosificación y administración [2.2], Uso en poblaciones específicas [8.6]*).

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos recubiertos:

- 10 mg de ponatinib: ovalado, de color blanco a blanquecino, biconvexo, con “NZ” grabado en un lado y liso en el otro lado.
- 15 mg de ponatinib: redondo, de color blanco, biconvexo, con “A5” grabado en un lado y liso en el otro lado.
- 30 mg de ponatinib: redondo, de color blanco, biconvexo, con “C7” grabado en un lado y liso en el otro lado.
- 45 mg de ponatinib: redondo, de color blanco, biconvexo, con “AP4” grabado en un lado y liso en el otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Eventos de oclusión arterial

Se produjeron eventos de oclusión arterial (EOA), que incluyeron muertes, en pacientes que recibieron ICLUSIG (*consulte Reacciones adversas [6.1]*).

En el estudio PhALLCON, 6 % de 163 pacientes experimentaron EOA, de los cuales 3.1 %, 1.8 % y 1.2 % experimentaron EOA cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la aparición del primer EOA fue de 11.3 meses (rango: 8 días a 2.8 años). Se produjeron EOA de grado 3 o 4 en el 3,7 % de los pacientes; los EOA de grado 3 o 4 más frecuentes fueron infarto de miocardio (1.2 %), enfermedad oclusiva arterial periférica (1.2 %), angina de pecho y accidente cerebrovascular (0.6 % en cada caso). Se produjo

un EOA mortal de muerte súbita en 1 paciente (0.6 %). Los EOA fueron más frecuentes al aumentar la edad (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.5]*).

En el estudio PhALLCON, se excluyó a los pacientes con hipertensión no controlada, hipertrigliceridemia o diabetes. También se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, no controlada o activa, incluido cualquier antecedente de infarto de miocardio, infarto vascular periférico, procedimiento de revascularización, tromboembolia venosa, taquiarritmias auriculares/ventriculares clínicamente significativas, angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva en los 6 meses anteriores a la primera dosis de ICLUSIG.

En el estudio OPTIC, de 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg (45 mg → 15 mg), el 14 % presentaron EOA, de los cuales 7 %, 4.3 % y 2.1 % tuvieron EOA cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricos, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la aparición del primer evento cardiovascular, cerebrovascular o vascular periférico fue de 4.7 meses (rango: 12 días a 2.1 años), 11.7 meses (rango: 15 días a 1.6 años) y de 3.6 meses (rango: 23 días a 6.3 meses), respectivamente. Se produjeron EOA de grado 3 o 4 en el 6 % de los pacientes; los EOA de grado 3 o 4 más frecuentes fueron infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, trombosis arterial, accidente cerebrovascular isquémico, infarto cerebral isquémico y angina inestable (1.1 % en cada caso). Se produjeron EOA mortales en 2 pacientes (2.1 %); ambos fueron muerte súbita. Los EOA fueron más frecuentes al aumentar la edad (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.5]*).

En el estudio OPTIC, se excluyó a los pacientes con hipertensión o diabetes no controladas, y a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, no controlada o activa, incluido cualquier antecedente de infarto de miocardio, infarto vascular periférico, procedimiento de revascularización, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolia venosa o arritmias auriculares/ventriculares clínicamente significativas. En el estudio PACE, se excluyó a los pacientes con hipertrigliceridemia no controlada y a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o activa, incluido cualquier antecedente de arritmias auriculares/ventriculares clínicamente significativas o antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva en los 3 meses anteriores a la primera dosis de ICLUSIG (*consulte Reacciones adversas [6.1]*). Considere si se espera que los beneficios de ICLUSIG superen los riesgos.

En el estudio PACE, 26 % de 449 pacientes presentaron EOA, de los cuales 15 %, 7 % y 11 % tuvieron EOA cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos, respectivamente. Algunos pacientes experimentaron oclusión vascular recurrente o en múltiples sitios. La mediana del tiempo hasta la aparición de los primeros EOA cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos fue de 1 año (rango: 1 día a 4.1 años), 1.4 años (rango: 2 días a 4.5 años) y 2 años (rango: 10 días a 4.9 años), respectivamente. Se produjeron EOA de grado 3 o 4 en el 14 % de los pacientes; los EOA de grado 3 o 4 más frecuentes fueron enfermedad oclusiva arterial periférica (3.1 %), infarto de miocardio (2 %), arteriopatía coronaria (1.6 %) e infarto cerebral (1.6 %). Se produjeron EOA mortales en 9 pacientes (2 %); el EOA mortal más frecuente fue el paro cardíaco (0.9 %).

En el estudio PACE se produjeron EOA mortales y potencialmente mortales en las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento con 45 mg y con niveles de dosis de tan solo 15 mg al día. Se presentaron EOA en pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular, incluidos pacientes de 50 años o menos. Los EOA fueron más frecuentes al aumentar la edad (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.5]*) y en pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hipercolesterolemia. Los factores de riesgo más frecuentes en pacientes con EOA fueron antecedentes de hipertensión (67 %; 77/115), hipercolesterolemia (59 %; 68/115) y cardiopatía no isquémica (43 %; 49/115).

En el estudio PACE, los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca concomitante o posterior a un evento isquémico miocárdico (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*). Los pacientes necesitaron procedimientos de revascularización (coronaria, cerebrovascular y arterial periférica). ICLUSIG causó estenosis en múltiples segmentos de los vasos arteriales principales que irrigan el cerebro (p. ej., arterias carótida, vertebrales, cerebrales medias). Los pacientes presentaron necrosis de las extremidades digitales o distales, y requirieron amputaciones. En algunos pacientes tratados con ICLUSIG, se produjo estenosis de la arteria renal asociada con empeoramiento, hipertensión lábil o resistente al tratamiento (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*).

Se debe hacer un monitoreo para detectar evidencia de EOA. Interrumpa y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la recurrencia/gravedad (*consulte Dosificación y administración [2.2]*). Considere la relación beneficio-riesgo para guiar la decisión de reiniciar ICLUSIG.

5.2 Eventos tromboembólicos venosos

Se han producido ETV serios o graves en pacientes que recibieron ICLUSIG.

En el estudio PhALLCON, se produjeron ETV en 12 % de 163 pacientes, incluidos eventos serios o graves (grado 3 o 4) en 3.1 %. Las ETV incluyeron trombosis venosa profunda (6 %), trombosis venosa superficial (2.5 %), embolia (1.8 %), embolia pulmonar y trombosis (1.2 % en cada caso), trombosis en la vena yugular y oclusión de la vena retiniana (0.6 % en cada caso). La mediana del tiempo hasta la aparición del primer evento de ETV fue de 2.5 meses (rango: 6 días a 1.8 años).

En el estudio OPTIC, de 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, 1 paciente tuvo un ETV (oclusión venosa retiniana de grado 1).

En el estudio PACE, se produjeron ETV en 6 % de 449 pacientes, incluidos eventos serios o graves (grado 3 o 4) en 5.8 %. Los ETV incluyeron trombosis venosa profunda (2.2 %), embolia pulmonar (1.8 %), tromboflebitis superficial (0.7 %), oclusión de la vena retiniana (0.7 %) y trombosis venosa retiniana (0.4 %) con pérdida de la visión. Se produjeron ETV en 10 % de 62 pacientes con LMC-FB, en 9 % de 32 pacientes con LLA Ph+, en 6 % de 270 pacientes con LMC-FC y en 3.5 % de 85 pacientes con LMC-FA.

Se debe hacer un monitoreo para detectar evidencia de ETV. Interrumpa y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la recurrencia/gravedad (*consulte Dosificación y administración [2.2]*).

5.3 Insuficiencia cardíaca

Se han producido eventos mortales, serios o graves de insuficiencia cardíaca en pacientes que recibieron ICLUSIG.

En el estudio PhALLCON, se presentó insuficiencia cardíaca en 6 % de 163 pacientes; 1.2 % tuvo insuficiencia cardíaca seria o grave (grado 3 o 4). El evento de insuficiencia cardíaca informado con más frecuencia (>1 paciente) fue el aumento del péptido natriurético cerebral (brain natriuretic peptide, BNP) (2.5 %).

En el estudio OPTIC, de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se presentó insuficiencia cardíaca en el 13 % de los pacientes; 1.1 % tuvo insuficiencia cardíaca seria o grave (grado 3 o 4). Los eventos de insuficiencia cardíaca informados con más frecuencia (>1 paciente en cada caso) fueron hipertrofia ventricular izquierda (3.2 %) y aumento del BNP (3.2 %).

En el estudio PACE se presentó insuficiencia cardíaca mortal o seria. Se presentó insuficiencia cardíaca en 9 % de 449 pacientes; 7 % tuvo insuficiencia cardíaca seria o grave (grado 3 o superior). Los eventos de insuficiencia cardíaca informados con más frecuencia (≥ 2 %) fueron insuficiencia cardíaca congestiva (3.1 %), disminución de la fracción de eyección (2.9 %) e insuficiencia cardíaca (2 %).

Se debe hacer un monitoreo de los pacientes para detectar signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, y tratar la insuficiencia cardíaca según esté clínicamente indicado. Interrumpa y luego reanude con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en caso de insuficiencia cardíaca nueva o que empeore (*consulte Dosificación y administración [2.2]*).

5.4 Hepatotoxicidad

ICLUSIG puede causar hepatotoxicidad, incluidas insuficiencia hepática y muerte. Se produjo insuficiencia hepática fulminante que provocó la muerte en 3 pacientes, y la insuficiencia hepática se produjo en la semana siguiente al inicio de la administración de ICLUSIG en uno de estos pacientes. Estos casos mortales se presentaron en pacientes con LMC-FB o LLA Ph+ tratados con monoterapia.

En el estudio PhALLCON se produjo hepatotoxicidad en 66 % de 163 pacientes; el 30 % tuvo hepatotoxicidad de grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta la aparición de hepatotoxicidad fue de 15 días (rango: 1 día a 10 meses). Los eventos hepatotóxicos más frecuentes fueron aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST), la gamma-glutamil transferasa (GGT), la bilirrubina y la fosfatasa alcalina, disminución de la albúmina y disminución del fibrinógeno en sangre. En el 6 % de los 73 pacientes que informaron un aumento de la ALT o la AST, los aumentos no se habían resuelto en la fecha del último seguimiento.

En el estudio OPTIC, de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo hepatotoxicidad en el 28 % de los pacientes; el 6 % tuvo hepatotoxicidad de grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta la aparición de hepatotoxicidad fue de 1.9 meses, con un rango de 3 días a 4.1 años. Los eventos hepatotóxicos más frecuentes fueron aumentos de la ALT, la AST, la fosfatasa alcalina y la GGT. En el 29 % de los 21 pacientes que informaron aumento de la ALT o la AST, el evento no se había resuelto en la fecha del último seguimiento.

En el estudio PACE, se produjo hepatotoxicidad en 32 % de 449 pacientes; el 13 % tuvo hepatotoxicidad de grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta la aparición de hepatotoxicidad fue de 3.1 meses, con un rango de 1 día a 4.9 años. Los eventos hepatotóxicos más frecuentes fueron aumentos de la ALT, la AST, la GGT, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. En el 9 % de los 88 pacientes que informaron aumento de la ALT o la AST, el evento no se había resuelto en la fecha del último seguimiento.

Se deben monitorear las pruebas de la función hepática al inicio y luego por lo menos una vez al mes o cuando esté clínicamente indicado. Interrumpa y luego reanude con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la recurrencia/gravedad (*consulte Dosificación y administración [2.2]*).

5.5 Hipertensión

Se ha presentado hipertensión seria o grave, incluidas las crisis hipertensivas, en pacientes que recibieron ICLUSIG.

En el estudio PhALLCON, se presentó hipertensión en 34 % de 163 pacientes; el 14 % tuvo hipertensión seria o grave. En función de los datos de los signos vitales, se produjo aumento de la presión arterial de grado 1 en 15 de 60 (25 %) pacientes con presión arterial inicial normal, se produjo de grado 2 en 67 de 134 (50 %) pacientes con presión arterial inicial menor de grado 2, y se produjo de grado 3 en 63 de 160 (39 %) pacientes con una presión arterial inicial menor de grado 3.

En el estudio OPTIC, de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se informaron eventos de hipertensión en el 32 % de los pacientes; el 12 % tuvo hipertensión seria o grave. En función de los datos de los signos vitales, se produjo aumento de la presión arterial de grado 1 en 8 de 18 (44 %) pacientes con presión arterial inicial normal, se produjo de grado 2 en 28 de 81 (35 %) pacientes con presión arterial inicial menor de grado 2, y se produjo de grado 3 en 18 de 92 (20 %)

pacientes con una presión arterial inicial menor de grado 3. Tres pacientes (3.2 %) tuvieron crisis hipertensiva.

En el estudio PACE, se informaron eventos de hipertensión en 32 % de 449 pacientes; el 13 % tuvo hipertensión seria o grave. Se produjo cualquier aumento posterior al inicio de la presión arterial sistólica o diastólica de grado 2 o superior en pacientes con una presión arterial inicial normal en 44 % de 449 pacientes. Se produjo aumento de la presión arterial de grado 1 en 26 %, de grado 2 en 45 % y de grado 3 en 26 %. Dos pacientes (<1 %) tuvieron hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva).

Los pacientes pueden requerir una intervención clínica urgente por hipertensión asociada con confusión, cefalea, dolor torácico o falta de aire (*consulte Reacciones adversas [6.1]*). Se debe monitorear la presión arterial al inicio y según esté clínicamente indicado, y tratar la hipertensión según esté clínicamente indicado. Interrumpa, reduzca la dosis o discontinúe la administración de ICLUSIG si la hipertensión no está médicamente controlada (*consulte Dosificación y administración [2.2]*). En caso de empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente al tratamiento, interrumpa la administración de ICLUSIG y considere la evaluación para determinar si hay estenosis de la arteria renal.

5.6 Pancreatitis

Se ha producido pancreatitis seria o grave en pacientes que recibieron ICLUSIG.

En el estudio PhALLCON, se produjo pancreatitis en 34 % de 163 pacientes; el 15 % tuvo pancreatitis seria o grave (grado 3 o 4). La mediana del tiempo hasta la aparición de la pancreatitis fue de 8 días (rango: 1 día a 2 años). En 7 pacientes con pancreatitis clínica que provocó la modificación de la dosis, la pancreatitis se resolvió en un plazo de 3 semanas. El 25 % de los pacientes presentó anomalías de laboratorio de aumento de la amilasa, mientras que el 60 % presentó aumento de la lipasa.

En el estudio OPTIC, de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se presentó pancreatitis en el 23 % de los pacientes; 15 % tuvo pancreatitis seria o grave (grado 3 o 4). La pancreatitis provocó la discontinuación del tratamiento en el 1.1 % de los pacientes, y la interrupción y/o la reducción de la dosis en el 20 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la pancreatitis fue de 23 días (rango: 3 días a 5.6 meses). En dos pacientes con pancreatitis clínica que provocó la modificación de la dosis o la discontinuación del tratamiento, la pancreatitis se resolvió en un plazo de 2 semanas. El 11 % de los pacientes presentó anomalías de laboratorio de aumento de la amilasa, mientras que el 34 % presentó aumento de la lipasa.

En el estudio PACE, se produjo pancreatitis en 26 % de 449 pacientes; el 17 % experimentó pancreatitis seria o grave (grado 3 o 4). La pancreatitis provocó la discontinuación del tratamiento en el 0.4 % de los pacientes, y la interrupción y/o la reducción de la dosis en el 17 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la pancreatitis fue de 29 días (rango: 1 día a 4 años). Diecinueve de los 28 casos de pancreatitis clínica que provocaron la modificación de la dosis o la discontinuación del tratamiento se resolvieron en un plazo de 2 semanas. El 18 % de los pacientes presentó anomalías de laboratorio de aumento de la amilasa, mientras que el 39 % presentó aumento de la lipasa.

Se debe monitorear la lipasa sérica cada 2 semanas durante los primeros 2 meses, y luego una vez al mes en lo sucesivo o cuando esté clínicamente indicado. Considere el monitoreo adicional de la lipasa sérica en pacientes con antecedentes de pancreatitis o abuso del alcohol. Interrumpa y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la recurrencia/gravedad (*consulte Dosificación y administración [2.2]*). Evalúe para detectar pancreatitis cuando el aumento de la lipasa esté acompañada de síntomas abdominales.

5.7 Aumento de la toxicidad en la LMC en fase crónica diagnosticada recientemente

En un ensayo clínico aleatorizado prospectivo en el tratamiento de primera línea de pacientes con un diagnóstico reciente de LMC-FC, ICLUSIG como agente único, 45 mg una vez al día, aumentó 2 veces el riesgo de reacciones adversas serias en comparación con imatinib como agente único, 400 mg una vez al día. La mediana de la exposición al tratamiento fue menor de 6 meses. El ensayo se detuvo por motivos de seguridad.

La trombosis arterial y venosa, y las oclusiones, se produjeron con una frecuencia de por lo menos el doble en el grupo de ICLUSIG en comparación con el grupo de imatinib. En comparación con los pacientes tratados con imatinib, los pacientes tratados con ICLUSIG mostraron una mayor incidencia de mielodepresión, pancreatitis, hepatotoxicidad, insuficiencia cardíaca, hipertensión y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. ICLUSIG no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de pacientes con LMC-FC diagnosticada recientemente.

5.8 Neuropatía

En el estudio PhALLCON, se produjo neuropatía periférica en el 68 % de 163 pacientes; 3.1 % experimentó neuropatía periférica de grado 3 o 4. Las neuropatías periféricas más frecuentes fueron neuropatía periférica (33 %), parestesia (22 %) y neuropatía sensorial periférica (12 %). La mediana del tiempo hasta la aparición de neuropatía periférica fue de 1.1 meses (rango: 1 día a 17.2 meses). Se notificó neuropatía craneal en 0.6 % de 163 pacientes.

En el estudio OPTIC, de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se presentó neuropatía en el 9 % de los pacientes. Se presentó neuropatía periférica en el 6 % de los pacientes. Las neuropatías periféricas notificadas con más frecuencia fueron hipoestesia (2.1 %), debilidad muscular (2.1 %) y parestesia (2.1 %). Dos pacientes presentaron neuropatía craneal. La mediana del tiempo hasta la aparición de neuropatía periférica y neuropatía craneal fue de 7.7 meses (rango: 1.5 meses a 1.4 años) y de 2.1 años (rango: Día 1 a 4.2 años), respectivamente.

En el estudio PACE, se presentó neuropatía en el 22 % de los pacientes; el 2.4 % tuvo neuropatía de grado 3 o 4. Se presentó neuropatía periférica en 20 % de 449 pacientes; el 1.8 % tuvo neuropatía periférica de grado 3 o 4. Las neuropatías periféricas más frecuentes fueron parestesia (5 %), neuropatía periférica (4.5 %) e hipoestesia (3.6 %). Se presentó neuropatía craneal en el 3 % de los pacientes; el 0.7 % fueron de grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta la aparición de neuropatía periférica y neuropatía craneal fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 4.6 años) y de 1.2 años (rango: 18 días a 4 años), respectivamente.

Se debe monitorear a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, molestias, sensación de ardor, dolor o debilidad neuropáticos. Interrumpa y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la recurrencia/gravedad (*consulte Dosificación y administración [2.2]*).

5.9 Toxicidad ocular

En los pacientes tratados con ICLUSIG se han producido toxicidades oculares serias que han provocado ceguera o visión borrosa.

En el estudio PhALLCON se produjeron toxicidades oculares en 33 % de 163 pacientes; el 1.8 % tuvo una toxicidad ocular seria o grave. Las toxicidades oculares más frecuentes fueron visión borrosa y ojo seco. Se produjeron toxicidades retinianas en el 4.3 % de los pacientes; el 0.6 % tuvo una oclusión de la vena retiniana de grado 3. El evento de toxicidad retiniana más frecuente (>1 paciente) fue hemorragia retiniana (1.8 %).

En el estudio OPTIC, de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjeron toxicidades oculares en el 11 % de los pacientes; el 1.1 % tuvo una toxicidad ocular seria o grave. Las toxicidades oculares más frecuentes fueron visión borrosa y dolor ocular. Se produjeron

toxicidades retinianas, incluidas degeneración macular senil y oclusión de la vena retiniana, en el 2.1 % de los pacientes.

En el estudio PACE se produjeron toxicidades oculares en 30 % de 449 pacientes; el 3.6 % tuvo una toxicidad ocular seria o grave. Las toxicidades oculares más frecuentes fueron ojo seco, visión borrosa y dolor ocular. Se produjeron toxicidades retinianas en el 3.6 % de los pacientes. Las toxicidades retinianas más frecuentes fueron edema macular, oclusión de la vena retiniana, hemorragia retiniana y moscas volantes (0.7 % en cada caso).

Realice exámenes oculares completos al inicio y periódicamente durante el tratamiento.

5.10 Hemorragia

Se han producido eventos hemorrágicos mortales y serios en pacientes que recibieron ICLUSIG.

En el estudio PhALLCON, se produjo hemorragia en 31 % de 163 pacientes; el 2.5 % tuvo una hemorragia seria. La hemorragia intracraneal fue la hemorragia seria notificada con más frecuencia, que se presentó en el 1.2 % de los pacientes.

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

En el estudio PACE se produjeron hemorragias en 28 % de 449 pacientes; el 6 % tuvo una hemorragia seria y el 1.3 % tuvo una hemorragia mortal. La incidencia de eventos de sangrado serios fue mayor en los pacientes con LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+. La hemorragia gastrointestinal y el hematoma subdural fueron las hemorragias serias notificadas con más frecuencia, cada una de las cuales se produjo en el 0.9 % de los pacientes. La mayoría de las hemorragias se produjeron en pacientes con trombocitopenia de grado 4 [*consulte Advertencias y precauciones [5.13]*].

Se debe hacer un monitoreo para detectar hemorragias y tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpa y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la recurrencia/gravedad (*consulte Dosificación y administración [2.2]*).

5.11 Retención de líquidos

Se han producido eventos de retención de líquidos mortales y serios en pacientes que recibieron ICLUSIG.

En el estudio PhALLCON se produjo retención de líquidos en 24 % de 163 pacientes; el 1.2 % tuvo retención de líquidos seria, incluido el derrame pericárdico (1.2 %). Los casos más frecuentes de retención de líquidos fueron edema periférico (11 %) y derrame pleural (6 %).

En el estudio OPTIC, de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo retención de líquidos en el 5 % de los pacientes. Los eventos de retención de líquidos más frecuentes fueron edema periférico (2.1 %) y derrame pleural (2.1 %).

En el estudio PACE se produjeron eventos de retención de líquidos en 33 % de 449 pacientes; el 4.5 % tuvo retención de líquidos seria. Un caso de edema cerebral fue mortal. La retención seria de líquidos incluyó derrame pleural (1.6 %), derrame pericárdico (1.6 %) y angioedema (0.4 %). Los eventos de retención de líquidos más frecuentes fueron edema periférico (17 %), derrame pleural (9 %), derrame pericárdico (4.2 %) e hinchazón periférica (3.8 %).

Se debe hacer un monitoreo para detectar retención de líquidos y tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpa y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la recurrencia/gravedad (*consulte Dosificación y administración [2.2]*).

5.12 Arritmias cardíacas

En el estudio PhALLCON se produjeron eventos de arritmia cardíaca en 22 % de 163 pacientes; el 2.5 % tuvo arritmias cardíacas de grado 3 o 4, que incluyeron taquicardia, síncope, fibrilación auricular y taquicardia supraventricular (0.6 % en cada caso).

En el estudio OPTIC, de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjeron arritmias cardíacas en el 16 % de los pacientes; el 4.3 % tuvo arritmias cardíacas de grado 3 o 4. Las arritmias cardíacas de grado 3 o 4 incluyeron fibrilación auricular, paro cardiorrespiratorio, extrasístoles supraventriculares y síncope.

En el estudio PACE se produjeron arritmias cardíacas en 20 % de 449 pacientes; el 7 % tuvo arritmias cardíacas de grado 3 o 4. Se produjeron arritmias ventriculares en el 3.4 % de los 89 pacientes que notificaron una arritmia; un evento fue de grado 3 o 4. Se produjeron bradiarritmias sintomáticas que requirieron la implantación de marcapasos en el 1 % de los pacientes. La fibrilación auricular fue la arritmia cardíaca más frecuente (8 %); el 3.3 % fue de grado 3 o 4. Otros eventos de arritmia de grado 3 o 4 fueron síncope (2 %), taquicardia y bradicardia (0.4 % en cada caso) y prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, bradicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, taquicardia auricular, bloqueo auriculoventricular completo, paro cardiorrespiratorio, pérdida del conocimiento y disfunción de los nódulos sinusales (0.2 % en cada caso). En 31 pacientes, la arritmia requirió hospitalización.

Se debe hacer un monitoreo para detectar signos y síntomas indicativos de frecuencia cardíaca lenta (desmayo, mareo) o ritmo cardíaco rápido (dolor torácico, palpitaciones o mareo), y se debe tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpa y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, o discontinúe la administración de ICLUSIG en función de la recurrencia/gravedad.

5.13 Mielodepresión

En el estudio PhALLCON se produjo neutrocitopenia en el 66 % (de grado 3 o 4 en el 63 %), se produjo trombocitopenia en el 65 % (de grado 3 o 4 en el 62 %) y se produjo anemia en el 53 % (de grado 3 o 4 en el 38 %) de 163 pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de mielodepresión de grado 3 o 4 fue de 27 días (rango: 1 día a 9.2 meses).

En el estudio OPTIC, de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo neutrocitopenia en el 55 % (de grado 3 o 4 en el 22 %), se produjo trombocitopenia en el 65 % (de grado 3 o 4 en el 31 %) y anemia en el 35 % de los pacientes (de grado 3 o 4 en el 14 %). La mediana del tiempo hasta la aparición de mielodepresión de grado 3 o 4 fue de 1.4 meses (rango: 1 día a 1.2 años).

En el estudio PACE se produjo neutrocitopenia en el 56 % (de grado 3 o 4 en el 34 %), se produjo trombocitopenia en el 63 % (de grado 3 o 4 en el 40 %) y se produjo anemia en el 52 % de los pacientes (de grado 3 o 4 en el 20 %). La incidencia de mielodepresión fue mayor en los pacientes con LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+ que en los pacientes con LMC-FC. Se observó mielodepresión grave (grado 3 o 4) al principio del tratamiento, con una mediana del tiempo hasta el inicio de 29 días (rango: 1 día a 4.1 años).

Obtenga hemogramas completos cada 2 semanas durante los primeros 3 meses y luego una vez al mes o según esté clínicamente indicado. Si el ANC es menor de $1 \times 10^9/l$ o las plaquetas son menores de $50 \times 10^9/l$, interrumpa ICLUSIG hasta que el ANC sea de por lo menos $1.5 \times 10^9/l$ y las plaquetas sean de por lo menos $75 \times 10^9/l$, y luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida (*consulte; Dosificación y administración [2.2]*).

5.14 Síndrome de lisis tumoral

En el estudio PhALLCON, el 0.6 % de 163 pacientes presentó síndrome de lisis tumoral (SLT) serio. Se produjo hiperuricemia en el 10 % de los pacientes.

En el estudio OPTIC, de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se presentó SLT serio en el 1.1 % de los pacientes. Se produjo hiperuricemia en el 2.1 % de los pacientes.

En el estudio PACE se presentó SLT serio en el 0.4 % de 449 pacientes. Se presentó 1 caso en un paciente con LMC-FA avanzada y 1 caso en un paciente con LMC-FB. Se produjo hiperuricemia en el 7 % de los pacientes.

Asegure una hidratación adecuada y trate los niveles altos de ácido úrico antes de iniciar la administración de ICLUSIG.

5.15 Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se ha notificado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR; también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible) en pacientes que recibieron ICLUSIG. Los pacientes pueden presentar hipertensión, convulsiones, cefalea, disminución del estado de alerta, alteración de la función mental, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas. Se requieren imágenes por resonancia magnética (MRI) para confirmar el diagnóstico. Interrumpa ICLUSIG hasta su resolución. Se desconoce la seguridad de la reanudación de ICLUSIG en pacientes después de la resolución del SLPR.

5.16 Alteración de la cicatrización de heridas y perforación gastrointestinal

Se produjo un alteración de la cicatrización de heridas en los pacientes que recibieron ICLUSIG (*consulte Reacciones adversas [6.2]*). Suspnda temporalmente la administración de ICLUSIG durante por lo menos 1 semana antes de una cirugía programada. No lo administre durante por lo menos 2 semanas después de una cirugía mayor y hasta la cicatrización adecuada de la herida. No se ha establecido la seguridad de la reanudación de la administración de ICLUSIG después de la resolución de las complicaciones de la cicatrización de heridas.

Se produjo perforación gastrointestinal o fístula en pacientes que recibieron ICLUSIG (*consulte Reacciones adversas [6.2]*). Discontinúe la administración de forma permanente en pacientes con perforación gastrointestinal.

5.17 Toxicidad embriofetal

En función de su mecanismo de acción y de los hallazgos en estudios en animales, ICLUSIG puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de ponatinib a ratas preñadas durante la organogénesis provocó efectos adversos en el desarrollo con exposiciones menores que las exposiciones humanas con la dosis máxima recomendada para humanos de 45 mg/día. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Indique a las mujeres con capacidad reproductora que deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ICLUSIG y durante 3 semanas después de la última dosis (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3]*).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- Eventos de oclusión arterial (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).
- Eventos tromboembólicos venosos (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).
- Insuficiencia cardíaca (*consulte Advertencias y Precauciones [5.3]*).
- Hepatotoxicidad (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*).
- Hipertensión (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*).
- Pancreatitis (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*).
- Neuropatía (*consulte Advertencias y Precauciones [5.8]*).
- Toxicidad cardíaca (*consulte Advertencias y Precauciones [5.9]*).

- Hemorragia (*consulte Advertencias y Precauciones [5.10]*).
- Retención de líquidos (*consulte Advertencias y precauciones [5.11]*).
- Arritmias cardíacas (*consulte Advertencias y Precauciones [5.12]*).
- Mielodepresión (*consulte Advertencias y precauciones [5.13]*).
- Síndrome de lisis tumoral (*consulte Advertencias y precauciones [5.14]*).
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (*consulte Advertencias y precauciones [5.15]*).
- Alteración de la cicatrización de heridas y perforación gastrointestinal (*consulte Advertencias y precauciones [5.16]*).

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas más frecuentes identificadas en Puntos destacados de la información de prescripción se basan en dos poblaciones de seguridad. La primera es una población de seguridad agrupada de 543 pacientes con LMC o LLA Ph+ resistente o intolerante (estudios OPTIC y PACE) que recibieron ICLUSIG como agente único con una dosis inicial de 45 mg por vía oral una vez al día. En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) fueron erupción cutánea y afecciones relacionadas, artralgia, dolor abdominal, cefalea, estreñimiento, piel seca, hipertensión, fatiga, retención de líquidos y edema, pirexia, náuseas, pancreatitis/aumento de la lipasa, hemorragia, anemia, disfunción hepática y EOA. Las anormalidades de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (>20 %) fueron disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de leucocitos.

La segunda población de seguridad consiste en 163 pacientes con LLA Ph+ diagnosticada recientemente (estudio PhALLCON) que recibieron ICLUSIG en combinación con quimioterapia con una dosis inicial de 30 mg por vía oral una vez al día. Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) incluyeron disfunción hepática, artralgia, erupción cutánea y afecciones relacionadas, cefalea, pirexia, dolor abdominal, estreñimiento, fatiga, náuseas, mucositis oral, hipertensión, pancreatitis/aumento de la lipasa, neuropatía periférica, hemorragia, neutrocitopenia febril, retención de líquidos y edema, vómito, parestesia y arritmias cardíacas. Las anormalidades de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (>20 %) son disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de linfocitos, disminución de la hemoglobina, aumento de la lipasa y aumento de la ALT.

LLA Ph+ diagnosticada recientemente

La seguridad de ICLUSIG se evaluó en el estudio PhALLCON, un ensayo aleatorizado, controlado con tratamiento activo y multicéntrico realizado en pacientes con LLA Ph+ diagnosticada recientemente (*consulte Estudios clínicos [14]*). Los pacientes recibieron ICLUSIG (n = 163) o 600 mg de imatinib (n = 81) en combinación con quimioterapia de intensidad reducida seguida de tratamiento continuo con ICLUSIG o imatinib como agente único (imatinib en combinación con quimioterapia no es un régimen aprobado en pacientes adultos). En el grupo de ICLUSIG, los pacientes recibieron una dosis inicial de 30 mg de ICLUSIG por vía oral una vez al día en combinación con quimioterapia, con una reducción a 15 mg por vía oral una vez al día tras lograr una RC negativa para EMR al final de la inducción. La mediana de la duración de la exposición fue

de 9.0 meses (rango: <1 mes a 4.2 años) en el grupo de ICLUSIG y de 5.2 meses (rango: <1 mes a 4.4 años) en el grupo de imatinib.

Se excluyeron los pacientes con hipertensión no controlada, hipertrigliceridemia, o diabetes y los pacientes con diabetes clínicamente significativa, no controlada, o enfermedad cardiovascular activa, incluido cualquier antecedente de infarto de miocardio, infarto vascular periférico, procedimiento de revascularización, tromboembolia venosa, taquiarritmias auriculares/ventriculares clínicamente significativas, antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable, o insuficiencia cardíaca congestiva en los 6 meses anteriores a la primera dosis de ICLUSIG.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 63 % de los pacientes que recibieron ICLUSIG en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas serias en >2 % de los pacientes fueron neutropenia febril (18 %), pirexia (6 %), trombocitopenia (4.3 %), septicemia (3.7 %), choque séptico (3.7 %), anemia (2.5 %), hemorragia (2.5 %), neutropenia (2.5 %), pancreatitis (2.5 %), neuropatía periférica (2.5 %), neumonía (2.5 %) y lesión renal aguda (2.5 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 6 % de los pacientes que recibieron ICLUSIG en combinación con quimioterapia, incluidas septicemia (3.7 %), muerte súbita, neumonitis e insuficiencia respiratoria (0.6 % en cada caso).

El 13 % de los pacientes discontinuaron permanentemente la administración de ICLUSIG debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que provocaron la discontinuación permanente de ICLUSIG en >2 % de los pacientes incluyeron eventos de oclusión arterial y septicemia.

Se requirieron modificaciones de la dosis (interrupción o reducción de la dosis) de ICLUSIG debido a reacciones adversas en el 71 % de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción o la reducción de la dosis de ICLUSIG en >5 % de los pacientes fueron aumento de la ALT, neutropenia, aumento de la lipasa, trombocitopenia, aumento de la AST, neutropenia febril y dolor abdominal.

En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas en pacientes que recibieron ICLUSIG o imatinib en combinación con quimioterapia en el estudio PhALLCON.

Tabla 4: Reacciones adversas (>10 %) en pacientes con LLA Ph+ diagnosticada recientemente en el estudio PhALLCON				
Reacción adversa	ICLUSIG 30 mg → 15 mg con quimioterapia (n = 163)		Imatinib 600 mg con quimioterapia (n = 81)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos hepatobiliares				
Hepatotoxicidad	66	30	57	14
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia ^(a)	47	4.3	35	1.2
Mialgia	13	1.2	10	1.2
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	45	1.8	43	1.2
Neuropatía periférica	33	1.2	24	1.2
Parestesia	22	0	10	0

Tabla 4: Reacciones adversas (>10 %) en pacientes con LLA Ph+ diagnosticada recientemente en el estudio PhALLCON				
Reacción adversa	ICLUSIG 30 mg → 15 mg con quimioterapia (n = 163)		Imatinib 600 mg con quimioterapia (n = 81)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Neuropatía sensorial periférica	12	0	12	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea y afecciones relacionadas	47	1.2	33	1.2
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal ^(b)	43	4.9	28	0
Estreñimiento	41	0.6	21	1.2
Náuseas	37	3.1	52	7
Mucositis oral	35	4.9	30	10
Pancreatitis/aumento de la lipasa	34	15	37	20
Vómito	24	1.2	40	2.5
Diarrea	20	0	35	2.5
Trastornos generales				
Pirexia	44	4.3	26	2.5
Fatiga o astenia	40	2.5	38	3.7
Retención de líquidos y edema	24	0.6	48	3.7
Trastornos vasculares				
Hipertensión	34	14	15	7
Hemorragia	31	1.8	30	7
Eventos tromboembólicos venosos	12	3.1	10	2.5
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutrocitopenia febril	28	25	22	20
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Alteración de la tolerancia a la glucosa	20	4.9	20	9
Hiperlipidemia	16	1.2	15	1.2
Disminución del apetito	10	0	19	3.7
Trastornos cardíacos				
Arritmias cardíacas	22	2.5	17	6
Infecciones				

Tabla 4: Reacciones adversas (>10 %) en pacientes con LLA Ph+ diagnosticada recientemente en el estudio PhALLCON				
Reacción adversa	ICLUSIG 30 mg → 15 mg con quimioterapia (n = 163)		Imatinib 600 mg con quimioterapia (n = 81)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Septicemia ^(c)	17	12	15	11
Neumonía	11	7	11	6
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	17	0	6	0
Disnea	13	1.2	4.9	2.5

Clasificado según los CTCAE v5.0

- ^(a) Incluye artralgia, artritis, dorsalgia, dolor en el costado, degeneración de disco intervertebral, inflamación articular, artrosis, dolor de cuello, dolor en una extremidad, dolor cutáneo, ciática, dolor de la columna, tendinitis y tenosinovitis.
- ^(b) Incluye molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, gastritis crónica, colitis, enteritis, enterocolitis, úlcera gástrica, gastritis, gastroenteritis, dolor gastrointestinal, enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastritis por helicobacterias.
- ^(c) Incluye septicemia abdominal, bacteriemia, septicemia bacteriana, septicemia relacionada con un dispositivo, bacteriemia por *Escherichia*, fungemia, bacteriemia por *Klebsiella*, septicemia por *Klebsiella*, septicemia neutrocitopénica, septicemia por *Pseudomonas*, choque septicémico, bacteriemia estafilocócica, septicemia estafilocócica, bacteriemia estreptocócica y septicemia urinaria.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en ≤10 % de los pacientes que recibieron ICLUSIG con quimioterapia: infección de las vías urinaria (10 %), eventos de oclusión arterial (6 %), insuficiencia cardíaca (6 %) y lesión renal aguda (4.3 %).

En la Tabla 5 se resumen las anormalidades de laboratorio en el estudio PhALLCON para los pacientes que recibieron ICLUSIG o imatinib en combinación con quimioterapia.

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio selectas (≥20 %) que empeoraron desde el inicio en pacientes con LLA Ph+ diagnosticada recientemente en el estudio PhALLCON				
Anormalidad de laboratorio	ICLUSIG 30 mg → 15 mg con quimioterapia (n = 163)		Imatinib 600 mg con quimioterapia (n = 81)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Pruebas hematológicas de laboratorio				
Disminución del recuento de leucocitos	79	71	78	70
Disminución del recuento de linfocitos	77	61	94	89
Disminución del recuento de neutrófilos	66	63	57	53

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio selectas (≥ 20 %) que empeoraron desde el inicio en pacientes con LLA Ph+ diagnosticada recientemente en el estudio PhALLCON				
Anormalidad de laboratorio	ICLUSIG 30 mg \rightarrow 15 mg con quimioterapia (n = 163)		Imatinib 600 mg con quimioterapia (n = 81)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución del recuento de plaquetas	65	62	64	53
Disminución de la hemoglobina	53	38	59	49
Pruebas de la función hepática				
Aumento de la ALT	69	21	62	7
Aumento de la AST	53	7	48	6
Aumento de la fosfatasa alcalina	44	1.2	24	0
Aumento de la bilirrubina total	25	0.6	24	0
Aumento de la bilirrubina directa	24	4.3	24	1.2
Enzimas pancreáticas				
Aumento de la lipasa	60	24	78	38
Aumento de la amilasa	25	6	35	7
Bioquímica				
Disminución del calcio	67	3.1	69	4.9
Disminución del fosfato	58	16	85	36
Disminución del potasio	44	10	74	25
Disminución de la albúmina	42	1.8	56	0
Aumento de la glucosa	34	2.5	38	2.5
Aumento de la creatinina	34	3.7	48	4.9
Disminución del sodio	32	3.1	35	3.7
Aumento del potasio	31	3.7	12	0
Disminución del magnesio	15	0.6	31	2.5

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa

Clasificado según los CTCAE v5.0

LMC-FC tratada previamente

La seguridad de ICLUSIG se evaluó en el estudio OPTIC (*consulte Estudios clínicos [14]*). Los pacientes recibieron una de tres dosis iniciales de ICLUSIG: 45 mg por vía oral una vez al día (n = 94), 30 mg por vía oral una vez al día (n = 94) o 15 mg por vía oral una vez al día (n = 94). Se excluyó a los pacientes con hipertensión o diabetes no controladas, y a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, no controlada o activa, incluido cualquier antecedente de infarto de miocardio, infarto vascular periférico, procedimiento de revascularización, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolia venosa o arritmias auriculares/ventriculares clínicamente significativas. A continuación, solo se describe la información de seguridad para la dosis inicial recomendada (45 mg). Los pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg de ICLUSIG por vía oral una vez al día tuvieron una reducción obligatoria de la dosis a 15 mg una vez

al día tras alcanzar ≤ 1 % de BCR::ABL1^{IS}. De estos pacientes, el 76 % estuvo expuesto durante 1 año o más y el 38 % estuvo expuesto durante más de dos años. La mediana del tiempo hasta la reducción de la dosis basada en la respuesta a 15 mg fue de 6.4 meses (rango: 3.1 meses a 1.8 años).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 34 % de los pacientes que recibieron ICLUSIG con una dosis inicial de 45 mg. Las reacciones adversas serias en >2 % de los pacientes incluyeron EOA (9 %, de los cuales el 2.1 % fueron muerte súbita), arritmias cardíacas (6 %), trombocitopenia (5 %), pirexia (4.3 %), anemia (3.2 %), dolor abdominal (3.2 %), fibrilación auricular (2.1 %), pancreatitis/aumento de la lipasa (2.1 %), neutrocitopenia (2.1 %) e hipertensión (2.1 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en 2 pacientes (2.1 %); ambos fueron muerte súbita.

El 19 % de los pacientes que recibieron ICLUSIG con una dosis inicial de 45 mg discontinuaron permanentemente la administración de ICLUSIG debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la discontinuación permanente en >2 % de los pacientes incluyeron EOA, trombocitopenia, hipertensión y muerte súbita.

Se hicieron modificaciones de la dosis (interrupción o reducciones de la dosis) de ICLUSIG debido a una reacción adversa en el 71 % de los pacientes que recibieron ICLUSIG con una dosis inicial de 45 mg. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones o reducciones de la dosis en >5 % de los pacientes incluyeron trombocitopenia, pancreatitis/aumento de la lipasa, neutrocitopenia, disfunción hepática, erupción cutánea y afecciones relacionadas, y anemia.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) fueron erupción cutánea y afecciones relacionadas, hipertensión, artralgia, hiperlipidemia, disfunción hepática, pancreatitis/aumento de la lipasa y dolor abdominal. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (>20 %) fueron disminución del recuento de plaquetas y disminución del recuento de neutrófilos.

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas en el estudio OPTIC para los pacientes que recibieron ICLUSIG con una dosis inicial de 45 mg.

Tabla 6: Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con LMC-FC que recibieron ICLUSIG con una dosis inicial de 45 mg seguido de una reducción a 15 mg después de lograr ≤ 1 % de BCR::ABL1^{IS} en el estudio OPTIC		
Reacción adversa	ICLUSIG 45 mg \rightarrow 15 mg (N = 94)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea y afecciones relacionadas	51	3.2
Piel seca	12	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	32	12
Eventos de oclusión arterial	14	6
Hemorragia	12	2.1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia ^(a)	30	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hiperlipidemia ^(b)	28	2.1

Tabla 6: Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con LMC-FC que recibieron ICLUSIG con una dosis inicial de 45 mg seguido de una reducción a 15 mg después de lograr ≤ 1 % de BCR::ABL1^{IS} en el estudio OPTIC		
Reacción adversa	ICLUSIG 45 mg \rightarrow 15 mg (N = 94)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal ^(c)	25	3.2
Pancreatitis/aumento de la lipasa	23	15
Estreñimiento	11	0
Trastornos hepato biliares		
Hepatotoxicidad	28	6
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Pirexia	16	1.1
Fatiga o astenia	10	1.1
Trastornos cardíacos		
Arritmias cardíacas	16	4.3
Insuficiencia cardíaca	13	1.1

Clasificado según los CTCAE v5.0

- ^(a) Artralgia incluye artralgia, artritis, dorsalgia, degeneración de disco intervertebral, artrosis, dolor de cuello, dolor en una extremidad, dolor cutáneo, ciática, dolor de la columna, tendinitis y tenosinovitis.
- ^(b) La hiperlipidemia incluye aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento de las lipoproteínas de baja densidad.
- ^(c) El dolor abdominal incluye molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, gastritis crónica, colitis, enteritis, enterocolitis, úlcera gástrica, gastritis, gastroenteritis, dolor gastrointestinal, enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastritis por helicobacterias.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en < 10 % de los pacientes que recibieron ICLUSIG con una dosis inicial de 45 mg: neuropatía (9 %), retención de líquidos y edema (5 %), e hipotiroidismo (3.2 %).

En la Tabla 7 se resumen las anomalías de laboratorio en el estudio OPTIC de los pacientes que recibieron ICLUSIG con una dosis inicial de 45 mg.

Tabla 7: Anormalidades de laboratorio selectas (>20 %) que empeoraron desde el inicio en pacientes con LMC-FC que recibieron ICLUSIG con una dosis inicial de 45 mg en el estudio OPTIC		
Anormalidad de laboratorio	ICLUSIG 45 mg → 15 mg (N = 94)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Pruebas hematológicas de laboratorio		
Disminución del recuento de plaquetas	65	31
Disminución del recuento de leucocitos	56	13
Disminución del recuento de neutrófilos	55	22
Disminución del recuento de linfocitos	42	7
Disminución de la hemoglobina	35	14
Pruebas de la función hepática		
Aumento de la ALT	49	1.1
Aumento de la AST	40	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	23	1.1
Bioquímica		
Aumento de la glucosa	48	1.1
Aumento de los triglicéridos	44	3.2
Disminución del fosfato	27	3.2
Disminución del bicarbonato	27	0
Enzimas pancreáticas		
Aumento de la lipasa	34	12

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa

Clasificados según los CTCAE v5.0 (excepto el aumento de la glucosa, que se clasificó según los CTCAE v4.03)

LMC o LLA Ph+ tratadas previamente

La seguridad de ICLUSIG se evaluó en el estudio PACE (*consulte Estudios clínicos [14]*). Los pacientes elegibles tenían LMC o LLA Ph+ cuya enfermedad se consideró resistente o intolerante a un inhibidor de las cinasas previo, incluidos aquellos con la mutación T315I de BCR::ABL. Se excluyó a los pacientes con hipertrigliceridemia no controlada y a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o activa, incluido cualquier antecedente de arritmias auriculares/ventriculares clínicamente significativas o antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva en los 3 meses anteriores a la primera dosis de ICLUSIG. Los pacientes recibieron una dosis inicial de ICLUSIG de 45 mg por vía oral una vez al día (N = 449). Se permitieron reducciones de la dosis a 30 mg por vía oral una vez al día o 15 mg por vía oral una vez al día para el tratamiento de las reacciones adversas. Después de aproximadamente 2 años de seguimiento, se recomendó a los pacientes que seguían tomando 45 mg por vía oral una vez al día que se sometieran a una reducción de la dosis en respuesta a la aparición continua de EOA y ETV en el ensayo clínico (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

Al finalizar el estudio (60 meses de seguimiento), la mediana de la duración del tratamiento con ICLUSIG fue de 32 meses en los pacientes con LMC-FC, 19 meses en los pacientes con LMC-FA, 2.9 meses en los pacientes con LMC-FB y 2.7 meses en los pacientes con LLA Ph+.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 69 % de los pacientes que recibieron ICLUSIG. Las reacciones adversas serias en >2 % de los pacientes fueron EOA (20 %), neumonía (10 %), arritmias cardíacas (8 %), pancreatitis/aumento de la lipasa (7 %), dolor abdominal (6 %), insuficiencia cardíaca (6 %), hemorragia (6 %), septicemia (5 %), ETV (5 %), retención de líquidos y edema (4.5 %), pirexia (4.5 %), neoplasias malignas secundarias (5 %), anemia (3.3 %), hipertensión (3.1 %), trombocitopenia (3.1 %), neutrocitopenia febril (2.9 %), celulitis (2.7 %) y artralgia (2.2 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 9 % de los pacientes que recibieron ICLUSIG; las reacciones adversas mortales más frecuentes fueron EOA (2 %), septicemia (1.6 %) y hemorragia (1.3 %).

Se requirió la discontinuación permanente de ICLUSIG debido a una reacción adversa en el 21 % de los pacientes con LMC-FC, en el 12 % de los pacientes con LMC-FA, en el 15 % de los pacientes con LMC-FB y en el 9 % de los pacientes con LLA Ph+. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación del tratamiento fueron trombocitopenia (4.5 %) y EOA (4 %).

El 71 % de los pacientes interrumpió la administración de ICLUSIG durante más de 3 días debido a una reacción adversa, y el 68 % requirió una reducción de la dosis de ICLUSIG debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción o la reducción de la dosis en >5 % de los pacientes incluyeron trombocitopenia (31 %), pancreatitis/aumento de la lipasa (17 %), dolor abdominal (14 %), erupción cutánea y afecciones relacionadas (14 %), neutrocitopenia (14 %), disfunción hepática (12 %), EOA (10 %), artralgia (8 %), anemia (7 %), aumento de la ALT (6 %) y aumento de la AST (5 %).

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes (>20 %) fueron erupción cutánea y afecciones relacionadas, artralgia, dolor abdominal, fatiga, estreñimiento, cefalea, piel seca, retención de líquidos y edema, disfunción hepática, hipertensión, pirexia, náuseas, hemorragia, pancreatitis/aumento de la lipasa, EOA, diarrea, vómito y mialgia.

En la Tabla 8 se resumen las reacciones adversas en el estudio PACE.

Tabla 8: Reacciones adversas (>10 %) en pacientes con LMC o LLA Ph+ que recibieron ICLUSIG en el estudio PACE								
Reacción adversa	LMC-FC (N = 270)		LMC-FA (N = 85)		LMC-FB (N = 62)		LLA Ph+ (N = 32)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Erupción cutánea y afecciones relacionadas	75	9	68	12	55	7	50	3.1
Piel seca	42	3.3	32	1.2	26	1.6	25	0
Alopecia	8	0	11	0	8	0	6	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo								
Artralgia	61	9	58	6	52	4.8	41	0
Mialgia	24	1.1	21	0	18	0	6	0

Tabla 8: Reacciones adversas (>10 %) en pacientes con LMC o LLA Ph+ que recibieron ICLUSIG en el estudio PACE								
Reacción adversa	LMC-FC (N = 270)		LMC-FA (N = 85)		LMC-FB (N = 62)		LLA Ph+ (N = 32)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Espasmos musculares	14	0	7	0	4.8	0	13	0
Dolor óseo	14	0.4	13	1.2	11	3	9	3
Dolor musculoesquelético	11	1.5	7	0	8.1	0	6	3
Trastornos gastrointestinales								
Dolor abdominal	54	11	49	9	45	13	34	6
Estreñimiento	42	2.6	29	2.4	27	0	53	3.1
Pancreatitis/aumento de la lipasa	32	19	21	15	19	16	9	6
Náuseas	29	0.7	32	0	34	1.6	22	0
Diarrea	20	0.7	29	2.4	24	3.2	13	3.1
Vómito	19	1.5	27	0	27	1.6	25	0
Mucositis oral ^(a)	16	1.1	20	1.2	24	0	9	3.1
Trastornos generales								
Fatiga o astenia	44	3.7	47	8	36	4.8	34	3.1
Retención de líquidos y edema	31	3.7	37	3.5	32	4.8	41	6
Pirexia	26	1.1	40	7	37	3.2	25	0
Escalofríos	8	0	12	0	13	1.6	9	0
Trastornos del sistema nervioso								
Cefalea	43	3.3	31	1.2	31	3.2	25	0
Neuropatía	26	3.3	18	2.4	13	0	13	0
Mareo	17	0.4	11	0	4.8	0	3.1	0
Trastornos vasculares								
Hipertensión ^(b)	42	30	53	28	48	6	31	25
Eventos de oclusión arterial	31	17	22	12	13	10	13	6
Hemorragia	23	3	38	12	37	8	31	13
Trastornos hepatobiliares								
Hepatotoxicidad	32	10	39	14	34	19	16	13
Trastornos cardíacos								
Arritmias cardíacas	19	7	17	4.7	24	8	25	6
Insuficiencia cardíaca	9	5	8	4.7	16	10	6	3.1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino								
Tos ^(c)	19	0	24	0	21	0	6	0

Tabla 8: Reacciones adversas (>10 %) en pacientes con LMC o LLA Ph+ que recibieron ICLUSIG en el estudio PACE								
Reacción adversa	LMC-FC (N = 270)		LMC-FA (N = 85)		LMC-FB (N = 62)		LLA Ph+ (N = 32)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disnea ^(d)	19	3	20	3.5	23	6	16	0
Infecciones								
Infección de las vías respiratorias superiores ^(e)	14	1.1	13	0	13	1.6	3.1	0
Infección de las vías urinarias ^(f)	12	2.2	14	3.5	1.6	1.6	9	0
Nasofaringitis	12	0	18	0	3.2	0	3.1	0
Neumonía	8	4.8	18	11	18	13	22	16
Celulitis	4.4	1.9	8	3.5	13	4.8	0	0
Septicemia ^(g)	2.6	1.9	11	6	18	6	28	25
Trastornos del metabolismo y de la nutrición								
Disminución del apetito	13	0.4	14	1.2	8	0	31	0
Hiperlipidemia	13	0.7	7	0	3.2	0	3.1	0
Investigaciones								
Pérdida de peso	10	0.4	9	0	4.8	0	13	0
Trastornos psiquiátricos								
Insomnio	11	0	13	0	11	0	13	0
Ansiedad	4.8	0	18	0	8	0	6	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático								
Neutrocitopenia febril	1.1	1.1	4.7	4.7	13	13	25	25

Clasificado según los CTCAE v4.03.

- (a) La mucositis oral incluye úlcera aftosa, dolor gingival, ampollas en los labios, dolor en los labios, hinchazón de los labios, úlceras bucales, dolor orofaríngeo, ampollas en la mucosa oral, erupción en la mucosa oral, dolor bucal, úlceras faríngeas, estomatitis y úlceras en la lengua.
- (b) Derivado de la medición de la presión arterial (PA).
- (c) Tos incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- (d) Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- (e) Infección de las vías respiratorias superiores incluye infección de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores.
- (f) Infección de las vías urinarias incluye infección de las vías urinarias por *Escherichia*, infección de las vías urinaria e infección bacteriana de las vías urinarias.
- (g) Septicemia incluye septicemia abdominal, bacteriemia, septicemia relacionada con un dispositivo, bacteriemia por *Escherichia*, fungemia, bacteriemia por *Klebsiella*, septicemia por *Klebsiella*, septicemia neutrocitopénica, septicemia, choque séptico, bacteriemia estafilocócica, septicemia estafilocócica, bacteriemia estreptocócica y septicemia urinaria.

Reacciones adversas clínicamente relevantes que se produjeron en $\leq 10\%$ de los pacientes: alteración de la tolerancia a la glucosa (9 %)*, eventos tromboembólicos venosos (6 %)*, neoplasias malignas secundarias (6 %)* e hipotiroidismo (3 %).

* Términos agrupados: las neoplasias malignas secundarias incluyen carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide de la piel, melanoma, leucemia mielomonocítica crónica, cáncer de colon, mesotelioma epitelioide, cáncer de pulmón de células grandes recurrente, neoplasia pulmonar, ascitis maligna, síndrome mielodisplásico, carcinoma neuroendocrino metastásico, linfoma no hodgkiniano, cáncer de páncreas, neoplasia tiroidea y cáncer vulvar; los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión de la vena retiniana, trombosis venosa retiniana, tromboflebitis superficial, embolia venosa, enfermedad hepática venoclusiva y trombosis de la vena porta; la alteración de la tolerancia a la glucosa incluye aumento de la glucosa en sangre, diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa, aumento de la hemoglobina glucosilada, hiperglucemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2.

En las tablas 9 y 10 se resumen las anomalías de laboratorio hematológicas de grado 3 o 4 y las anomalías no hematológicas de todos los grados en el estudio PACE.

Tabla 9: Anormalidades de laboratorio hematológicas selectas de grado 3 o 4* en pacientes que recibieron ICLUSIG en el estudio PACE				
Anormalidad de laboratorio	LMC-FC (N = 270) (%)	LMC-FA (N = 85) (%)	LMC-FB (N = 62) (%)	LLA Ph+ (N = 32) (%)
Hematología				
Disminución del recuento de plaquetas	35	49	45	47
Disminución del recuento de neutrófilos	23	52	48	59
Disminución del recuento de leucocitos	12	37	48	63
Disminución del recuento de linfocitos	10	25	32	19
Disminución de la hemoglobina	8	31	52	34

* Clasificado según los CTCAE v4.03

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio no hematológicas selectas ($\geq 20\%$) en pacientes que recibieron ICLUSIG en el estudio PACE		
Anormalidad de laboratorio	Población de seguridad agrupada (N = 449)	
	Todos los grados* (%)	Grado 3 o 4 (%)
Bioquímica		
Aumento de la glucosa	54	7
Disminución del fosfato	34	10
Disminución del calcio	30	0.9
Disminución del sodio	27	4.9
Aumento de la creatinina	21	0.2
Aumento del potasio	20	2.2
Disminución del bicarbonato	20	0.2

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio no hematológicas selectas (≥ 20 %) en pacientes que recibieron ICLUSIG en el estudio PACE		
Anormalidad de laboratorio	Población de seguridad agrupada (N = 449)	
	Todos los grados* (%)	Grado 3 o 4 (%)
Pruebas de la función hepática		
Aumento de la ALT	41	6
Aumento de la fosfatasa alcalina	40	2
Aumento de la AST	35	3.6
Disminución de la albúmina	28	0.2
Aumento de la bilirrubina	13	0.9
Enzimas pancreáticas		
Aumento de la lipasa	40	14
Aumento de la amilasa	18	3.6

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa

* Clasificado según los CTCAE v4.03

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de ICLUSIG. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de forma confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: microangiopatía trombótica.

Trastornos endocrinos: hipertiroidismo.

Trastornos gastrointestinales: perforación gastrointestinal, fístula.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación.

Trastornos del sistema nervioso: síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacción cutánea grave (p. ej., eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson), alteración de la cicatrización de heridas, paniculitis (incluido el eritema nudoso).

Trastornos vasculares: aneurismas arteriales (incluidos los aneurismas aórticos), disecciones y ruptura.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Efectos de otros fármacos sobre ICLUSIG

Inhibidores potentes de la CYP3A

La administración concomitante de ICLUSIG con un inhibidor potente de la CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas del ponatinib (*consulte Farmacología clínica [12.3]*), lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ICLUSIG. Evite la administración concomitante de ICLUSIG con inhibidores potentes de la CYP3A. Si no se puede evitar la administración concomitante de ICLUSIG con inhibidores potentes de la CYP3A, reduzca la dosis de ICLUSIG (*consulte Dosificación y administración [2.3]*).

Inductores potentes de la CYP3A

La administración concomitante de ICLUSIG con un inductor potente de la CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de ponatinib (*consulte Farmacología clínica [12.3]*). Evite la administración concomitante de ICLUSIG con inductores potentes de la CYP3A a menos que el beneficio supere el riesgo de disminución de la exposición al ponatinib. Se debe monitorear a los pacientes para detectar una reducción de la eficacia. Se recomienda la selección de medicación concomitante con un potencial nulo o mínimo de inducción de la CYP3A.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

En función de los hallazgos en animales y de su mecanismo de acción (*consulte Farmacología clínica [12.1]*), ICLUSIG puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de ICLUSIG en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de ponatinib a ratas preñadas durante la organogénesis provocó efectos adversos en el desarrollo con dosis menores que las exposiciones humanas con la dosis máxima recomendada para humanos de 45 mg/día (*consulte Datos*). Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

Se estudió el efecto del ponatinib sobre el desarrollo embrionario en ratas preñadas que recibieron dosis orales de 0.3 mg/kg/día, 1 mg/kg/día y 3 mg/kg/día durante la organogénesis (25 ratas por grupo). Con la dosis tóxica materna de 3 mg/kg/día (equivalente al AUC en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada de 45 mg/día), el ponatinib causó toxicidad embrionaria, según se muestra por un aumento de las reabsorciones, reducción del peso corporal, alteraciones externas, múltiples alteraciones esqueléticas y de tejidos blandos, y reducción de la osificación. También se observaron toxicidades embrionarias con 1 mg/kg/día (aproximadamente el 24 % del AUC en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada de 45 mg/día) e incluyeron múltiples alteraciones esqueléticas y de tejidos blandos fetales, incluida una reducción de la osificación.

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No hay datos sobre la presencia de ponatinib en la leche materna, los efectos en un lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se debe indicar a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con ICLUSIG y durante 1 semana después de la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductora

ICLUSIG puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*).

Prueba para la detección del embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductora antes de iniciar ICLUSIG.

Anticonceptivos

Mujeres

Indique a las mujeres con capacidad reproductora que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ICLUSIG y durante 3 semanas después de la última dosis.

Infertilidad

Mujeres

En función de los datos en animales, el ponatinib puede afectar la fertilidad en mujeres en con capacidad reproductora (*consulte Toxicología preclínica [13.1]*). Se desconoce si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ICLUSIG en pacientes pediátricos.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad en ratas jóvenes de 15 días de edad con administración diaria por sonda oral de 0.75 mg/kg/día, 1.5 mg/kg/día o 3 mg/kg/día de ponatinib durante 21 días. En este estudio no se observaron efectos adversos del ponatinib en los parámetros del desarrollo de ratas jóvenes (abertura vaginal, separación prepucial o mediciones óseas). La administración oral una vez al día de 3 mg/kg/día de ponatinib a ratas jóvenes a partir del Día 15 posparto (pp) provocó mortalidad relacionada con efectos inflamatorios después de 6 a 7 días después del inicio del tratamiento. La dosis de 3 mg/kg/día es aproximadamente 0.32 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 45 mg/día en mg/m² para un niño.

8.5 Uso geriátrico

De los 163 pacientes con LLA Ph+ que recibieron ICLUSIG en el estudio PhALLCON, 21 % tenían 65 años o más, y 7 % tenían 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la eficacia de ICLUSIG entre los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes más jóvenes. Se produjeron EOA en el 21 % (7/34) de los pacientes de 65 años o más y en el 2.3 % (3/129) de los pacientes menores de 65 años.

De los 94 pacientes con LMC-FC que recibieron ICLUSIG con una dosis inicial de 45 mg en el estudio OPTIC, 17 % tenían 65 años o más y 2.1 % 75 años o más. Los pacientes de 65 años o más presentaron una tasa menor de ≤ 1 % de BCR::tasa de ABL1^{IS} a los 12 meses (27 %) en comparación con los pacientes menores de 65 años (47 %). Se produjeron EOA en el 38 % (6/16) de los pacientes de 65 años y en el 9 % (7/78) de los pacientes menores de 65 años (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

De los 449 pacientes que recibieron ICLUSIG en el estudio PACE, 35 % tenían 65 años o más y 8 % tenían 75 años o más. En los pacientes con LMC-FC, los pacientes de 65 años o más presentaron una tasa menor de respuesta citogenética importante (40 %) en comparación con los pacientes menores de 65 años (65 %). En los pacientes con LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+, los pacientes de 65 años o más presentaron una tasa de respuesta hematológica similar (45 %) en comparación con los pacientes menores de 65 años (44 %). Se produjeron EOA en el 35 % (54/155) de los pacientes de 65 años o más y en el 21 % (61/294) de los pacientes menores de 65 años (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

Los pacientes de 65 años o más tienen una probabilidad mayor de presentar reacciones adversas, como oclusión vascular, disminución del recuento de plaquetas, edema periférico, aumento de la lipasa, disnea, astenia, espasmos musculares y disminución del apetito. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cuidadosa, para reflejar la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, así como las enfermedades concomitantes y la terapia con otros fármacos.

8.6 Deterioro hepático

Los pacientes con deterioro hepático tienen una probabilidad mayor de presentar reacciones adversas en comparación con los pacientes con función hepática normal. Para los pacientes con LMC-FC, LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+ que reciben monoterapia, reduzca la dosis inicial de ICLUSIG en pacientes con deterioro hepático preexistente (Child-Pugh A, B o C). Para los pacientes con LLA Ph+ diagnosticada recientemente, no se recomienda ningún ajuste de la dosis al administrar ICLUSIG a pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). No hay datos clínicos disponibles de pacientes con LLA Ph+ diagnosticada recientemente con deterioro hepático moderado o grave preexistente (Child-Pugh B o C), y se debe monitorear estrechamente a los pacientes para detectar un posible aumento de la incidencia de reacciones adversas. Modifique la dosis de ICLUSIG en caso de reacciones adversas (*consulte Dosificación y administración [2.2, 2.4], Farmacología clínica [12.3]*). No se ha estudiado la seguridad de dosis múltiples ni de dosis mayores de 30 mg, en pacientes con deterioro hepático.

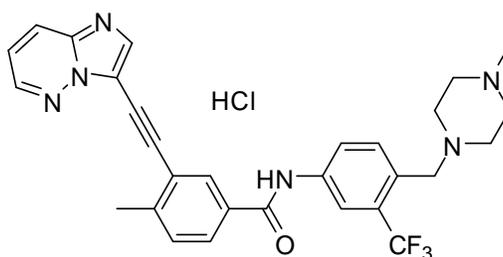
10 SOBREDOSIS

En los ensayos clínicos se notificaron sobredosis de ICLUSIG. Se estimó que un paciente había recibido 540 mg mediante sonda nasogástrica. Dos horas después de la sobredosis, el paciente presentó un intervalo QT sin corregir de 520 ms. Los ECG posteriores mostraron un ritmo sinusal normal con intervalos QT sin corregir de 480 ms y 400 ms. El paciente falleció 9 días después de la sobredosis debido a neumonía y septicemia. Otro paciente se autoadministró 165 mg el Día 2 del Ciclo 1. El paciente experimentó fatiga y dolor torácico no cardíaco el Día 3. Múltiples dosis de 90 mg al día durante 12 días en un paciente provocaron neumonía, respuesta inflamatoria sistémica, fibrilación auricular y un derrame pericárdico moderado.

En caso de sobredosis, detenga la administración de ICLUSIG, observe al paciente y proporcione tratamiento de apoyo según corresponda.

11 DESCRIPCIÓN

El ponatinib es un inhibidor de las cinasas. El nombre químico del clorhidrato de ponatinib es 3-(imidazo[1,2-b]piridazina-3-iletinil)-4-metil-N-{4-[(4-metilpiperazina-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}clorhidrato de benzamida. La fórmula molecular es $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O$, que corresponde a un peso de la fórmula de 569.02 g/mol. Su estructura se muestra a continuación:



El ponatinib HCl es un polvo de color blanquecino a amarillo con un pKa de 2.77 y 7.8. La solubilidad del ponatinib en amortiguadores con pH 1.7, 2.7 y 7.5 es de 7790 µg/ml, 3.44 µg/ml y 0.16 µg/ml, respectivamente, lo que indica una disminución de la solubilidad al aumentar el pH. Cada comprimido para administración oral contiene 10 mg, 15 mg, 30 mg o 45 mg de ponatinib, equivalentes a 10.68 mg, 16.03 mg, 32.05 mg y 48.08 mg de clorhidrato de ponatinib con los siguientes ingredientes inactivos: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón (tipo B), dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y recubrimiento del comprimido. El recubrimiento del comprimido está formado por talco, polietilenglicol, alcohol polivinílico y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El ponatinib es un inhibidor de las cinasas. El ponatinib inhibió la actividad de la tirosina cinasa *in vitro* de ABL y ABL mutante T315I con concentraciones IC₅₀ de 0.4 nM y 2.0 nM, respectivamente. El ponatinib inhibió la actividad *in vitro* de cinasas adicionales con concentraciones IC₅₀ de entre 0.1 nM y 20 nM, incluidos los miembros de las familias de cinasas VEGFR, PDGFR, FGFR, receptores de EPH y SRC, y KIT, RET, TIE2 y FLT3. El ponatinib inhibió la viabilidad *in vitro* de las células que expresan BCR::ABL nativo o mutante, incluido T315I. En ratones, el tratamiento con ponatinib redujo el tamaño de los tumores que expresan BCR::ABL nativo o mutante T315I en comparación con los controles.

12.2 Farmacodinámica

En el estudio PACE, la relación intensidad-seguridad de la dosis indicó que existen aumentos significativos de las reacciones adversas de grado ≥ 3 (hipertensión, trombocitopenia, pancreatitis, neutrocitopenia, erupción cutánea, aumento de la ALT, aumento de la AST, aumento de la lipasa, mielodepresión) en el rango de dosis de 15 mg a 45 mg. Además de la dosis, el aumento de la edad y los antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hipercolesterolemia también fueron factores contribuyentes a una mayor incidencia de EOA.

En el estudio OPTIC se observó una relación exposición-respuesta entre la exposición al ponatinib y la tasa de respuesta molecular a los 12 meses. Se observó una relación entre una mayor exposición al ponatinib y una mayor incidencia de reacciones adversas, incluidos trombocitopenia (grado ≥ 3) y EOA.

In vitro, no hubo una inhibición significativa de la agregación plaquetaria con ponatinib en las concentraciones observadas clínicamente y hasta 0.7 $\mu\text{g/ml}$ (1.23 μM).

Electrofisiología cardíaca

El potencial de prolongación del intervalo QT de ICLUSIG se evaluó en 39 pacientes con cáncer que recibieron 30 mg, 45 mg o 60 mg de ICLUSIG (de 0.67 a 1.33 veces la dosis inicial máxima recomendada aprobada) por vía oral una vez al día. No se detectó un aumento medio grande (es decir, >20 ms) en el intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

El ponatinib administrado a pacientes con cáncer mostró aumentos aproximadamente proporcionales a la dosis tanto en la C_{máx} como en el AUC en equilibrio estacionario en el rango de dosis de 2 mg a 60 mg (0.04 a 1.33 veces la dosis inicial máxima recomendada aprobada). La media (CV%) de la C_{máx} y el AUC₍₀₋₂₄₎ de 45 mg de ICLUSIG por vía oral una vez al día en un presunto equilibrio estacionario en pacientes con neoplasias malignas hematológicas avanzadas fue de 73 ng/ml (74 %) y 1253 ng·h/ml (73 %), respectivamente. La media (CV%) de la C_{máx} y del AUC₍₀₋₂₄₎ de 30 mg de ICLUSIG por vía oral una vez al día en un presunto equilibrio estacionario en pacientes con neoplasias malignas hematológicas avanzadas fue de 65 ng/ml (28 %) y 1080 ng·h/ml (29 %), respectivamente. La exposición aumentó en aproximadamente 90 % (mediana) [rango: 20 % a 440 %] entre la primera dosis y el presunto equilibrio estacionario.

Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta del ponatinib. Las concentraciones máximas de ponatinib se observan en las 6 horas siguientes a la administración oral de ICLUSIG.

Efecto de los alimentos

Después de que 22 voluntarios sanos ingirieran una comida con alto contenido de grasas (aproximadamente 900 a 1000 calorías con alrededor de 150, 250 y 500 a 600 calorías derivadas de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente) o una comida con bajo contenido de grasas (aproximadamente de 547 calorías con alrededor de 56, 428 y 63 calorías derivadas de proteínas,

carbohidratos y grasas, respectivamente), las exposiciones plasmáticas al ponatinib (AUC y $C_{\text{máx}}$) no fueron diferentes cuando se compararon con las condiciones de ayuno.

Distribución

El ponatinib se une en más de 99 % a las proteínas plasmáticas *in vitro*. No hubo desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas del ponatinib (145 nM) *in vitro* debido a otros medicamentos que se unen en gran medida a las proteínas (ibuprofeno, nifedipina, propranolol, ácido salicílico y warfarina).

La media (CV%) del volumen de distribución aparente en equilibrio estacionario es de 1223 litros (102 %) después de la administración oral de 45 mg de ICLUSIG por vía oral una vez al día durante 28 días en pacientes con cáncer.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal media (rango) del ponatinib fue de aproximadamente 24 (12 a 66) horas después de la administración de 45 mg de ICLUSIG por vía oral una vez al día durante 28 días en pacientes con cáncer.

Metabolismo

Por lo menos el 64 % de una dosis pasa por metabolismo de fase I y fase II. La CYP3A4 y, en menor medida, la CYP2C8, la CYP2D6 y la CYP3A5, están implicadas en el metabolismo de fase I del ponatinib *in vitro*. El ponatinib también es metabolizado por esterasas y/o amidasas.

Excreción

Después de una dosis única oral de ponatinib radiomarcado, aproximadamente el 87 % de la dosis radiactiva se recuperó en las heces, y aproximadamente el 5 % en la orina.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del ponatinib en función de la edad (19 a 85 años), el peso corporal (41 a 152 kg) y el deterioro renal de leve a moderado (depuración de la creatinina de 30 a 89 ml/min, calculada con la ecuación de Cockcroft-Gault).

Pacientes con deterioro renal

ICLUSIG no se ha estudiado en pacientes con deterioro renal grave. Aunque la excreción renal no es una vía de eliminación importante del ponatinib, no se ha determinado la posibilidad de que el deterioro renal grave afecte a la eliminación hepática.

Pacientes con deterioro hepático

Se administró una dosis oral única de 30 mg de ICLUSIG a sujetos con función hepática normal y a sujetos con deterioro hepático leve (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C). En comparación con los sujetos con función hepática normal, no hubo tendencia a un aumento de la exposición al ponatinib en los sujetos con deterioro hepático. Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas (p. ej., trastornos gastrointestinales, incluido un caso de pancreatitis grave) en sujetos con deterioro hepático en comparación con los sujetos con función hepática normal.

Estudios de interacciones medicamentosas

Estudios clínicos

Inhibidores potentes de la CYP3A: la administración concomitante de ponatinib con dosis múltiples de ketoconazol (inhibidor potente de la CYP3A) aumentó el $AUC_{0-\text{INF}}$ del ponatinib en 78 % y la $C_{\text{máx}}$ en 47 %.

Inductores potentes de la CYP3A: la administración concomitante de ponatinib con dosis múltiples de rifampina (inductor potente de la CYP3A) disminuyó el $AUC_{0-\text{INF}}$ del ponatinib en 62 % y la $C_{\text{máx}}$ en 42 %.

Fármacos reductores del ácido gástrico: la administración concomitante de ponatinib con dosis múltiples de lansoprazol (inhibidor de la bomba de protones) disminuyó el AUC_{0-INF} del ponatinib en 6 % y la C_{máx} en 25 %.

Estudios in vitro

Enzimas del CYP: el ponatinib no inhibe a la CYP1A2, la CYP2B6, la CYP2C8, la CYP2C9, la CYP2C19, la CYP3A ni la CYP2D6, y no induce a la CYP1A2, la CYP2B6 ni la CYP3A.

Sistemas de transporte: el ponatinib es un sustrato débil tanto para la glucoproteína P (gp-P) como para la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP). El ponatinib no es un sustrato para los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (organic anion transporting polypeptides, OATP1B1, OATP1B3) y el transportador de cationes orgánicos 1 (organic cation transporter 1, OCT1).

El ponatinib inhibe a la gp-P, la BCRP y la bomba de exportación de sales biliares (bile salt export pump, BSEP). El ponatinib no inhibe al OATP1B1, el OATP1B3, el OCT1, el OCT2 ni a los transportadores de aniones orgánicos OAT1 y OAT3.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración, se administraron dosis orales diarias de ponatinib a ratas macho y hembra de 0.05 mg/kg/día, 0.1 mg/kg/día, 0.2 mg/kg/día y 0.2 mg/kg/día, 0.4 mg/kg/día y 0.8 mg/kg/día, respectivamente. Las exposiciones en animales a la dosis más alta evaluada fueron de 0.3 a 0.8 veces la exposición en humanos (basada en el AUC) con dosis de 15 mg y 45 mg al día. El ponatinib indujo un aumento estadísticamente significativo de las neoplasias escamosas malignas de la glándula clitoral en las hembras con 0.8 mg/kg/día.

El ponatinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagénesis bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos, ni fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo* con dosis orales de hasta 2000 mg/kg.

El ponatinib puede afectar la fertilidad femenina. En un estudio de fertilidad en ratas macho y hembra, los parámetros de fertilidad en las hembras se redujeron a 1.5 mg/kg/día con una exposición equivalente a 0.43 veces y 1.23 veces el AUC diaria en equilibrio estacionario con la dosis máxima recomendada en humanos de 45 mg/día (AUC = 1296 h•ng/ml) y 15 mg/día (451.8 h•ng/ml), respectivamente. Se observó evidencia de pérdida de embriones antes y después de la implantación en las ratas hembra. Aunque no hubo efectos sobre los parámetros de fertilidad en los machos en el estudio de fertilidad en ratas, los estudios toxicológicos de dosis repetidas en monos mostraron degeneración del epitelio de los testículos en los monos con exposiciones de aproximadamente 3.3 veces la exposición plasmática al fármaco (AUC) en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada en humanos de 45 mg/día.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

LLA Ph+ diagnosticada recientemente

La eficacia de ICLUSIG en combinación con quimioterapia se evaluó en el estudio PhALLCON (NCT03589326), un ensayo aleatorizado, controlado con tratamiento activo, multicéntrico y abierto de 245 pacientes con LLA Ph+ diagnosticada recientemente. La aleatorización se estratificó por edad en el momento de la terapia de inducción (18 a <45 años; ≥45 a <60 años; y ≥60 años). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir 30 mg de ICLUSIG por vía oral una vez al día (n = 164) o 600 mg de imatinib por vía oral una vez al día (n = 81) en combinación con quimioterapia (imatinib en combinación con quimioterapia es un régimen no aprobado en pacientes adultos). La dosis de ICLUSIG se redujo a 15 mg una vez al día después de completar la fase de inducción y de

lograr la remisión completa (RC) negativa para EMR. Si un paciente perdía la negatividad para EMR en cualquier momento después de la reducción de la dosis a 15 mg, se permitió volver a aumentar la dosis a 30 mg una vez al día. Solo los pacientes que lograron RC o RC con recuperación hematológica incompleta (RCi) negativa para EMR al final de la inducción pudieron continuar con el tratamiento del estudio, a criterio del investigador.

Según el protocolo, se permitió a los pacientes recibir un ciclo de terapia opcional previa a la fase antes de la aleatorización, excluidos los inhibidores de la tirosina cinasa (tyrosine kinase inhibitor, TKI), para tratar la enfermedad aguda durante el periodo de selección.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ICLUSIG o imatinib en combinación con 20 ciclos de quimioterapia, seguidos de ICLUSIG o imatinib como terapia con agente único (ICLUSIG o imatinib como agente único después de la quimioterapia para la LLA Ph+ diagnosticada recientemente no es un régimen aprobado). Cada ciclo duró 28 días.

- **Inducción (ciclos 1 a 3):** 30 mg de ICLUSIG o 600 mg de imatinib una vez al día en combinación con:
 - Vincristina: 1.4 mg/m² i.v. los días 1 y 14; con un límite de 2 mg y
 - Dexametasona: <60 años: 40 mg por vía oral los días 1 a 4 y los días 11 a 14; ≥60 años: 20 mg por vía oral los días 1 a 4 y los días 11 a 14.
- **Consolidación (ciclos 4 a 9, metotrexato y citarabina alternados):** 30 mg de ICLUSIG (o se redujo a 15 mg si está en RC negativa para EMR) o 600 mg de imatinib una vez al día en combinación con:
 - Metotrexato (ciclos 4, 6 y 8): <60 años: 1000 mg/m² i.v. el Día 1; ≥60 años: 250 mg/m² i.v. el Día 1 o
 - Citarabina (ciclos 5, 7 y 9): <60 años: 1000 mg/m² i.v. cada 12 horas los días 1, 3 y 5; ≥60 años: 250 mg/m² i.v. cada 12 horas los días 1, 3 y 5.
- **Mantenimiento (ciclos 10 a 20):** 30 mg de ICLUSIG (o se redujo a 15 mg si está en RC negativa para EMR) o 600 mg de imatinib una vez al día en combinación con:
 - Vincristina: 1.4 mg/m² i.v. el Día 1 de cada ciclo; con un límite de 2 mg y
 - Prednisona: <60 años: 200 mg por vía oral los días 1 a 5; ≥60 a 69 años: 100 mg por vía oral los días 1 a 5; ≥70 años: 50 mg por vía oral los días 1 a 5.

Después de la terapia combinada, los pacientes continuaron recibiendo ICLUSIG o imatinib como terapia con agente único hasta la recidiva desde RC, enfermedad progresiva (progressive disease, PD), trasplante de células madre hematopoyéticas (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), inicio de una terapia alternativa o toxicidad inaceptable.

En la Tabla 11 se describen las características demográficas y las características iniciales de la enfermedad de la población aleatorizada.

Tabla 11: Características demográficas y de la enfermedad en el estudio PhALLCON		
Características del paciente en el momento del ingreso	ICLUSIG 30 mg → 15 mg con quimioterapia (N = 164)	imatinib 600 mg con quimioterapia (N = 81)
Edad (años)		
Mediana, años (rango)	54 (19 a 82)	52 (19 a 75)
Categoría etaria, n (%)		

Tabla 11: Características demográficas y de la enfermedad en el estudio PhALLCON		
Características del paciente en el momento del ingreso	ICLUSIG 30 mg → 15 mg con quimioterapia (N = 164)	imatinib 600 mg con quimioterapia (N = 81)
18 a <45 años	58 (35 %)	29 (36 %)
45 a <60 años	45 (27 %)	22 (27 %)
≥60 años	61 (37 %)	30 (37 %)
Sexo, n (%)		
Femenino	90 (55 %)	43 (53 %)
Raza, n (%)		
Blanca	104 (63 %)	62 (77 %)
No reportada	28 (17 %)	2 (3 %)
Asiática	20 (12 %)	11 (14 %)
Negra o afroamericana	9 (5 %)	4 (5 %)
Estado funcional del ECOG, n (%)		
0	72 (44 %)	33 (41 %)
1	85 (52 %)	43 (53 %)
2	7 (4 %)	5 (6 %)
Variable dominante inicial de BCR::ABL1		
p190	114 (70 %)	53 (65 %)
p210	40 (24 %)	25 (31 %)
Indeterminado/no evaluado	10 (6 %)	3 (4 %)
Terapia previa a la fase ^(a)	74 (45 %)	41 (51 %)
Comorbilidades, n (%)		
Hipertensión	58 (35 %)	30 (37 %)
Diabetes	39 (24 %)	24 (30 %)
Dislipidemia	29 (18 %)	23 (28 %)

^(a) Según el protocolo, se permitió a los pacientes recibir un ciclo de terapia opcional previa a la fase antes de la aleatorización, excluidos los TKI.

De los 244 pacientes tratados, el 96 % completó la inducción (96 % con ICLUSIG, 95 % con imatinib), el 84 % recibió por lo menos un ciclo de consolidación (89 % con ICLUSIG, 75 % con imatinib) y el 31 % inició el mantenimiento (36 % con ICLUSIG, 21 % con imatinib). Después de completar la terapia combinada, el 21 % de los pacientes recibió ICLUSIG y el 9 % recibió imatinib como terapia con agente único. La tasa global de HSCT fue de 34 % (56/164) en el grupo de ICLUSIG frente a 48 % (39/81) en el grupo de imatinib.

La eficacia se basó en la tasa de RC negativa para EMR al final de la inducción. La población de análisis para la RC negativa para EMR incluyó a 232 pacientes aleatorizados que tenían una variante dominante inicial de BCR::ABL1 de p190 o p210, determinada mediante pruebas del

laboratorio central (154 pacientes en el grupo de ICLUSIG y 78 en el grupo de imatinib). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12: Resultados de eficacia en pacientes con LLA Ph+ con variante dominante inicial de BCR::ABL1 de p190 o p210 en el estudio PhALLCON		
	ICLUSIG 30 mg → 15 mg con quimioterapia (N = 154)	Imatinib 600 mg con quimioterapia (N = 78)
RC negativa para EMR^(a) al final de la inducción		
Lograda al final de la inducción % (n/N)	30 % (46/154)	12 % (9/78)
Diferencia de riesgo (CI de 95 %) ^(b)	0.18 (0.08, 0.28)	
Valor de p ^(b)	0.0004	
RC^(c) al final de la inducción % (n/N)	79 % (122/154)	63 % (49/78)

EMR: enfermedad mínima residual; RC: remisión completa (respuesta completa); BCR::ABL1: región del punto de rotura del grupo-Abelson.

- (a) La RC negativa para EMR negativa se define como ≤ 0.01 % de BCR::ABL1/ABL1 o transcritos de BCR::ABL1 indetectables en ADNc con $\geq 10\,000$ transcritos de ABL1, y que cumpla los criterios de RC.
- (b) La diferencia, el CI de 95 % y el valor de p bilateral se basan en el método de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado según el factor de estratificación en la aleatorización.
- (c) La RC se define como ausencia de blastos circulantes y < 5 % de blastos en la médula ósea con maduración normal de todos los componentes celulares; sin evidencia de enfermedad extramedular (es decir, afectación del SNC, linfadenopatía, esplenomegalia, infiltración cutánea/en las encías, masa testicular); y recuperación hematológica del recuento absoluto de neutrófilos $> 1.0 \times 10^9/l$ y plaquetas $> 100 \times 10^9/l$ durante por lo menos 4 semanas.

La mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia general fue de 20.4 meses (CI de 95 %: 18.4, 23.9) en el grupo de ICLUSIG y de 18.1 meses (CI del 95 %: 13.9, 24.3) en el grupo de imatinib.

En el subconjunto de pacientes que no recibieron terapia previa a la fase, el 31 % de los pacientes del grupo de ICLUSIG logró RC negativa para EMR al final de la inducción, en comparación con el 16 % de los pacientes del grupo de imatinib, y el 84 % y el 61 % lograron RC al final de la inducción, respectivamente.

LMC en fase crónica (FC)

La eficacia de ICLUSIG se evaluó en el estudio OPTIC (NCT02467270), un ensayo de optimización de la dosis. Los pacientes elegibles presentaban LMC-FC cuya enfermedad se consideró resistente o resistente/intolerante a por lo menos 2 inhibidores de las cinasas previos o que tenían la mutación T315I. Se realizaron pruebas de la mutación T315I en sangre periférica mediante secuenciación de Sanger de la región p190 o p210 de BCR::ABL. La resistencia en la LMC-FC mientras se recibía un inhibidor de las cinasas previo se definió como la incapacidad de lograr una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética menor (a los 6 meses) o una respuesta citogenética mayor (a los 12 meses), o el desarrollo de una nueva mutación de BCR:ABL1 en el dominio de cinasas o una nueva evolución clonal. Los pacientes debían tener > 1 % de BCR::ABL1^{IS} (mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) al ingresar en el ensayo. Los pacientes recibieron una de tres dosis iniciales: 45 mg por vía oral una vez al día, 30 mg por vía oral una vez al día o 15 mg por vía oral una vez al día. Los pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg o de 30 mg tuvieron una reducción de la dosis a 15 mg una vez al día tras alcanzar ≤ 1 % de BCR::ABL1^{IS}. La medición principal del resultado de la eficacia fue ≤ 1 % de BCR::ABL1^{IS} a los

12 meses. La mediana de la duración del seguimiento para la cohorte de 45 mg (N = 94) fue de 27.0 meses. A continuación, se describen solamente los resultados de eficacia para la dosis inicial recomendada de 45 mg.

Un total de 282 pacientes recibieron ICLUSIG: 94 recibieron una dosis inicial de 45 mg, 94 recibieron una dosis inicial de 30 mg y 94 recibieron una dosis inicial de 15 mg. Las características demográficas iniciales se describen en la Tabla 13 para los pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg.

Tabla 13: Características demográficas y de la enfermedad en el estudio OPTIC	
Características del paciente en el momento del ingreso	ICLUSIG 45 mg → 15 mg (N = 94)
Edad	
Mediana, años (rango)	46 (19 a 81)
Sexo, n (%)	
Masculino	50 (53 %)
Raza, n (%)	
Blanca	73 (78 %)
Asiática	16 (17 %)
Otra/Desconocida	4 (4 %)
Negra o afroamericana	1 (1 %)
Estado funcional del ECOG, n (%)	
ECOG 0 o 1	93 (99 %)
Historial de la enfermedad	
Mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (rango)	5.5 (1 a 21)
Resistente al inhibidor de las cinasas previo, n (%)	92 (98 %)
Presencia de una o más mutaciones del dominio de cinasas de BCR::ABL, n (%)	41 (44 %)
Cantidad de inhibidores de las cinasas previos, n (%)	
1	1 (1 %)
2	43 (46 %)
≥3	50 (53 %)
Mutación T315I al inicio	25 (27 %)
Comorbilidades	
Hipertensión	29 (31 %)
Diabetes	5 (5 %)
Hipercolesterolemia	3 (3 %)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	3 (3 %)

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14: Resultados de eficacia en pacientes con LMC-FC que recibieron ICLUSIG con una dosis inicial de 45 mg en el estudio OPTIC	
	ICLUSIG 45 mg → 15 mg (N = 93)^(a)
Respuesta molecular a los 12 meses^(b)	
Tasa global de ≤ 1 % de BCR::ABL1 ^{IS} % (n/N) (CI de 95 %) ^(c)	44 % (41/93) (34 %, 55 %)
Pacientes con mutación T315I % (n/N) (CI de 95 %)	44 % (11/25) (24 %, 65 %)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (CI de 95 %)	44 % (29/66) ^(d) (32 %, 57 %)
Respuesta citogenética a los 12 meses	
Mayor (RCM) ^(e) % (n/N) (CI de 95 %)	48 % (44/91) ^(f) (38 %, 59 %)
Pacientes con mutación T315I % (n/N) (CI de 95 %)	52 % (13/25) (31 %, 72 %)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (CI de 95 %)	46 % (30/65) ^(g) (34 %, 59 %)

(a) Población ITT (N = 93) definida como los pacientes que tenían el transcrito b2a2/b3a2 (p 210).

(b) El criterio de valoración principal fue tasa de ≤ 1 % de BCR::ABL1^{IS} a los 12 meses. Definida como una proporción de transcritos de BCR::ABL a ABL ≤ 1 % en la escala internacional (EI) (es decir, ≤ 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 (quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction, qRT PCR).

(c) El CI de 95 % se calcula utilizando el método binomial exacto (Clopper-Pearson).

(d) De los 93 pacientes, dos no tuvieron una evaluación inicial de las mutaciones y fueron excluidos de la respuesta mediante el análisis de las mutaciones.

(e) El criterio de valoración secundario fue la respuesta citogenética mayor (RCM) a los 12 meses, que combina tanto respuestas citogenéticas completas (sin células Ph+ detectables) como parciales (de 1 % a 35 % de células Ph+ en por lo menos 20 metafases).

(f) El análisis se basa en la población citogenética ITT (N = 91), definida como los pacientes a los que se les hizo una evaluación citogenética al inicio con por lo menos 20 metafases examinadas. Se excluyó del análisis a un paciente con respuesta citogenética completa al inicio.

(g) De los 91 pacientes, un paciente no tuvo una evaluación de las mutaciones inicial y fue excluido de la respuesta mediante análisis de las mutaciones.

De los 45 pacientes que tuvieron una reducción de la dosis después de lograr una ≤ 1 % de BCR::ABL1^{IS}, 28 pacientes (62 %) mantuvieron su respuesta con la dosis reducida durante por lo menos 90 días. De estos 28 pacientes, 18 pacientes (64 %) mantuvieron la respuesta durante por lo menos un año. No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta (MR2).

LMC en fase crónica (FC), fase acelerada (FA), fase blástica (FB) y leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+)

La eficacia de ICLUSIG se evaluó en el estudio PACE (NCT01207440), un ensayo de un solo grupo, abierto, internacional y multicéntrico. Los pacientes elegibles tenían LMC y LLA Ph+ cuya enfermedad se consideró resistente o intolerante a un inhibidor de las cinasas previo. Los pacientes fueron asignados 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 la intolerancia (R/I) a inhibidores de las cinasas previos y la presencia de la mutación T315I. Se realizaron pruebas de la mutación T315I en sangre periférica mediante secuenciación de Sanger de la región p190 o p210 de BCR::ABL.

La resistencia en la LMC-FC mientras se recibía un inhibidor de las cinasas previo se definió como la incapacidad de lograr una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética menor (a los 6 meses) o una respuesta citogenética mayor (a los 12 meses). Los pacientes con LMC-FC que experimentaron una pérdida de respuesta o desarrollo de una mutación del dominio de las cinasas en ausencia de una respuesta citogenética completa o progresión a LMC-FA o LMC-FB en cualquier momento con un inhibidor de las cinasas previo también se consideraron resistentes.

La resistencia en la LMC-FA, la LMC-FB y la LLA Ph+ se definió como la incapacidad de lograr una respuesta hematológica mayor (a los 3 meses en la LMC-FA y después de 1 mes en la LMC-FB y la LLA Ph+), la pérdida de respuesta hematológica mayor (en cualquier momento) o el desarrollo de una mutación en el dominio de las cinasas en ausencia de una respuesta hematológica mayor completa mientras se recibía un inhibidor de las cinasas previo. La intolerancia se definió como la discontinuación de un inhibidor de las cinasas previo debido a toxicidades a pesar del tratamiento óptimo en ausencia de una respuesta citogenética completa en los pacientes con LMC-FC o respuesta hematológica mayor en los pacientes con LMC-FA, LMC-FB o LLA Ph+.

Se administró a los pacientes una dosis inicial de ICLUSIG de 45 mg por vía oral una vez al día.

La medición principal del resultado de la eficacia para los pacientes con LMC-FC fue la respuesta citogenética mayor (RCM), que incluyó las respuestas citogenéticas completas y parciales (RCC y RCP). La medición principal del resultado de la eficacia para los pacientes con LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+ fue la respuesta hematológica mayor (RHM), definida como una respuesta hematológica completa (RHC) o ausencia de evidencia de leucemia (AEL).

En el ensayo se inscribieron 449 pacientes, de los cuales 444 eran elegibles para el análisis de eficacia: 267 pacientes con LMC-FC (cohorte R/I: N = 203, T315I: N = 64), 83 pacientes con LMC-FA, 62 pacientes con LMC-FB y 32 pacientes con LLA Ph+. Cinco pacientes no fueron elegibles para el análisis de eficacia debido a la falta de confirmación del estado de mutación T315I, y estos pacientes no habían recibido dasatinib ni nilotinib previamente.

En el momento de la finalización del estudio, la mediana de la duración del seguimiento del ensayo (todas las cohortes) fue de 40.5 meses (rango: 0.1 meses a 79.5 meses). La mediana de la duración del tratamiento fue de 35 meses para los pacientes con LMC-FC, 21.1 meses para los pacientes con LMC-FA, 3.2 meses para los pacientes con LMC-FB y 2.9 meses para los pacientes con LLA Ph+. Las características demográficas iniciales se describen en la Tabla 15.

Tabla 15: Características demográficas y de la enfermedad en el estudio PACE	
Características del paciente en el momento del ingreso	Población de eficacia (N = 444)
Edad	
Mediana, años (rango)	59 (18 a 94)

Tabla 15: Características demográficas y de la enfermedad en el estudio PACE	
Características del paciente en el momento del ingreso	Población de eficacia (N = 444)
Sexo, n (%)	
Masculino	236 (53 %)
Raza, n (%)	
Blanca	349 (79 %)
Asiática	57 (13 %)
Negra o afroamericana	25 (6 %)
Otra/Desconocida	13 (3 %)
Estado funcional del ECOG, n (%)	
ECOG = 0 o 1	409 (92 %)
Historial de la enfermedad	
Mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (rango)	6.1 (0.3 a 29)
Resistente al inhibidor de las cinasas previo, n (%)	374 (88 %)
Presencia de una o más mutaciones del dominio de cinasas de BCR::ABL*, n (%)	244 (55 %)
Cantidad de inhibidores de las cinasas previos, n (%)	
1	29 (7 %)
2	166 (37 %)
≥3	249 (56 %)
Mutación T315I al inicio	128 (29 %)
Comorbilidades	
Hipertensión	159 (35 %)
Diabetes	57 (13 %)
Hipercolesterolemia	100 (22 %)
Antecedentes de enfermedad isquémica	67 (15 %)

* De los pacientes con una o más mutaciones en el dominio de las cinasas de BCR::ABL detectadas en el momento del ingreso en el estudio, se detectaron 37 mutaciones únicas.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 16 y en la Tabla 17.

Tabla 16: Eficacia de ICLUSIG en pacientes con LMC-FC resistente o intolerante en el estudio PACE			
	Total (N = 267)	Cohorte	
		Cohorte R/I (N = 203)	Cohorte T315I (N = 64)
Respuesta citogenética			
Mayor ^(a) (RCM) (CI de 95 %)	55 % (49 %, 62 %)	51 % (44 %, 58 %)	70 % (58 %, 81 %)
Completa (RCC) (CI de 95 %)	46 % (40 %, 52 %)	40 % (33 %, 47 %)	66 % (53 %, 77 %)
Respuesta molecular mayor^(b) (CI de 95 %)	40 % (35 %, 47 %)	35 % (28 %, 42 %)	58 % (45 %, 70 %)

^(a) El criterio de valoración principal para las cohortes de LMC-FC fue la RCM a los 12 meses, que combina tanto respuestas citogenéticas completas (sin células Ph+ detectables) como parciales (de 1 % a 35 % de células Ph+ en por lo menos 20 metafases).

^(b) El criterio de valoración secundario para las cohortes de LMC-FC fue la RMM (proporción de pacientes que cumplieron los criterios de respuesta molecular mayor [RMM] por lo menos una vez después del inicio del tratamiento del estudio) medida en sangre periférica. Definida como una proporción de transcritos de BCR::ABL a ABL ≤ 0.1 % en la escala internacional (EI) (es decir, ≤ 0.1 % de BCR::ABL^{IS}; los pacientes deben tener el transcrito b2a2/b3a2 [p210]) en sangre periférica, medido mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT PCR).

En los pacientes con LMC-FC que lograron una RCM o RMM, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 3 meses (rango: 1.8 a 12.3 meses) y 6 meses (rango: 2 a 60.2 meses), respectivamente. Con un seguimiento mínimo de 60 meses, la mediana de la duración de la RCM (rango: 1 día a 70.1 meses) y de la RMM (rango: 1 día a 67.8 meses) aún no se había alcanzado.

Tabla 17: Eficacia de ICLUSIG en pacientes con enfermedad avanzada resistente o intolerante (incluye las cohortes R/I y T315I) en el estudio PACE			
	LMC-FA Total (N = 83)	LMC-FB Total (N = 62)	LLA Ph+ Total (N = 32)
Respuesta hematológica			
Mayor ^(a) (RHM) (CI de 95 %)	57 % (45 %, 68 %)	31 % (20 %, 44 %)	41 % (24 %, 59 %)
Completa ^(b) (RHC) (CI de 95 %)	51 % (39 %, 62 %)	21 % (12 %, 33 %)	34 % (19 %, 53 %)

^(a) El criterio de valoración principal para los pacientes con LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+ fue la RHM a los 6 meses, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de evidencia de leucemia.

^(b) RHC: WBC \leq ULN institucional, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, ausencia de blastos o promielocitos en sangre periférica, ≤ 5 % de blastos en médula ósea, < 5 % de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, < 5 % de basófilos en sangre periférica, ausencia de afectación extramedular (incluida la ausencia de hepatomegalia o esplenomegalia).

La mediana del tiempo hasta la RHM en los pacientes con LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+ fue de 0.8 meses (rango: 0.4 a 6.3 meses), de 1.0 mes (rango: 0.4 a 4 meses) y de 0.7 meses (rango: 0.4 a 6 meses), respectivamente. La mediana de la duración de la RHM para los pacientes con LMC-

FA, LMC-FB y LLA Ph+ fue de 14 meses (rango: 1.3 a 74.3 meses), 6.5 meses (rango: 1.9 a 64.7 meses) y 3.5 meses (rango: 1.9 a 13.7 meses), respectivamente.

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de ICLUSIG están disponibles en las siguientes configuraciones.

Concentración	Número NDC	Descripción	Presentación
10 mg	63020-536-30	Comprimidos recubiertos ovalados, de color blanco a blanquecino, biconvexos, con "NZ" grabado en un lado y lisos en el otro lado.	30 comprimidos en un frasco blanco de polietileno de alta densidad (high density polyethylene, HDPE) de boca ancha con un recipiente desecante y cierre a prueba de niños sellado por inducción.
15 mg	63020-535-30	Comprimidos recubiertos ovalados, de color blanco, biconvexos, con "A5" grabado en un lado y lisos en el otro lado.	30 comprimidos en un frasco blanco de polietileno de alta densidad (high density polyethylene, HDPE) de boca ancha con un recipiente desecante y cierre a prueba de niños sellado por inducción.
	63020-535-60		60 comprimidos en un frasco blanco de polietileno de alta densidad (high density polyethylene, HDPE) de boca ancha con un recipiente desecante y cierre a prueba de niños sellado por inducción.
30 mg	63020-533-30	Comprimidos recubiertos ovalados, de color blanco, biconvexos, con "C7" grabado en un lado y lisos en el otro lado.	30 comprimidos en un frasco blanco de polietileno de alta densidad (high density polyethylene, HDPE) de boca ancha con un recipiente desecante y cierre a prueba de niños sellado por inducción.
45 mg	63020-534-30	Comprimidos recubiertos ovalados, de color blanco, biconvexos, con "AP4" grabado en un lado y lisos en el otro lado.	30 comprimidos en un frasco blanco de polietileno de alta densidad (high density polyethylene, HDPE) de boca ancha con un recipiente desecante y cierre a prueba de niños sellado por inducción.

Conserve los comprimidos de ICLUSIG a una temperatura de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F); se permiten desviaciones a entre 15 °C y 30 °C (59 °F a 86 °F) (consulte Temperatura ambiental controlada USP).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indique al paciente que lea la ficha técnica para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Eventos de oclusión arterial y eventos tromboembólicos venosos

Informe a los pacientes que se han producido trombosis arteriales serias (que incluyen estenosis arterial que a veces requirió revascularización) y ETV. Indique a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si tienen cualquier síntoma indicativo de un coágulo de sangre, como dolor torácico, falta de aire, debilidad en un lado del cuerpo, problemas del habla, dolor en una pierna o hinchazón en una pierna (*consulte Advertencias y precauciones [5.1, 5.2]*).

Insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de insuficiencia cardíaca y de ritmo cardíaco anormalmente lento o rápido. Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si tienen síntomas como falta de aire, dolor torácico, palpitaciones, mareo o desmayo (*consulte Advertencias y precauciones [5.3, 5.12]*).

Hepatotoxicidad

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de presentar anomalías en la función hepática y toxicidad hepática seria. Indique a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si se presentan signos de insuficiencia hepática, que incluyen ictericia, anorexia, sangrado o hematomas (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*).

Hipertensión

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de hipertensión nueva o empeoramiento de hipertensión existente. Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si tienen aumento de la presión arterial o si se presentan síntomas de hipertensión, como confusión, cefalea, mareo, dolor torácico o falta de aire (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*).

Pancreatitis

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de presentar pancreatitis que puede ir acompañada de náuseas, vómito, dolor abdominal o molestias abdominales, y que informen de inmediato estos síntomas (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*).

Neuropatía

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de presentar neuropatía periférica o craneal mientras reciben tratamiento con ICLUSIG. Indique a los pacientes que notifiquen los síntomas de neuropatía, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, molestias, sensación de ardor, dolor o debilidad neuropáticos (*consulte Advertencias y precauciones [5.8]*).

Toxicidad ocular

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de toxicidad ocular mientras reciben tratamiento con ICLUSIG. Indique a los pacientes que notifiquen los síntomas de toxicidad ocular, como visión borrosa, ojo seco o dolor ocular (*consulte Advertencias y precauciones [5.9]*).

Hemorragia

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de sangrado serio y que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si tienen cualquier signo o síntoma indicativo de hemorragia, como un sangrado inusual o formación de hematomas con facilidad (*consulte Advertencias y precauciones [5.10]*).

Retención de líquidos

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de presentar retención de líquidos y que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan síntomas como hinchazón de las piernas, hinchazón abdominal, aumento de peso o falta de aire (*consulte Advertencias y precauciones [5.11]*).

Mielodepresión

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de tener recuentos bajos de células sanguíneas; informe a los pacientes que deben notificar de inmediato en caso de aparición de fiebre, especialmente en relación con cualquier indicio de infección (*consulte Advertencias y precauciones [5.13]*).

Síndrome de lisis tumoral

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de presentar SLT y que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si tienen cualquier signo o síntoma asociado con el SLT (*consulte Advertencias y precauciones [5.14]*). Indique a los pacientes que deben estar adecuadamente hidratados cuando tomen ICLUSIG, para reducir el riesgo de SLT.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR, también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible)

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de presentar síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible mientras reciben tratamiento con ICLUSIG. Indique a los pacientes que deben notificar síntomas como convulsiones, cefalea, disminución del estado de alerta, alteración de la función mental, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas (*consulte Advertencias y precauciones [5.15]*).

Alteración de la cicatrización de heridas y perforación gastrointestinal

Informe a los pacientes que se han notificado alteración de la cicatrización de heridas y fístulas o perforaciones gastrointestinales. Indique a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre cualquier procedimiento quirúrgico planificado (*consulte Advertencias y precauciones [5.16]*).

Toxicidad embriofetal

Informe a las mujeres embarazadas y con capacidad de concebir sobre el posible riesgo para el feto. Indique a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o presunto. Indique a las mujeres con capacidad reproductora que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ICLUSIG y durante 3 semanas después de la última dosis (*consulte Advertencias y precauciones [5.17], Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3]*).

Lactancia

Indique a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con ICLUSIG y durante 1 semana después de la última dosis (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.2]*).

Infertilidad

Indique a las mujeres con capacidad reproductora sobre el potencial de reducción de la fertilidad debido a ICLUSIG (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.3], Toxicología preclínica [13.1]*).

Instrucciones para tomar ICLUSIG

Indique a los pacientes que tomen ICLUSIG exactamente como se les ha prescrito y que no cambien su dosis ni dejen de tomar ICLUSIG a menos que su proveedor de atención médica se los indique. ICLUSIG se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos de ICLUSIG se deben tragar enteros. Los pacientes no deben cortar, triturar ni disolver los comprimidos.

Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

Indique a los pacientes que no beban jugo de toronja (pomelo) ni coman toronja (pomelo), ya que esto podría aumentar la cantidad de ICLUSIG en la sangre y, por tanto, aumentar el riesgo de presentar reacciones adversas.

Lactosa

Informe a los pacientes que los comprimidos de ICLUSIG contienen monohidrato de lactosa.

Distribuido por:
Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Lexington, MA 02421

ICLUSIG® y el logotipo de ICLUSIG® son marcas comerciales registradas de ARIAD
Pharmaceuticals, Inc.

Takeda® y el logotipo de TAKEDA® son marcas comerciales registradas de Takeda Pharmaceutical
Company Limited.

©2024 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Todos los derechos reservados.

ICL348 R10

**GUÍA DEL MEDICAMENTO
ICLUSIG® (eye-CLUE-sig)
(ponatinib)
tabletas**

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ICLUSIG?

ICLUSIG puede provocar efectos secundarios graves, incluido lo siguiente:

Coágulos sanguíneos u obstrucción de los vasos sanguíneos (arterias y venas). Los coágulos sanguíneos o la obstrucción de los vasos sanguíneos pueden provocar un infarto de miocardio, un ictus o la muerte. Un coágulo u obstrucción en los vasos sanguíneos puede impedir el flujo sanguíneo adecuado al corazón, el cerebro, los intestinos, las piernas, los ojos y otras partes del cuerpo. Puede necesitar cirugía de urgencia o tratamiento en un hospital.

Obtenga ayuda médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- dolor o presión en el pecho
- dolor en brazos, piernas, espalda, cuello o mandíbula
- dificultad para respirar
- entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo
- hinchazón de piernas
- dificultad para hablar
- dolor de cabeza
- mareos
- dolor intenso en la zona del estómago
- disminución o pérdida de visión

Los coágulos sanguíneos o la obstrucción de los vasos sanguíneos pueden producirse en personas con o sin factores de riesgo de enfermedad cardíaca y vascular, incluidas las personas de 50 años o menos. Los factores de riesgo más comunes de estos problemas son los antecedentes de presión arterial alta (hipertensión), colesterol alto y cardiopatías. Los coágulos sanguíneos o las obstrucciones de los vasos sanguíneos son más frecuentes a medida que aumenta la edad y en personas con antecedentes de disminución del flujo sanguíneo, hipertensión, diabetes o colesterol alto.

Problemas cardíacos. ICLUSIG puede causar problemas cardíacos, incluida la insuficiencia cardíaca, que puede ser grave y provocar la muerte. La insuficiencia cardíaca significa que su corazón no bombea la sangre lo suficientemente bien. ICLUSIG también puede causar latidos cardíacos irregulares, lentos o rápidos e infarto de miocardio. Su médico le examinará para ver si tiene problemas de corazón durante el tratamiento con ICLUSIG. Obtenga ayuda médica inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas: dificultad para respirar, dolor en el pecho, latidos cardíacos rápidos o irregulares, mareos o sensación de desmayo.

Problemas hepáticos. ICLUSIG puede causar problemas hepáticos, incluido insuficiencia hepática, que puede ser grave y causar la muerte. Su médico le hará análisis de sangre antes y durante el tratamiento con ICLUSIG para detectar problemas hepáticos. Obtenga ayuda médica de inmediato si presenta alguno de estos síntomas de problemas hepáticos durante el tratamiento:

- coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos
- orina oscura “color té”
- somnolencia
- pérdida de apetito
- hemorragias o hematomas

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ICLUSIG?” para obtener más información acerca de los efectos secundarios.

¿Qué es ICLUSIG?

ICLUSIG es un medicamento de venta con receta que se utiliza para tratar a los adultos que padecen lo siguiente:

- **Leucemia linfoblástica aguda positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+ ALL)**
 - en combinación con quimioterapia en recién diagnosticados Ph+ ALL
 - solo en adultos con Ph+ ALL que no puedan recibir ningún otro medicamento inhibidor de la cinasa o que presenten un tipo específico de gen anómalo (T315I-positivo) Ph+ ALL
- **Leucemia mieloide crónica (LMC)**
 - LMC en fase crónica que no toleraron o dejaron de beneficiarse del tratamiento con al menos 2 medicamentos inhibidores de la cinasa previos.
 - LMC en fase acelerada o fase blástica que no pueden recibir ningún otro medicamento inhibidor de la cinasa

- un tipo específico de gen anómalo (T3151-positivo) LMC en fase crónica, fase acelerada o fase blástica
- ICLUSIG no está indicado para el tratamiento de personas con LMC en fase crónica recién diagnosticada.

Se desconoce si ICLUSIG es seguro y eficaz en niños.

Antes de tomar ICLUSIG, informe a su médico sobre todas sus condiciones médicas, si usted presenta lo siguiente:

- tiene antecedentes de coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos (arterias o venas)
- tiene problemas cardíacos, como insuficiencia cardíaca, latidos irregulares y prolongación del intervalo QT
- tiene diabetes
- tiene antecedentes de colesterol alto
- tiene problemas hepáticos
- ha sufrido una inflamación del páncreas (pancreatitis)
- tiene la tensión arterial alta
- tiene problemas de sangrado
- tiene previsto someterse a una intervención quirúrgica o ha sido operado recientemente. Debe dejar de tomar ICLUSIG al menos 1 semana antes de la intervención quirúrgica prevista. Consulte “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ICLUSIG?**”.
- es intolerante a la lactosa (azúcar de la leche). Los comprimidos de ICLUSIG contienen lactosa.
- come pomelo o bebe zumo de pomelo. Consulte “**¿Cómo debo tomar ICLUSIG?**”
- está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. ICLUSIG puede dañar al feto.
 - Su médico le hará una prueba de embarazo antes de que empiece a tomar ICLUSIG.
 - **Para mujeres que pueden quedarse embarazadas:**
 - Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante **3 semanas** después de la última dosis de ICLUSIG.
 - Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada o cree que podría estarlo durante el tratamiento con ICLUSIG.
 - ICLUSIG podría afectar su capacidad para tener hijos. Informe a su proveedor de atención médica si esto le preocupa.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si ICLUSIG pasa a la leche materna. **No** dé el pecho durante el tratamiento y durante **1 semana** después de la última dosis de ICLUSIG.

Informe a su médico de todos los medicamentos que toma, incluso los adquiridos con o sin receta, vitaminas y suplementos a base de hierbas. ICLUSIG y otros medicamentos pueden afectarse mutuamente y causar efectos secundarios.

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de ellos para mostrársela a su médico y farmacéutico cuando adquiera un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar ICLUSIG?

- Tome ICLUSIG exactamente como se lo indique su médico.
- No cambie la dosis ni deje de tomar ICLUSIG a menos que se lo indique su médico.
- Trague los comprimidos de ICLUSIG enteros. No triture, rompa, corte, mastique ni disuelva los comprimidos de ICLUSIG.
- Tome ICLUSIG con o sin alimentos.
- No coma pomelo ni beba zumo de pomelo durante el tratamiento con ICLUSIG.
- Si olvida tomar una dosis de ICLUSIG, tome la siguiente dosis a la hora habitual del día siguiente. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada.
- Si toma demasiado ICLUSIG, llame a su médico o acuda inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ICLUSIG?

ICLUSIG puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ICLUSIG?**”
- **Presión arterial alta (hipertensión).** La hipertensión arterial es frecuente durante el tratamiento con ICLUSIG y también puede ser grave o severa. ICLUSIG puede causar hipertensión arterial nueva o que empeora. Su presión arterial debe ser controlada regularmente, y cualquier presión arterial alta debe ser tratada durante el tratamiento

con ICLUSIG. Informe inmediatamente a su médico si sufre confusión, dolores de cabeza, mareos, dolor en el pecho o dificultad para respirar.

- **Inflamación del páncreas (pancreatitis).** La pancreatitis es frecuente durante el tratamiento con ICLUSIG y también puede ser grave o severa. Informe inmediatamente a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas: dolor o molestias repentinas en la zona del estómago, náuseas y vómitos. Durante el tratamiento con ICLUSIG, su médico debe realizarle análisis de sangre para detectar la presencia de pancreatitis.
- **Neuropatía.** ICLUSIG puede causar daños en los nervios de los brazos, el cerebro, las manos, las piernas o los pies (neuropatía). Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de estos síntomas durante el tratamiento con ICLUSIG:
 - debilidad muscular, hormigueo, ardor, dolor, molestias o pérdida de sensibilidad en manos y pies
 - visión doble y otros problemas con la vista, problemas para mover el ojo, caída de parte de la cara, párpados caídos o flácidos, o cambio en el gusto
- **Problemas oculares.** ICLUSIG puede provocar problemas oculares graves que pueden causar ceguera o visión borrosa. Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas: sangrado en el ojo, percepción de destellos de luz, sensibilidad a la luz, moscas volantes, visión borrosa, ojos secos, inflamados, hinchados o con picor, o dolor ocular. Su médico controlará su visión antes y durante el tratamiento con ICLUSIG.
- **Sangrado.** El sangrado es frecuente durante el tratamiento con ICLUSIG y también puede ser grave y causar la muerte. Informe inmediatamente a su médico si presenta cualquier signo de sangrado durante el tratamiento con ICLUSIG, incluido:

<ul style="list-style-type: none"> ○ vómitos con sangre o con aspecto de café molido ○ orina de color rosa o marrón ○ heces rojas o negras (parecen alquitrán) ○ tos con sangre o coágulos de sangre ○ sangrado o hematomas inusuales en la piel ○ sangrado menstrual más abundante de lo normal 	<ul style="list-style-type: none"> ○ sangrado vaginal inusual ○ hemorragias nasales frecuentes ○ somnolencia o dificultad para despertarse ○ confusión ○ dolor de cabeza ○ cambios en el habla
--	--
- **Retención de fluidos.** Su cuerpo puede retener demasiado líquido (retención de líquidos), lo que puede ser grave y provocar la muerte. Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de estos síntomas durante el tratamiento con ICLUSIG:
 - hinchazón de manos, tobillos, pies, cara o de todo el cuerpo.
 - aumento de peso
 - dificultad para respirar y tos
- **Latidos irregulares.** ICLUSIG puede causar latidos irregulares del corazón. Informe inmediatamente a su médico si experimenta pérdida de conocimiento, desmayos, mareos, dolor en el pecho o palpitaciones.
- **Recuento bajo de células sanguíneas.** ICLUSIG puede causar un recuento bajo de células sanguíneas, que puede ser grave. Su médico controlará regularmente sus recuentos sanguíneos durante el tratamiento con ICLUSIG. Informe inmediatamente a su médico si tiene fiebre o cualquier signo de infección mientras toma ICLUSIG
- **Síndrome de lisis tumoral (TLS).** El TLS está causado por una rápida descomposición de las células cancerosas. El TLS puede provocar insuficiencia renal y la necesidad de tratamiento de diálisis, así como latidos cardíacos anormales. Es posible que su médico le haga análisis de sangre para detectar el TLS. Beba mucha agua durante el tratamiento con ICLUSIG para ayudar a reducir el riesgo de padecer TLS. Llame a su médico u obtenga ayuda de emergencia inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento con ICLUSIG:

<ul style="list-style-type: none"> ○ náuseas y vómitos ○ debilidad ○ hinchazón 	<ul style="list-style-type: none"> ○ dificultad para respirar ○ calambres musculares ○ convulsiones
---	--
- **Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS: también conocido como Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible).** ICLUSIG puede desencadenar una enfermedad denominada RPLS. Llame inmediatamente a su médico si sufre dolores de cabeza, convulsiones, confusión, cambios en la visión o problemas para pensar.

- **Problemas de cicatrización de heridas.** En algunas personas que toman ICLUSIG se han producido problemas de cicatrización de heridas. Informe a su médico si tiene previsto someterse a una intervención quirúrgica antes o durante el tratamiento con ICLUSIG.
 - Debe dejar de tomar ICLUSIG al menos 1 semana antes de la intervención quirúrgica prevista.
 - Su médico le indicará cuándo puede volver a tomar ICLUSIG después de la intervención quirúrgica.
- **Desgarro de la pared estomacal o intestinal (perforación).** Informe inmediatamente a su médico si presenta lo siguiente:
 - dolor intenso en la zona del estómago (abdomen)
 - hinchazón del abdomen
 - fiebre alta

Los efectos secundarios más frecuentes de ICLUSIG cuando se administra solo incluyen lo siguiente:

- | | | |
|-------------------------------|--|--|
| • erupciones cutáneas | • cansancio | • bajo nivel de hemoglobina en la sangre (anemia) |
| • dolor articular | • hinchazón de manos, tobillos, pies, cara o de todo el cuerpo (retención de líquidos y edema) | • problemas hepáticos |
| • dolor de estómago (abdomen) | • fiebre | • coágulos sanguíneos u obstrucción de los vasos sanguíneos (arterias) |
| • dolor de cabeza | • náuseas | • recuento bajo de plaquetas |
| • estreñimiento | • aumento de los niveles de lipasa (un análisis de sangre que se realiza para controlar el páncreas) | • niveles bajos de glóbulos blancos en sangre |
| • piel seca | | |

Los efectos secundarios más frecuentes de ICLUSIG cuando se administra con quimioterapia incluyen lo siguiente:

- | | | |
|-------------------------------|--|--|
| • problemas hepáticos | • náuseas | • vómitos |
| • dolores articulares | • llagas en la boca | • ritmo cardíaco irregular |
| • erupciones cutáneas | • aumento de los niveles de lipasa (un análisis de sangre que se realiza para controlar el páncreas) | • recuento bajo de plaquetas |
| • dolor de cabeza | • entumecimiento u hormigueo (pinchazos), dolor o debilidad en las manos o los pies | • niveles bajos de glóbulos blancos en sangre |
| • fiebre | • fiebre debida a un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia febril) | • niveles bajos de hemoglobina en la sangre (anemia) |
| • dolor de estómago (abdomen) | • hinchazón de manos, tobillos, pies, cara o de todo el cuerpo (retención de líquidos y edema) | • cambios en las pruebas de función hepática |
| • estreñimiento | | |
| • cansancio | | |

Su médico puede cambiar su dosis, interrumpir temporalmente o interrumpir permanentemente el tratamiento con ICLUSIG si usted tiene ciertos efectos secundarios.

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de ICLUSIG. Si desea más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para que le aconseje sobre los efectos secundarios. Puede informar de los efectos secundarios a la FDA en el 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar ICLUSIG?

Conserve ICLUSIG a temperatura ambiente entre 68°F y 77°F (20°C y 25°C).

Mantenga ICLUSIG y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de ICLUSIG

A veces los medicamentos se prescriben para fines distintos de los que figuran en la Guía del medicamento. No utilice ICLUSIG para una enfermedad para la que no ha sido recetado. No administre ICLUSIG a otras personas,

aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede perjudicarles. Pida a su médico o farmacéutico información sobre ICLUSIG dirigida a profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de ICLUSIG?

Principio activo: ponatinib

Ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico (tipo B), dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. El recubrimiento del comprimido consiste en talco, polietilenglicol, alcohol polivinílico y dióxido de titanio.

Distribuido por: **Takeda Pharmaceuticals America, Inc.**
Lexington, MA 02421

ICLUSIG® y ICLUSIG Logo® son marcas registradas de ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

TAKEDA® y TAKEDA Logo® son marcas registradas de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

©2024 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, visite www.iclusig.com o llame al 1-844-817-6468.

ICL348 R10

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Revisado: marzo de 2024