

DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ICLUSIG de manera segura y eficaz. Vea la información de prescripción completa de ICLUSIG.

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

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

Vea la información de prescripción completa para conocer todo el recuadro de advertencia.

- Se han producido eventos oclusivos arteriales (EOA), incluidas las muertes, en pacientes tratados con Iclusig. Los EOA incluyeron infarto de miocardio mortal, accidente cerebrovascular, estenosis de las grandes arterias cerebrales, enfermedad vascular periférica severa y la necesidad de procedimientos urgentes de revascularización. Hubo pacientes con y sin factores de riesgo cardiovasculares, incluidos pacientes de 50 años o menos, que experimentaron estos eventos. Monitorear para detectar signos de EOA. Interrumpir o discontinuar Iclusig según la severidad. La decisión de reiniciar la administración de Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo (2.2, 5.1).
- Se han producido eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes tratados con Iclusig. Monitorear para detectar signos de ETV. Interrumpir o discontinuar Iclusig según la severidad (2.2, 5.2).
- Se produjo insuficiencia cardíaca, incluidas muertes, en pacientes tratados con Iclusig. Monitorear para detectar signos de insuficiencia cardíaca y tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpir o discontinuar la administración de Iclusig en caso de aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca (2.2, 5.3).
- Se produjo toxicidad hepática, insuficiencia hepática y muerte en pacientes tratados con Iclusig. Monitorear las pruebas de la función hepática. Interrumpir o discontinuar Iclusig según la severidad (2.2, 5.4).

-----INDICACIONES Y USO-----

Iclusig es un inhibidor de la cinasa indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica (FC) con resistencia o intolerancia a al menos dos inhibidores de cinasas previos. (1)
- LMC o leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) en fase acelerada (FA) o en fase blástica (FB) para los cuales no está indicado ningún otro inhibidor de cinasas. (1)
- LMC con mutación T315I positiva (en fase crónica, fase acelerada o fase blástica) o LLA Ph+ con mutación T315I positiva. (1)

Limitaciones de uso: Iclusig no está indicado ni se recomienda para el tratamiento de pacientes con un diagnóstico reciente de LMC-FC. (5.7)

-----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

- Dosificación recomendada en 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 la consecución de $\leq 1\%$ de BCR-ABL^{1S}. (2.1)
- Dosificación recomendada en LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+: La dosis inicial es de 45 mg por vía oral una vez al día. (2.1)
- Deterioro hepático: Reducir la dosis inicial a 30 mg por vía oral una vez al día. (2.4)
- Iclusig puede tomarse 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: Monitorear la presión arterial y manejar la hipertensión según se indique clínicamente. Interrumpir, reducir la dosis o detener la administración de Iclusig si no es posible controlar la hipertensión médicamente. (2.2, 5.5)
- Pancreatitis: Monitorear la lipasa sérica. Interrumpir y luego reiniciar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, o discontinuar Iclusig según la severidad. Evaluar pancreatitis cuando la elevación de la lipasa se acompaña de síntomas abdominales. (2.2, 5.6)
- Neuropatía: Monitorear para detectar síntomas de neuropatía periférica y craneal. Interrumpir y luego reiniciar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, o discontinuar Iclusig según la recurrencia/severidad (2.2, 5.8)
- Toxicidad ocular: Realizar exámenes oculares completos al inicio y periódicamente durante el tratamiento. (5.9)
- Hemorragia: Monitorear la hemorragia y tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpir y luego reiniciar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, o discontinuar Iclusig según la recurrencia/severidad. (2.2, 5.10)
- Retención de líquidos: Monitorear la retención de líquidos, y tratar a los pacientes según se indique clínicamente. Interrumpir y luego reiniciar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, o discontinuar Iclusig según la recurrencia/severidad. (2.2, 5.11)
- Arritmias cardíacas: Monitorear los signos o síntomas de arritmias y tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpir y luego reiniciar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, o discontinuar Iclusig según la recurrencia/severidad. (5.12)
- Mielosupresión: Obtener hemogramas completos cada 2 semanas durante los primeros 3 meses y luego mensualmente o según se indique clínicamente. Si el recuento absoluto de neutrófilos (absolute neutrophil count, ANC) es inferior a $1 \times 10^9/l$ o plaquetas inferiores a $50 \times 10^9/l$, interrumpir Iclusig hasta que el ANC sea al menos $1.5 \times 10^9/l$ y plaquetas al menos $75 \times 10^9/l$, después reiniciar con la misma dosis o dosis reducida. (2.2, 5.13)
- Síndrome de lisis tumoral: Asegurar una hidratación adecuada y corregir los niveles elevados de ácido úrico antes de iniciar la terapia con Iclusig. (5.14)
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR): Interrumpir Iclusig hasta su resolución. Se desconoce la seguridad de la reanudación de Iclusig en los pacientes tras la resolución de la SLPR. (5.15)
- Complicación de la cicatrización de heridas y perforación gastrointestinal: Suspender Iclusig durante al menos 1 semana antes de la cirugía programada. No administrar durante al menos 2 semanas después de la cirugía importante y hasta la cicatrización adecuada de las heridas. No se ha establecido la seguridad de reanudación de Iclusig después de la resolución de la complicación en la cicatrización de la herida. (5.16)
- Toxicidad embriofetal: Puede causar daño fetal. Informar a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto y aconsejarles que usen métodos anticonceptivos eficaces. (5.17, 8.1, 8.3)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) son erupción y afecciones relacionadas, artralgia, dolor abdominal, dolor de cabeza, estreñimiento, piel seca, hipertensión, fatiga, retención de líquidos y edema, pirexia, náuseas, pancreatitis/elevación de la lipasa, hemorragia, anemia, disfunción hepática y EOA. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (>20 %) son disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos y disminución de leucocitos. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comunicarse con Takeda Pharmaceuticals al 1-844-817-6468 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

- Inhibidores potentes de CYP3A: Evitar la coadministración o reducir la dosis de Iclusig si no se puede evitar la coadministración. (2.3, 7.1)
- Inductores potentes de CYP3A: Evitar la coadministración. (7.1)

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

Lactancia: Aconsejar a las mujeres que no amamanten. (8.2)

Vea la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 2/2022

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO***ADVERTENCIA: EVENTOS DE OCLUSIÓN ARTERIAL, EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS, INSUFICIENCIA CARDÍACA y TOXICIDAD HEPÁTICA****1 INDICACIONES Y USO****2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Dosificación recomendada
- 2.2 Modificaciones de la dosificación por reacciones adversas
- 2.3 Modificación de la dosificación para la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A
- 2.4 Dosificación para pacientes con deterioro hepático

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Eventos oclusivos arteriales
- 5.2 Eventos tromboembólicos venosos
- 5.3 Insuficiencia cardíaca
- 5.4 Toxicidad hepática
- 5.5 Hipertensión
- 5.6 Pancreatitis
- 5.7 Aumento de la toxicidad en casos de diagnóstico reciente de LMC en fase crónica
- 5.8 Neuropatía
- 5.9 Toxicidad ocular
- 5.10 Hemorragia
- 5.11 Retención de líquidos
- 5.12 Arritmias cardíacas
- 5.13 Mielosupresión
- 5.14 Síndrome de lisis tumoral
- 5.15 Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
- 5.16 Complicación de 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 FARMACOLÓGICAS

- 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 reproductiva
- 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 NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN****17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

*No se indican las secciones o apartados omitidos de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

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

Eventos oclusivos arteriales:

- Se han producido eventos oclusivos arteriales (EOA), incluidas las muertes, en pacientes tratados con Iclusig. Los EOA incluyeron infarto de miocardio mortal, accidente cerebrovascular, estenosis de las grandes arterias cerebrales, enfermedad vascular periférica severa y la necesidad de procedimientos urgentes de revascularización. Hubo pacientes con y sin factores de riesgo cardiovasculares, incluidos pacientes de 50 años o menos, que experimentaron estos eventos. Monitorear para detectar signos de EOA. Interrumpir o discontinuar Iclusig según la severidad. Considerar el riesgo-beneficio para guiar la decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig [ver *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. Monitorear para detectar signos de ETV. Interrumpir o discontinuar Iclusig según la severidad [ver *Dosificación y administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.2)*].

Insuficiencia cardíaca:

- Se produjo insuficiencia cardíaca, incluidas muertes, en pacientes tratados con Iclusig. Monitorear para detectar signos de insuficiencia cardíaca y tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpir o discontinuar Iclusig por insuficiencia cardíaca nueva o que empeore. [ver *Dosificación y administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.3)*].

Toxicidad hepática:

- Se produjo toxicidad hepática, insuficiencia hepática y muerte en pacientes tratados con Iclusig. Monitorear las pruebas de la función hepática. Interrumpir o discontinuar Iclusig según la severidad [ver *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 mieloide crónica (LMC) en fase crónica (FC) con resistencia o intolerancia a al menos dos inhibidores de cinasas previos.
- LMC o leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) en fase acelerada (FA) o en fase blástica (FB) para los cuales no está indicado ningún otro inhibidor de cinasas.
- LMC con mutación T315I positiva (en fase crónica, fase acelerada o fase blástica) o LLA Ph+ con mutación T315I positiva.

Limitaciones de uso: Iclusig no está indicado ni se recomienda para el tratamiento de pacientes con un diagnóstico reciente de LMC en fase crónica [ver *Advertencias y precauciones (5.7)*].

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación recomendada

LMC-FC

La dosificación inicial recomendada 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 la consecución de ≤ 1 % de BCR-ABL1^{IS}. Los pacientes con pérdida de respuesta pueden volver a escalar la dosis de Iclusig a una dosificación tolerada previamente de 30 mg o 45 mg por vía oral una vez al día. Continuar con Iclusig hasta la pérdida de respuesta a la dosis re-escalada o toxicidad inaceptable.

Considerar la discontinuación de la terapia de Iclusig si no se ha producido ninguna respuesta hematológica en 3 meses.

LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+

No se ha identificado la dosis óptima de Iclusig.

La dosificación inicial recomendada de Iclusig es de 45 mg por vía oral una vez al día. Considerar una reducción de la dosis de Iclusig en los pacientes con LMC en fase acelerada (FA) que hayan alcanzado una respuesta citogenética importante. Continuar con Iclusig hasta la pérdida de respuesta o la toxicidad inaceptable.

Considerar la discontinuación de la terapia de Iclusig si no se ha producido ninguna respuesta en 3 meses.

Administración

Aconsejar a los pacientes lo siguiente:

- Iclusig puede tomarse con o sin alimentos.
- Trague los comprimidos enteros. No triture, rompa, corte ni mastique los comprimidos.
- Si se saltea una dosis, tome la siguiente dosis a la hora programada regularmente al día siguiente.

2.2 Modificaciones de la dosificación por reacciones adversas

Las modificaciones recomendadas de la dosificación de Iclusig por reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 1 y las reducciones de las dosis recomendadas de Iclusig por reacciones adversas se presentan en la Tabla 2.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosificación para Iclusig por reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad	Modificaciones de la dosificación de Iclusig
EOA: cardiovascular o cerebrovascular <i>[ver Advertencias y precauciones (5.1)]</i>	Grado 1	Interrumpir Iclusig hasta que se resuelva y luego reiniciar con la misma dosis.
	Grado 2	Interrumpir Iclusig hasta grado 0 o 1 y luego reiniciar 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 periférica y otros o bien ETV	Grado 1	Interrumpir Iclusig hasta que se resuelva y luego reiniciar con la misma dosis.
	Grado 2	Interrumpir Iclusig hasta grado 0 o 1 y luego reiniciar con la misma dosis. Si hay recurrencia, interrumpir Iclusig

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosificación para Iclusig por reacciones adversas		
Reacción adversa	Severidad	Modificaciones de la dosificación de Iclusig
<i>[ver Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)]</i>		hasta grado 0 o 1 y luego reiniciar con la siguiente dosis inferior.
	Grado 3	Interrumpir Iclusig hasta grado 0 o 1 y luego reiniciar con la siguiente dosis inferior. Discontinuar la administración de Iclusig en caso de recurrencia.
	Grado 4	Discontinuar la administración de Iclusig.
Insuficiencia cardíaca <i>[ver Advertencias y precauciones (5.3)]</i>	Grado 2 o 3	Interrumpir Iclusig hasta grado 0 o 1 y luego reiniciar con la siguiente dosis inferior. Discontinuar la administración de Iclusig en caso de recurrencia.
	Grado 4	Discontinuar la administración de Iclusig.
Toxicidad hepática <i>[ver Advertencias y precauciones (5.4)]</i>	AST o ALT superior a 3 veces el LSN	Interrumpir Iclusig hasta grado 0 o 1 y luego reiniciar con la siguiente dosis inferior.
	AST o ALT al menos 3 veces el LSN concurrente con bilirrubina superior a 2 veces el LSN y fosfatasa alcalina inferior a 2 veces el LSN	Discontinuar la administración de Iclusig.
Pancreatitis y elevación de la lipasa <i>[ver Advertencias y precauciones (5.6)]</i>	Lipasa sérica superior a 1 a 1.5 veces el LSN	Considere interrumpir Iclusig hasta que la resolución y luego reiniciar con la misma dosis.
	Lipasa en suero superior a 1.5 a 2 veces el LSN, 2 a 5 veces el LSN y asintomático, o pancreatitis radiológica asintomática	Interrumpir Iclusig hasta grado 0 o 1 (menos de 1.5 veces el LSN) y luego reiniciar con la siguiente dosis inferior.
	Lipasa en suero superior a 2 a 5 veces el LSN y sintomática, pancreatitis sintomática de grado 3 o lipasa sérica superior a 5 veces el LSN y asintomática	Interrumpir la administración de Iclusig hasta la resolución completa de los síntomas y después de la recuperación de la elevación de la lipasa de Grado 0 o 1, luego reiniciar con la siguiente dosis inferior.
	Pancreatitis sintomática y lipasa sérica superior a 5 veces el LSN	Discontinuar la administración de Iclusig.
Mielosupresión	ANC inferior a $1 \times 10^9/l$ o bien	Interrumpir Iclusig hasta ANC al menos $1.5 \times 10^9/l$ y plaquetas al menos $75 \times$

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosificación para Iclusig por reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad	Modificaciones de la dosificación de Iclusig
<i>[ver Advertencias y precauciones (5.13)]</i>	Plaquetas inferiores a $50 \times 10^9/l$	$10^9/l$, después reiniciar con la misma dosis. Si hay recurrencia, interrumpir Iclusig hasta la resolución y luego reiniciar con la siguiente dosis inferior.
Otras reacciones adversas no hematológicas <i>[ver Advertencias y precauciones (5.5, 5.8, 5.10, 5.11, 5.12)]</i>	Grado 1	Interrumpir Iclusig hasta que se resuelva y luego reiniciar con la misma dosis.
	Grado 2	Interrumpir Iclusig hasta grado 0 o 1 y luego reiniciar con la misma dosis. Si hay recurrencia, interrumpir Iclusig hasta grado 0 o 1 y luego reiniciar con la siguiente dosis inferior.
	Grado 3 o 4	Interrumpir Iclusig hasta grado 0 o 1 y luego reiniciar con la siguiente dosis inferior. Discontinuar la administración de Iclusig en caso de recurrencia.

En función de los CTCAE v5.0: Grado 1 leve, grado 2 moderado, grado 3 severo, grado 4 potencialmente mortal

LSN = límite superior de lo normal para análisis de laboratorio; EOA = evento oclusivo arterial; ETV = evento tromboembólico venoso; ANC = recuento absoluto de neutrófilos

Tabla 2: Reducciones de las dosis recomendadas para Iclusig por reacciones adversas

Reducción de la dosis	Dosificación para pacientes con LMC-FC	Dosificación para pacientes con LMC-FA, FB-FB y LLA Ph+
Primero	30 mg por vía oral una vez al día	30 mg por vía oral una vez al día
Segunda	15 mg por vía oral una vez al día	15 mg por vía oral una vez al día
Tercero	10 mg por vía oral una vez al día	Discontinuar de forma permanente el tratamiento con Iclusig en pacientes que no puedan tolerar 15 mg por vía oral una vez al día.
Reducción posterior	Discontinuar de forma permanente el tratamiento con Iclusig en pacientes que no puedan tolerar 10 mg por vía oral una vez al día.	

2.3 Modificación de la dosificación para la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A

Evitar la coadministración de Iclusig con inhibidores potentes del CYP3A. Si no se puede evitar la coadministración de un inhibidor potente del CYP3A, reduzca la dosificación de Iclusig como se recomienda en la Tabla 3.

Después de que el inhibidor potente del CYP3A se haya discontinuado de 3 a 5 semividas de eliminación, reanudar la dosificación de Iclusig que se toleró antes de iniciar el inhibidor potente del CYP3A. [ver *Interacciones farmacológicas (7.1)*, *Farmacología clínica (12.3)*].

Tabla 3: Dosificación recomendada de Iclusig para la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A

Dosificación actual de Iclusig	Dosificación recomendada de Iclusig con un inhibidor potente del 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 coadministración de Iclusig con un inhibidor potente del CYP3A.

2.4 Dosificación para pacientes con deterioro hepático

Reducir 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). [ver *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS

Comprimidos recubiertos con película:

- 10 mg: ovalados, de color blanco a blanquecino, biconvexos, con “NZ” grabado en un lado y liso del otro lado
- 15 mg: redondos, de color blanco, biconvexos, con “A5” impreso en un lado y liso del otro lado
- 30 mg: redondos, de color blanco, biconvexos, con “C7” impreso en un lado y liso del otro lado
- 45 mg: redondos, de color blanco, biconvexos, con “AP4” impreso en un lado y liso del otro lado

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Eventos oclusivos arteriales

Se produjeron eventos oclusivos arteriales (EOA), incluidas las muertes, en pacientes que recibieron Iclusig en OPTIC y PACE [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg (45 mg → 15 mg) en OPTIC, 14 % experimentaron EOA, de los cuales el 7 %, 4.3 % y 2.1 % experimentaron OA cardiovascular,

cerebrovascular o vascular periférico, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la aparición del primer evento cardiovascular, cerebrovascular o vascular periférico fue de 4.7 meses (intervalo: de 12 días a 2.1 años), 11.7 meses (intervalo: de 15 días a 1.6 años) y 3.6 meses (intervalo: de 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 e infarto cerebral isquémico y angina inestable (1.1 % cada uno). Se produjeron EOA mortales en 2 pacientes (2.1 %); ambos fueron muerte súbita. Los EOA fueron más frecuentes al aumentar la edad [*ver Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

En PACE, el 26 % de 449 pacientes experimentó EOA, de los cuales el 15 %, 7 % y 11 % experimentaron EOA cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférico, respectivamente. Algunos pacientes experimentaron oclusión vascular recurrente o multisitio. La mediana del tiempo hasta la aparición del primer EOA cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférico fue de 1 año (intervalo: de 1 día a 4.1 años), 1.4 años (intervalo: de 2 días a 4.5 años) y 2 años (intervalo: de 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 arterial periférica oclusiva (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 paro cardíaco (0.9 %).

En PACE, ocurrieron EOA mortales y potencialmente mortales dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento con 45 mg y en niveles de dosis tan bajos como 15 mg por día. Hubo pacientes con y sin factores de riesgo cardiovasculares, incluidos pacientes de 50 años o menos, que experimentaron EOA. Los EOA fueron más frecuentes con edad avanzada [*ver Uso en poblaciones específicas (8.5)*] y en pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hipercolesterolemia. Los factores de riesgo más frecuentes observados en pacientes con eventos oclusivos arteriales fueron hipertensión (67 %; 77/115), hipercolesterolemia (59 %; 68/115) y enfermedad cardíaca no isquémica (43 %; 49/115).

En PACE, hubo pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca concomitante o posterior al evento isquémico miocárdico [*ver Advertencias y precauciones (5.3)*]. Hubo pacientes que debieron someterse a procedimientos de revascularización (coronaria, cerebrovascular y arterial periférica). Iclusig provocó estenosis en varios segmentos de las arterias principales que irrigan el cerebro (p. ej., carótidas, vertebrales, arteria cerebral media). Hubo pacientes que presentaron necrosis digital o en la parte distal de las extremidades y debieron someterse a amputaciones. Se produjo estenosis de la arteria renal, asociada con empeoramiento de hipertensión lábil o resistente al tratamiento, en algunos pacientes tratados con Iclusig [*ver Advertencias y precauciones (5.5)*].

En OPTIC, se excluyó a los pacientes con hipertensión no controlada o diabetes y a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, no controlada o activa, incluidos antecedentes de infarto de miocardio, infarto vascular periférico, procedimiento de revascularización, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolia venosa o arritmias auriculares/ventriculares clínicamente significativas. En PACE, se excluyó a los pacientes con hipertrigliceridemia no controlada y a 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. [*ver Reacciones adversas (6.1)*]. Considere si se prevé que los beneficios del tratamiento de Iclusig superen los riesgos.

Monitorear para detectar signos de EOA. Interrumpir, después reiniciar con la misma dosis o dosis reducida o discontinuar Iclusig en función de la recurrencia/severidad [*ver Dosificación y*

administración (2.2)]. La decisión de reiniciar la administración de Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo.

5.2 Eventos tromboembólicos venosos

Se han producido ETV graves o severos en pacientes que recibieron Iclusig.

De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en OPTIC, 1 paciente experimentó ETV (oclusión de la vena retiniana de grado 1).

En PACE, se produjeron ETV en el 6 % de 449 pacientes, incluidos graves o severos (grado 3 o 4) en el 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 de la vena retiniana (0.4 %) con pérdida de visión. Se produjeron ETV en el 10 % de los 62 pacientes con LMC-FB, el 9 % de los 32 pacientes con LLA Ph+, el 6 % de los 270 pacientes con LMC-FC y el 3.5 % de los 85 pacientes con LMC-FA.

Monitorear para detectar signos de ETV. Interrumpir, después reiniciar con la misma dosis o dosis reducida o discontinuar Iclusig en función de la recurrencia/severidad [*ver Dosificación y administración (2.2)*].

5.3 Insuficiencia cardíaca

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

De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en OPTIC, se produjeron eventos de insuficiencia cardíaca en el 13 % de los pacientes; el 1.1 % experimentó insuficiencia cardíaca grave o severa (grado 3 o 4). Los eventos de insuficiencia cardíaca notificados con más frecuencia (>1 paciente cada uno) fueron hipertrofia ventricular izquierda (2.1 %) y elevación del BNP (3.2 %).

Se produjo insuficiencia cardíaca mortal o grave en PACE. Hubo eventos de insuficiencia cardíaca en el 9 % de 449 pacientes; el 7 % experimentó insuficiencia cardíaca grave o severa (grado 3 o superior). Los eventos de insuficiencia cardíaca informados con más frecuencia (≥ 2 %) fueron insuficiencia cardíaca congestiva (3.1 %) y disminución de la fracción de eyección (2.9 %) e insuficiencia cardíaca (2).

Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas compatibles con insuficiencia cardíaca y controlar la insuficiencia cardíaca según esté clínicamente indicado. Interrumpir, luego reiniciar con una dosis reducida o discontinuar Iclusig por insuficiencia cardíaca nueva o que empeore [*ver Dosificación y administración (2.2)*].

5.4 Toxicidad hepática

Iclusig puede provocar toxicidad hepática, incluida insuficiencia hepática y muerte. Se produjo insuficiencia hepática fulminante que provocó la muerte en 3 pacientes, con insuficiencia hepática dentro de la semana de comenzar con Iclusig en uno de estos pacientes. Los casos mortales se produjeron en pacientes con LMC-FB o LLA Ph+.

De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en OPTIC, se produjo hepatotoxicidad en el 28 % de los pacientes; el 6 % experimentó hepatotoxicidad de grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta la aparición de un evento de toxicidad hepática fue de 1.9 meses con un intervalo de 3 días a 4.1 años. Los eventos hepatotóxicos más frecuentes fueron aumentos de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina y γ -glutamil transferasa (GGT). En 29 % de los 21 pacientes que informaron elevación de ALT o AST, el evento no se había revertido a la fecha del último seguimiento.

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

Monitorear las pruebas de la función hepática al inicio, y luego al menos mensualmente o según se indique clínicamente. Interrumpir, después reiniciar con una dosis reducida o discontinuar Iclusig en función de la recurrencia/severidad [*ver Dosificación y administración (2.2)*].

5.5 Hipertensión

Se ha producido hipertensión grave o severa, incluida crisis hipertensiva, en pacientes que recibieron Iclusig.

De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en OPTIC, se notificaron eventos de hipertensión en el 32 % de los pacientes; el 12 % experimentó hipertensión grave o severa. Basado en datos de signos vitales, la elevación de la presión arterial de Grado 1 se presentó en 8 de 18 pacientes (44 %) con presión arterial inicial normal, el Grado 2 se presentó en 28 de 81 pacientes (35 %) con presión arterial inicial menor al Grado 3. Tres pacientes (3.2 %) experimentaron crisis hipertensiva.

En PACE, se notificaron eventos de hipertensión en el 32 % de 449 pacientes; el 13 % experimentó hipertensión grave o severa. Se produjo cualquier elevación posterior al inicio de la PA sistólica o diastólica de grado 2 o superior en pacientes con presión arterial inicial normal en el 44 % de 449 pacientes. Se produjo elevación de la PA de grado 1 en el 26 %, grado 2 en el 45 % y grado 3 en el 26 %. Dos pacientes (<1 %) experimentaron hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva).

Los pacientes pueden necesitar una intervención clínica urgente por hipertensión asociada con confusión, dolor de cabeza, dolor en el pecho o dificultad para respirar [*ver Reacciones adversas (6.1)*]. Monitorear la presión arterial al inicio y según esté clínicamente indicado, y tratar la hipertensión según esté clínicamente indicado. Interrumpir, reducir la dosis o detener la administración de Iclusig si no es posible controlar la hipertensión médicamente [*ver Dosificación y Administración (2.2)*]. En el caso de empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente al tratamiento, interrumpir Iclusig y considerar una evaluación para detectar estenosis de la arteria renal.

5.6 Pancreatitis

Se ha producido pancreatitis grave o severa en pacientes que recibieron Iclusig.

De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en OPTIC, se produjo pancreatitis en el 23 % de los pacientes; el 15 % experimentó pancreatitis grave o severa (grado 3 o 4). La pancreatitis provocó la discontinuación en el 1.1 % de los pacientes e interrupción y/o reducción de la dosis en el 20 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de pancreatitis fue de 23 días (intervalo: 3 días a 5.6 meses). En 2 pacientes con pancreatitis clínica que provocaron la modificación de la dosis o la discontinuación del tratamiento, la pancreatitis se resolvió en el plazo de 2 semanas. Se produjeron anomalías de laboratorio de elevación de la amilasa en el 11 % de los pacientes, mientras que en el 34 % de los pacientes se produjo elevación de la lipasa.

En PACE, se produjo pancreatitis en el 26 % de 449 pacientes; el 17 % experimentó pancreatitis grave o severa (grado 3 o 4). La pancreatitis provocó la discontinuación en el 0.4 % de los pacientes e interrupción y/o reducción de la dosis en el 17 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de pancreatitis fue de 29 días (intervalo: 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 el plazo de 2 semanas. Se produjeron anomalías de laboratorio de elevaciones de amilasas en el 18 % de los pacientes, mientras que se produjeron elevaciones de la lipasa en el 39 % de los pacientes.

Controlar la lipasa sérica cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y luego mensualmente o según se indique clínicamente. En los pacientes con antecedentes de pancreatitis o abuso de alcohol, considerar un monitoreo adicional de la lipasa sérica. Interrumpir, después reiniciar con la misma dosis o dosis reducida o discontinuar Iclusig según la severidad [*ver Dosificación y administración (2.2)*]. Evaluar pancreatitis cuando la elevación de la lipasa se acompaña de síntomas abdominales.

5.7 Aumento de la toxicidad en casos de diagnóstico reciente de LMC en fase crónica

En un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, en el tratamiento de primera línea de pacientes con un diagnóstico reciente de LMC-FC, el agente único Iclusig 45 mg una vez al día aumentó el riesgo de reacciones adversas graves el doble, en comparación con el agente único imatinib 400 mg una vez al día. La mediana de exposición al tratamiento fue menos de 6 meses. El ensayo se canceló por cuestiones de seguridad.

Se produjeron oclusiones y trombosis arteriales y venosas al menos con el doble de frecuencia 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 mielosupresión, pancreatitis, toxicidad hepática, insuficiencia cardíaca, hipertensión y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Iclusig no está indicado ni se recomienda para el tratamiento de pacientes con un diagnóstico reciente de LMC-FC.

5.8 Neuropatía

De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en OPTIC, se produjo neuropatía en el 9 % de los pacientes. Se produjo 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 %). Se desarrolló neuropatía craneal en 2 pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de la neuropatía periférica y neuropatía craneal fue de 7.7 meses (intervalo: de 1.5 meses a 1.4 años) y 2.1 años (intervalo: del día 1 a 4.2 años), respectivamente.

En PACE, se produjo neuropatía en el 22 % de los pacientes; el 2.4 % experimentó neuropatía de grado 3 o 4. Se produjo neuropatía periférica en el 20 % de 449 pacientes; el 1.8 % experimentó neuropatía periférica de grado 3 o 4. Las neuropatías periféricas más frecuentes fueron parestesia (5 %), neuropatía periférica (4.5 %) e hipoestesia (3.6 %). Se desarrolló 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 (intervalo: de 1 día a 4.6 años) y 1.2 años (intervalo: de 18 días a 4 años), respectivamente.

Monitorear a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, molestias, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Interrumpir, después reiniciar con la misma dosis o dosis reducida o discontinuar Iclusig en función de la recurrencia/severidad [*ver Dosificación y administración (2.2)*].

5.9 Toxicidad ocular

Se produjeron toxicidades oculares graves que provocaron ceguera o visión borrosa en pacientes tratados con Iclusig.

De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en OPTIC, se produjeron toxicidades oculares en el 11 % de los pacientes; el 1.1 % experimentó una toxicidad ocular grave o severa. Las

toxicidades oculares más frecuentes fueron visión borrosa y dolor ocular. Se produjeron toxicidades retinianas, incluida la degeneración macular relacionada a la edad y oclusión de las venas retinianas, en el 2.1 % de los pacientes.

En PACE, se produjeron toxicidades oculares en el 30 % de 449 pacientes; el 3.6 % experimentó una toxicidad ocular grave o severa. Las toxicidades oculares más frecuentes fueron sequedad ocular, 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 cuerpos flotantes vítreos (0.7 % cada uno).

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

5.10 Hemorragia

Se han producido eventos mortales y graves de hemorragia en pacientes que recibieron Iclusig.

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

En PACE, se produjo hemorragia en el 28 % de 449 pacientes; el 6 % experimentó una hemorragia grave y el 1.3 % sufrió una hemorragia mortal. La incidencia de eventos de sangrado grave fue mayor en los pacientes con LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+. La hemorragia gastrointestinal y el hematoma subdural fueron las hemorragias graves notificadas con más frecuencia, cada una de ellas producida en el 0.9 % de los pacientes. La mayoría de las hemorragias se produjeron en pacientes con trombocitopenia de grado 4 [ver *Advertencias y precauciones (5.13)*].

Monitorear la hemorragia y tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpir, después reiniciar con la misma dosis o dosis reducida o discontinuar Iclusig en función de la recurrencia/severidad [ver *Dosificación y administración (2.2)*].

5.11 Retención de líquidos

Se han producido eventos mortales y graves de retención de líquidos en pacientes que recibieron Iclusig.

De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en OPTIC, se produjo una 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 PACE, se produjeron eventos de retención de líquidos en el 33 % de 449 pacientes; el 4.5 % experimentó una retención grave de líquidos. Un caso de edema cerebral fue mortal. La retención grave 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 %).

Monitorear la retención de líquidos, y tratar a los pacientes según se indique clínicamente. Interrumpir, después reiniciar con la misma dosis o dosis reducida o discontinuar Iclusig en función de la recurrencia/severidad [ver *Dosificación y administración (2.2)*].

5.12 Arritmias cardíacas

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

En PACE, se produjeron arritmias cardíacas en el 20 % de 449 pacientes; 7 % experimentaron arritmias cardíacas grado 3 o 4. Arritmias ventriculares ocurrieron en el 3.4 % de los 89 pacientes

que notificaron arritmia, con un evento de grado 3 o 4. Se produjeron bradiarritmias sintomáticas que provocaron la implantación de marcapasos en el 1 % de los pacientes. La fibrilación auricular fue la arritmia cardíaca más frecuente (8 %), siendo el 3.3 % de grado 3 o 4. Otros eventos de arritmia de grado 3 o 4 incluyeron síncope (2 %); taquicardia y bradicardia (0.4 % cada uno); y prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, bradicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, taquicardia auricular, bloqueo auriculoventricular completo, paro cardiorrespiratorio, pérdida del conocimiento y disfunción del nódulo sinusal (0.2 % cada uno). En 31 pacientes, la arritmia provocó la hospitalización.

Monitorear signos y síntomas de frecuencia cardíaca lenta (desmayos, mareos) o frecuencia cardíaca rápida (dolor en el pecho, palpitaciones o mareos), y tratar a los pacientes como se indique clínicamente. Interrumpir y luego reiniciar el tratamiento con la misma dosis o dosis reducida, o discontinuar Iclusig según la recurrencia/severidad.

5.13 Mielosupresión

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

En PACE, la neutropenia se produjo en el 56 % (se produjeron de grado 3 o 4 en el 34 %), se produjo trombocitopenia en el 63 % (se produjeron de grado 3 o 4 en el 40 %) y se produjo anemia en el 52 % de los pacientes (se produjeron de grado 3 o 4 en el 20 %). La incidencia de mielosupresión fue mayor en los pacientes con LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+ que en los pacientes con LMC-FC. Se observó mielosupresión severa (grado 3 o 4) al inicio del tratamiento, con una mediana del tiempo de aparición de 29 días (intervalo 1 día a 4.1 años).

Obtener hemogramas completos cada 2 semanas durante los primeros 3 meses y luego mensualmente o según se indique clínicamente. Si el ANC es inferior a $1 \times 10^9/l$ o plaquetas inferiores a $50 \times 10^9/l$, interrumpir Iclusig hasta que el ANC sea al menos $1.5 \times 10^9/l$ y plaquetas al menos $75 \times 10^9/l$, después reiniciar con la misma dosis o dosis reducida [ver *Dosificación y Administración* (2.2)].

5.14 Síndrome de lisis tumoral

De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en la OPTIC, se desarrolló síndrome de lisis tumoral (SLT) grave en el 1.1 % de los pacientes. Se produjo hiperuricemia en el 2.1 % de los pacientes.

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

Asegurar una hidratación adecuada y tratar los niveles elevados de ácido úrico antes de iniciar la terapia con Iclusig.

5.15 Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se han informado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR; también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible [SEPR]) en pacientes tratados con Iclusig. Los pacientes pueden presentar hipertensión, convulsiones, dolor de cabeza, disminución de la alerta, alteración del funcionamiento mental, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas. Es necesario obtener imágenes por resonancia magnética (RM) para confirmar el

diagnóstico. Interrumpir Iclusig hasta su resolución. Se desconoce la seguridad de la reanudación de Iclusig en los pacientes tras la resolución de la SLPR.

5.16 Complicación de cicatrización de heridas y perforación gastrointestinal

Se produjo complicación de la cicatrización de heridas en los pacientes que recibieron Iclusig [ver *Reacciones adversas (6.2)*]. Suspender Iclusig durante al menos 1 semana antes de la cirugía programada. No administrar durante al menos 2 semanas después de la cirugía importante y hasta la cicatrización adecuada de las heridas. No se ha establecido la seguridad de reanudación de Iclusig después de la resolución de la complicación en la cicatrización de la herida.

Se produjo perforación o fístula gastrointestinal en pacientes que recibieron Iclusig [ver *Reacciones adversas (6.2)*]. Discontinuar permanentemente en pacientes con perforación gastrointestinal.

5.17 Toxicidad embrionofetal

De acuerdo con su mecanismo de acción y los hallazgos de los estudios en animales, Iclusig puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración oral de ponatinib a ratas preñadas durante la organogénesis provocó efectos adversos en el desarrollo en exposiciones inferiores a las exposiciones humanas en la dosis recomendada en seres humanos. Informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Iclusig y durante 3 semanas después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas serias clínicamente significativas que siguen aparecen descritas en otro lugar en la etiqueta:

- Eventos de oclusión arterial [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Eventos tromboembólicos venosos [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Insuficiencia cardíaca [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Toxicidad hepática [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Hipertensión [ver *Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Pancreatitis [ver *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Neuropatía [ver *Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Toxicidad ocular [ver *Advertencias y precauciones (5.9)*]
- Hemorragia [ver *Advertencias y precauciones (5.10)*]
- Retención de líquidos [ver *Advertencias y precauciones (5.11)*]
- Arritmias cardíacas [ver *Advertencias y precauciones (5.12)*]
- Mielosupresión [ver *Advertencias y precauciones (5.13)*]
- Síndrome de lisis tumoral [ver *Advertencias y precauciones (5.14)*]
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible [ver *Advertencias y precauciones (5.15)*]
- Complicación de la cicatrización de heridas y perforación gastrointestinal [ver *Advertencias y precauciones (5.16)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones altamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en 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 los aspectos destacados de la información de prescripción proceden de una población de seguridad agrupada de 543 pacientes con LMC o LLA Ph+ que recibieron Iclusig a 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 y afecciones relacionadas, artralgia, dolor abdominal, dolor de cabeza, estreñimiento, piel seca, hipertensión, fatiga, retención de líquidos y edema, pirexia, náuseas, pancreatitis/elevación 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 de leucocitos.

LMC-FC tratada previamente

La seguridad de Iclusig se evaluó en OPTIC [ver 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 controlada y con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, no controlada o activa, incluidos antecedentes 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 de la dosificación inicial recomendada (45 mg). Los pacientes que recibieron una dosis inicial de Iclusig 45 mg por vía oral una vez al día tuvieron una reducción obligatoria de la dosis a 15 mg una vez al día tras lograr ≤ 1 % de BCR-ABL1^S. De estos pacientes, el 76 % estuvieron expuestos durante 1 año o más y el 38 % estuvieron expuestos 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 (intervalo de 3.1 meses a 1.8 años).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 34 % de los pacientes que recibieron Iclusig a una dosis inicial de 45 mg. Reacciones adversas graves en >2 % de los pacientes incluidos EOA (9 %; de los cuales 2.1 % fueron muerte súbita), arritmias cardíacas (6 %), trombocitopenia (5 %), pirexia (4.3 %), anemia (3.2 %), fibrilación auricular (2.1 %), dolor abdominal (3.2 %), pancreatitis/elevación de la lipasa (2.1 %), neutropenia (2.1 %) e hipertensión (2.1 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en 2 pacientes (2.1 %), ambas de las cuales fueron muerte súbita.

La discontinuación permanente de Iclusig debido a una reacción adversa se produjo en el 19 % de los pacientes que recibieron Iclusig a una dosis inicial de 45 mg. Reacciones adversas que provocaron la discontinuación en >2 % de los pacientes incluidos EOA, trombocitopenia, hipertensión arterial y muerte súbita.

Se modificaron las dosis (interrupción o reducciones de la dosis) de Iclusig debido a una reacción adversa en el 71 % de los pacientes que recibieron Iclusig a 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/elevación de la lipasa, neutropenia, disfunción hepática, erupción y afecciones relacionadas, y anemia.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) fueron erupción y afecciones relacionadas, hipertensión, artralgia, hiperlipidemia, disfunción hepática, pancreatitis/elevación de lipasa y dolor abdominal. Las anormalidades 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 4 se resumen las reacciones adversas en OPTIC para los pacientes que recibieron Iclusig a una dosis inicial de 45 mg.

Tabla 4: Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con LMC-FC que recibieron Iclusig a una dosis inicial de 45 mg seguida de una reducción a 15 mg después de lograr ≤ 1 % de BCR-ABL1^{IS} en 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 y afecciones relacionadas	51	3.2
Piel seca	12	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	32	12
Eventos arteriales oclusivos	14	6
Hemorragia	12	2.1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia ^(a)	30	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hiperlipidemia ^(b)	28	2.1
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal ^(c)	25	3.2
Pancreatitis/elevación de la lipasa	23	15
Estreñimiento	11	0
Trastornos hepatobiliares		
Toxicidad hepática	28	6
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	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

Clasificados mediante los CTCAE, v5.0

- ^(a) La artralgia incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, degeneración de disco intervertebral, artrosis, dolor, dolor en el cuello, dolor en las extremidades, dolor de la piel, ciática, dolor vertebral, tendinitis, tenosinovitis.
- ^(b) La hiperlipidemia incluye aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento de 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, Helicobacter gastritis.

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

En la tabla 5 se resumen las anomalías de laboratorio en OPTIC para los pacientes que recibieron Iclusig a una dosis inicial de 45 mg.

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio seleccionadas (>20 %) que empeoraron desde el inicio en pacientes con LMC-FC que recibieron Iclusig al inicio de la dosis inicial de 45 mg		
Anormalidades de laboratorio	Iclusig 45 mg \rightarrow 15 mg (N = 94)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Pruebas de laboratorio hematológicas		
Disminución del recuento de plaquetas	65	31
Disminución de leucocitos	56	13
Disminución del recuento de neutrófilos	55	22
Disminución de linfocitos	42	7
Hemoglobina disminuida	35	14
Pruebas de la función hepática		
Aumento de ALT	49	1.1
Aumento de AST	40	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	23	1.1
Química		
Aumento de la glucosa	48	1.1
Aumento de los triglicéridos	44	3.2
Disminución del fósforo	27	3.2
Disminución del bicarbonato	27	0
Enzimas pancreáticas		
Aumento de la lipasa	34	12

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa

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

LMC o LLA Ph+ con tratamiento previo

La seguridad de Iclusig se evaluó en PACE [ver *Estudios clínicos (14)*]. Los pacientes elegibles tenían LMC o LLA Ph+ cuya enfermedad se consideró resistente o intolerante al inhibidor de la cinasa anterior, incluidos aquellos con la mutación T315I de BCR-ABL. Se excluyó a los pacientes con hipertrigliceridemia no controlada y 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. Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 45 mg de Iclusig 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

tratar reacciones adversas. Después de aproximadamente 2 años de seguimiento, se recomendó a los pacientes que seguían tomando una dosis de 45 mg por vía oral una vez al día que se sometían a una reducción de la dosis en respuesta a la aparición continuada de EOA y ETV en el ensayo clínico. [ver *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 pacientes con LMC-FC, 19 meses en pacientes con LMC-FA, 2.9 meses en pacientes con LMC-FB y 2.7 meses en pacientes con LLA Ph+.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 69 % de los pacientes que recibieron Iclusig. Las reacciones adversas graves en >2 % de los pacientes incluyeron EOA (20 %), neumonía (10 %), arritmias cardíacas (8 %), pancreatitis/elevación de lipasa (7 %), dolor abdominal (6 %), insuficiencia cardíaca (6 %), hemorragia (6 %), septicemia (5 %), ETV (5 %), retención de líquidos y edema (4.5 %), pirexia (4.5 %), neoplasia maligna secundaria (5 %), anemia (3.3 %), hipertensión (3.1 %) trombocitopenia (3.1 %), neutropenia 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 produjo discontinuación permanente de Iclusig debido a una reacción adversa en el 21 % de LMC-FC, el 12 % de LMC-FA, el 15 % de LMC-FB y el 9 % de pacientes con LLA Ph+. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación del tratamiento fueron trombocitopenia (4.5 %) y EOA (4 %).

Se produjo interrupción de la dosis de Iclusig durante más de 3 días debido a una reacción adversa en el 71 % de los pacientes y se produjo una reducción de la dosis de Iclusig debido a una reacción adversa en el 68 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron una interrupción de la dosificación o una reducción de la dosis en >5 % de los pacientes fueron trombocitopenia (31 %), pancreatitis/elevación de lipasa (17 %), dolor abdominal (14 %), erupción y afecciones relacionadas (14 %), neutropenia (14 %), disfunción hepática (12 %), EOA (10 %), artralgia (8 %), anemia (7 %), aumento de ALT (6 %) y aumento de AST (5 %).

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

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas en PACE.

Tabla 6: Reacciones adversas (>10 %) en pacientes con LMC o LLA Ph+ que recibieron Iclusig en 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 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

Tabla 6: Reacciones adversas (>10 %) en pacientes con LMC o LLA Ph+ que recibieron Iclusig en 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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Artralgia	61	9	58	6	52	4.8	41	0
Mialgia	24	1.1	21	0	18	0	6	0
Espasmos musculares	14	0	7	0	4.8	0	13	0
Dolor 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/elevación de la lipasa	32	19	21	15	19	16	9	6
Náuseas	29	0.7	32	0	34	1.6	22	0
Diarrea	20	0.7	29	2.4	24	3.2	13	3.1
Vómitos	19	1.5	27	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								
Dolor de cabeza	43	3.3	31	1.2	31	3.2	25	0
Neuropatía	26	3.3	18	2.4	13	0	13	0
Mareos	17	0.4	11	0	4.8	0	3.1	0
Trastornos vasculares								
Hipertensión ^(b)	42	30	53	28	48	6	31	25
Eventos arteriales oclusivos	31	17	22	12	13	10	13	6
Hemorragia	23	3	38	12	37	8	31	13
Trastornos hepatobiliares								
Toxicidad hepática	32	10	39	14	34	19	16	13
Trastornos cardíacos								
Arritmias cardíacas	19	7	17	4.7	24	8	25	6

Tabla 6: Reacciones adversas (>10 %) en pacientes con LMC o LLA Ph+ que recibieron Iclusig en 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 (%)
Insuficiencia cardíaca	9	5	8	4.7	16	10	6	3.1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Tos ^(c)	19	0	24	0	21	0	6	0
Disnea ^(d)	19	3	20	3.5	23	6	16	0
Infecciones								
Infección del tracto respiratorio superior ^(e)	14	1.1	13	0	13	1.6	3.1	0
Infección del tracto urinario ^(f)	12	2.2	14	3.5	1.6	1.6	9	0
Nasofaringitis	12	0	18	0	3.2	0	3.1	0
Neumonía	8	4.8	18	11	18	13	22	16
Celulitis	4.4	1.9	8	3.5	13	4.8	0	0
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								
Disminución del 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								
Neutropenia febril	1.1	1.1	4.7	4.7	13	13	25	25

Clasificados mediante CTCAE, v4.03

- (a) Mucositis oral incluye úlcera aftosa, dolor gingival, ampollas labiales, dolor labial, hinchazón de labios, úlceras en la boca, dolor orofaríngeo, ampollas de la mucosa bucal, erupción de la mucosa bucal, dolor bucal, ulceración faríngea, estomatitis y úlceras en la lengua
- (b) Derivado de la medición de la presión arterial (PA)
- (c) La tos incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías aéreas superiores
- (d) La disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo
- (e) La infección de las vías respiratorias superiores incluye infección de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores
- (f) La infección del tracto urinario incluye infección del tracto urinario por escherichia, infección del tracto urinario e infección bacteriana del tracto urinario
- (g) La septicemia incluye septicemia abdominal, bacteriemia, septicemia relacionada con el dispositivo, bacteriemia por escherichia, fungemia, bacteriemia por klebsiella, septicemia por klebsiella, sepsis neutropénica, septicemia, shock séptico, bacteriemia estafilocócica, sepsis estafilocócica, bacteriemia estreptocócica y urosepsis.

Reacciones adversas clínicamente relevantes que se produjeron en ≤ 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 de células basales, carcinoma de células escamosas de la piel, melanoma, leucemia mielomonocítica crónica, cáncer de colon, mesotelioma epitelioide, cáncer de pulmón de células grandes recurrente, neoplasia de pulmón, ascitis maligna, síndrome mielodisplásico, carcinoma neuroendocrino metastásico, linfoma no Hodgkin, cáncer de páncreas, neoplasia de tiroides, cáncer de vulva; los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión de la vena retiniana, trombosis de la vena retiniana, tromboflebitis superficial, embolia venosa, enfermedad hepática venooclusiva, trombosis de la vena porta; la intolerancia a la glucosa incluye aumento de la glucosa en sangre, diabetes mellitus, tolerancia a la glucosa alterada, aumento de la hemoglobina glicosilada, hiperglucemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2.

En las tablas 7 y 8 se resumen las anormalidades de laboratorio hematológicas de grado 3 o 4 o las anormalidades no hematológicas de todos los grados en PACE.

Tabla 7: Anormalidades de laboratorio hematológicas de grado 3 o 4* en pacientes que recibieron Iclusig en PACE				
Anormalidades 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 de leucocitos	12	37	48	63
Disminución de linfocitos	10	25	32	19
Hemoglobina disminuida	8	31	52	34

* Clasificados mediante CTCAE, v4.03

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio no hematológicas seleccionadas (≥ 20 %) en pacientes que recibieron Iclusig en PACE		
Anormalidades de laboratorio	Población de seguridad agrupada (N = 449)	
	Todos los grados* (%)	Grado 3 o 4 (%)
Química		
Aumento de la glucosa	54	7
Disminución del fósforo	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
Pruebas de la función hepática		
Aumento de ALT	41	6

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio no hematológicas seleccionadas (≥ 20 %) en pacientes que recibieron Iclusig en PACE

Anormalidades de laboratorio	Población de seguridad agrupada (N = 449)	
	Todos los grados* (%)	Grado 3 o 4 (%)
Aumento de la fosfatasa alcalina	40	2
Aumento de 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

* Clasificados mediante 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. Dado que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: microangiopatía trombótica

Trastornos endócrinos: 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 severa (p. ej., eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson), complicación de cicatrización de las heridas

Trastornos vasculares: aneurismas, disecciones y rotura arteriales (incluyendo aórticos)

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de otros fármacos sobre Iclusig

Inhibidores potentes de CYP3A

La coadministración de Iclusig con un inhibidor potente del CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de ponatinib [ver *Farmacología clínica* (12.3)] que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a Iclusig. Evitar la coadministración de Iclusig con inhibidores potentes del CYP3A. Si no se puede evitar la coadministración de Iclusig con inhibidores potentes del CYP3A, reducir la dosificación de Iclusig. [ver *Dosificación y administración* (2.3)].

Inductores potentes de CYP3A

La coadministración de Iclusig con un inductor potente del CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de ponatinib [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. Evitar la coadministración de Iclusig con

inductores potentes del CYP3A a menos que el beneficio supere el riesgo de disminución de la exposición a ponatinib. Monitorear a los pacientes para determinar si se reduce la eficacia. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante sin potencial o con mínimo potencial de inducción de CYP3A.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

Basado en hallazgos en animales y su mecanismo de acción [ver *Farmacología clínica (12.1)*], Iclusig puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de Iclusig en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración oral de ponatinib a ratas preñadas durante la organogénesis provocó efectos adversos en el desarrollo en dosis inferiores a las exposiciones humanas en la dosis recomendada en seres humanos (ver *Datos*). Debe informarse a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros desenlaces adversos. El riesgo de fondo en la población general de EE. UU. de defectos congénitos importantes es del 2 al 4 % y el de abortos espontáneos es del 15 al 20 % de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

Se estudió el ponatinib para ver los efectos en el desarrollo embriofetal 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). En la dosis tóxica a nivel materno de 3 mg/kg/día (equivalente al AUC en pacientes que recibían la dosis recomendada de 45 mg/día), el ponatinib provocó toxicidad embriofetal según lo demostrado por un aumento en las reabsorciones, una disminución en el peso corporal, alteraciones externas, alteraciones esqueléticas y del tejido blando, y una reducción de la osificación. También se observaron toxicidades embriofetales con la dosis de 1 mg/kg/día (aproximadamente el 24 % del AUC en pacientes que recibían la dosis recomendada), que incluyeron varias alteraciones esqueléticas y del tejido blando fetal, como una reducción de la osificación.

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No hay datos sobre la presencia de ponatinib en la leche humana, los efectos en el bebé lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en bebés lactantes que tiene el ponatinib, se debe aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con Iclusig y durante 6 días después de la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Iclusig puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Pruebas de embarazo

Verificar si las mujeres con capacidad reproductiva están embarazadas antes de iniciar el tratamiento de Iclusig.

Anticoncepción

Mujeres

Aconsejar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Iclusig y durante 3 semanas después de la última dosis.

Infertilidad

De acuerdo con los datos en animales, el ponatinib puede perjudicar la fertilidad en mujeres con capacidad reproductiva. Se desconoce si estos efectos en la fertilidad son reversibles [ver *Toxicología no clínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

Se realizó un estudio de toxicidad juvenil en ratas de 15 días con administración oral diaria por sonda de ponatinib en dosis de 0.75 mg/kg/día, 1.5 mg/kg/día o 3 mg/kg/día durante 21 días. En este estudio, no se observaron efectos adversos de ponatinib en los parámetros de desarrollo de las ratas jóvenes (abertura vaginal, separación del prepucio o medidas de los huesos). 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 del inicio del tratamiento. La dosis de 3 mg/kg/día es aproximadamente 0.32 veces la dosis clínica basada en mg/m² para un niño.

8.5 Uso geriátrico

De los 94 pacientes con LMC-FC que recibieron Iclusig a una dosis inicial de 45 mg en OPTIC, el 17 % tenían 65 años o más y el 2.1 % tenía 75 años o más. Los pacientes de 65 años de edad o más tenían una tasa de BCR-ABL1IS inferior al ≤1 % a los 12 meses (27 %) en comparación con los pacientes menores de 65 años (47 %). Los EOA se produjeron en el 38 % (6/16) de los pacientes de 65 años y mayores y en el 9 % (7/78) de los pacientes menores de 65 años [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

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

Los pacientes de 65 años o más son más propensos a experimentar reacciones adversas, incluida oclusión vascular, disminución del recuento de plaquetas, edema periférico, aumento de la lipasa, disnea, astenia, espasmos musculares y disminución del apetito. En general, la dosis para un paciente de edad avanzada debe seleccionarse con precaución, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica.

8.6 Deterioro hepático

Los pacientes con deterioro hepático tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas en comparación con los pacientes con función hepática normal. Reducir la dosis inicial de

Iclusig en pacientes con deterioro hepático preexistente (Child-Pugh A, B o C) [ver *Dosificación y administración* (2.4), *Farmacología clínica* (12.3)]. No se ha estudiado la seguridad de varias dosis de ponatinib o de dosis superiores a 30 mg en pacientes con deterioro hepático.

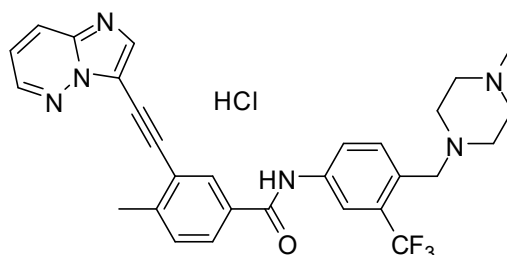
10 SOBREDOSIS

Se informaron sobredosis con Iclusig en los ensayos clínicos. Se estimó que un paciente se había administrado 540 mg a través de sonda nasogástrica. Dos horas después de la sobredosis, el paciente tuvo un intervalo de QT no corregido de 520 ms. Los ECG posteriores mostraron ritmo sinusal normal con intervalos de QT no corregidos de 480 ms y 400 ms. El paciente murió 9 días después de la sobredosis por neumonía y septicemia. Otro paciente se autoadministró 165 mg en el día 2 del ciclo 1. El paciente experimentó fatiga y dolor no cardíaco en el pecho el día 3. Varias dosis de 90 mg por día durante 12 días en un paciente provocaron neumonía, respuesta inflamatoria sistémica, fibrilación auricular y derrame pericárdico moderado.

En caso de una sobredosis, detener Iclusig, observar al paciente y proporcionar un tratamiento de apoyo adecuado.

11 DESCRIPCIÓN

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



El clorhidrato de ponatinib es un polvo blanco hueso a amarillento con pKa de 2.77 y 7.8. La solubilidad del ponatinib en soluciones amortiguadoras con pH de 1.7, 2.7 y 7.5 es de 7790 mcg/ml, 3.44 mcg/ml y 0.16 mcg/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 hidrocloreuro 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 un recubrimiento para comprimido. El recubrimiento del comprimido contiene talco, polietilenglicol, alcohol polivinílico y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El ponatinib es un inhibidor de cinasas. El ponatinib inhibió la actividad de la tirosina cinasa in vitro de ABL y ABL con mutación T315I, con concentraciones de IC_{50} de 0.4 nM y 2.0 nM, respectivamente. El ponatinib inhibió la actividad in vitro de otras cinasas con IC_{50} entre 0.1 nM y 20 nM, incluidos miembros de los receptores VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH y las familias de cinasas SRC; y KIT, RET, TIE2 y FLT3. El ponatinib inhibió la viabilidad in vitro de células que expresaban la proteína BCR-ABL natural o mutante, incluida T315I. En ratones, el tratamiento con ponatinib redujo

el tamaño de tumores que expresaban la proteína BCR-ABL natural o con la mutación T315I al compararlos con los controles.

12.2 Farmacodinámica

En PACE, la relación entre intensidad de la dosis y seguridad indicó que hay aumentos significativos en las reacciones adversas de grado ≥ 3 (hipertensión, trombocitopenia, pancreatitis, neutropenia, erupción, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de la lipasa, mielosupresión) en el intervalo 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 OPTIC, se observó una relación exposición-respuesta entre la exposición a ponatinib y la tasa de respuesta molecular a los 12 meses. Se observó una relación entre mayores exposiciones a ponatinib y una mayor incidencia de reacciones adversas, incluida la trombocitopenia (grado ≥ 3) y EOA.

In vitro, no hubo ninguna inhibición significativa de la agregación plaquetaria con ponatinib en las concentraciones observadas clínicamente y hasta 0.7 mcg/ml (1.23 μ M).

Electrofisiología cardíaca

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

12.3 Farmacocinética

Ponatinib administrado a pacientes con cáncer mostró aumentos aproximadamente proporcionales a la dosis en la $C_{m\acute{a}x}$ en equilibrio estacionario y AUC en el intervalo de dosis de 2 mg a 60 mg (de 0.04 a 1.33 veces la dosis inicial recomendada aprobada). La media (coeficiente de variación porcentual [CV%]) de $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{(0-24)}$ de Iclusig 45 mg por vía oral una vez al día en el presunto equilibrio estacionario en pacientes con neoplasias malignas hematológicas avanzadas fue de 73 ng/ml (74 %) y 1253 ng·h/ml (73 %), respectivamente. La exposición aumentó aproximadamente en un 90 % (mediana) [intervalo: del 20 % al 440 %] entre la primera dosis y el presunto equilibrio estacionario.

Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de ponatinib. Las concentraciones máximas de ponatinib se observan dentro de las 6 horas posteriores a la administración oral.

Efecto de la comida: Tras la ingestión de una concentración alta de grasa (aproximadamente de 900 a 1000 calorías con aproximadamente 150, 250 y 500 a 600 calorías derivadas de las proteínas, hidratos de carbono y grasas, respectivamente) o comidas bajas en grasas (aproximadamente 547 calorías con aproximadamente 56, 428 y 63 calorías derivadas de proteínas, hidratos de carbono y grasas, respectivamente) por 22 voluntarios sanos, las exposiciones plasmáticas a ponatinib (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) no fueron diferentes en comparación con las condiciones en ayunas.

Distribución

El ponatinib se une más del 99 % a proteínas plasmáticas in vitro. No hubo desplazamiento de la unión de proteínas plasmáticas del ponatinib (145 nM) *in vitro* por otros medicamentos con alta unión a proteínas (ibuprofeno, nifedipino, propranolol, ácido salicílico y warfarina).

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

Eliminación

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

Metabolismo

Al menos el 64 % de una dosis pasa por un metabolismo de fase I y fase II. Las CYP3A4 y en menor grado las CYP2C8, CYP2D6 y CYP3A5 participan en el metabolismo de fase I de ponatinib in vitro. El ponatinib también es metabolizado por esterasas o amidasas.

Excreción

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

Poblaciones especiales

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

Deterioro hepático

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

Deterioro renal

No se ha estudiado lclusig en pacientes con deterioro renal severo. Aunque la excreción renal no es una vía principal de eliminación del ponatinib, no se ha determinado el potencial de que un deterioro renal severo afecte la eliminación hepática.

Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios clínicos

Inhibidores potentes de CYP3A: La coadministración de ponatinib con múltiples dosis de ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A) aumentó el AUC_{0-INF} de ponatinib en un 78 % y C_{máx.} en un 47 %.

Inductores potentes de CYP3A: La coadministración de ponatinib con múltiples dosis de rifampicina (inductor potente del CYP3A) redujo el AUC_{0-INF} de ponatinib en un 62 % y C_{máx.} en un 42 %.

Agentes reductores del ácido gástrico: La coadministración de ponatinib con varias dosis de lansoprazol (inhibidor de la bomba de protones) redujo el AUC de ponatinib_{0-INF} en un 6 % y C_{máx.} en un 25 %.

Estudios in vitro

Enzimas del CYP: Ponatinib no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ni CYP2D6 y no induce CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A.

Sistemas de transporte: Ponatinib es un sustrato débil tanto para la glucoproteína p (P-gp) como para la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). El ponatinib no es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3) ni del transportador de cationes orgánicos OCT1.

Ponatinib inhibe la P-gp, la BCRP y la bomba de exportación de sal biliar (BSEP). Ponatinib no inhibe OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ni los transportadores de aniones orgánicos OAT1 y OAT3.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, 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, 0.8 mg/kg/día, respectivamente. Las exposiciones en animales en la dosis más alta evaluada fueron de 0.3 a 0.8 veces la exposición humana (basada en el AUC) en dosis de 15 mg y 45 mg diarios. El ponatinib indujo un aumento estadísticamente significativo de neoplasias escamosas malignas del glande del clítoris en las hembras con dosis de 0.8 mg/kg/día.

El ponatinib no fue mutagénico en un análisis de mutagénesis bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un análisis de aberración de cromosomas en linfocitos humanos ni fue clastogénico en un análisis in vivo de micronúcleo de ratón en dosis orales de hasta 2000 mg/kg.

El ponatinib puede perjudicar la fertilidad femenina. En un estudio de fertilidad realizado en ratas macho y hembra, los parámetros de fertilidad femenina se redujeron en la dosis de 1.5 mg/kg/día con una exposición equivalente a 0.43 veces y 1.23 veces el AUC diario humano en equilibrio dinámico con la dosis recomendada de 45 mg/día (AUC = 1296 h•ng/ml) y 15 mg/día (451.8 h•ng/ml), respectivamente. Se observó evidencia de pérdida pre y posimplantación de embriones en ratas hembra. Aunque no hubo efectos en los parámetros de fertilidad masculina en el estudio de fertilidad en ratas, los estudios de toxicología de dosis repetidas realizados en monos mostraron degeneración del epitelio de los testículos en los monos a exposiciones de aproximadamente 3.3 veces la exposición plasmática del fármaco (AUC) en pacientes que recibían la dosis recomendada de 45 mg/día.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

LMC en fase crónica (FC)

La eficacia de Iclusig se evaluó en OPTIC (NCT02467270), un ensayo de optimización de la dosis. Los pacientes elegibles presentaban LMC-FC cuya enfermedad se consideró resistente o resistente/intolerante a al menos 2 inhibidores de cinasas anteriores o que presentaban la mutación T315I. Se realizaron análisis de mutación del T315I en sangre periférica con el método de sanger de la región p190 o p210 BCR-ABL. La resistencia en LMC-FC durante una terapia previa de inhibidor de cinasa se definió como la imposibilidad de alcanzar una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética menor (a los 6 meses) o una respuesta citogenética importante (a los 12 meses), o desarrollo de una nueva mutación del dominio de cinasa BCR-ABL1 o nueva evolución clonal. Fue necesario que los pacientes tuvieran >1 % de BCR-ABL1^{IS} (por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) al entrar en el ensayo. Los pacientes recibieron una de las tres dosificaciones 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 30 mg tuvieron una reducción de la dosis a 15 mg una vez al día tras lograr ≤ 1 % de BCR-ABL1^{IS}. La principal medida del resultado de 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 los resultados de eficacia de 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 9 para los pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg.

Tabla 9: Características demográficas y de la enfermedad para OPTIC	
Características de los pacientes al momento del ingreso	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Edad	
Mediana, años (intervalo)	46 (19 a 81)
Sexo, n (%)	
Masculino	50 (53 %)
Raza, n (%)	
Blanca	73 (78 %)
Asiática	16 (17 %)
Otros/Desconocidos	4 (4 %)
Negra o afroamericana	1 (1 %)
Estado general del ECOG, n (%)	
ECOG 0 o 1	93 (99 %)
Antecedentes de la enfermedad	
Mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (intervalo)	5.5 (1 a 21)
Resistente al inhibidor previo de cinasas, n (%)	92 (98 %)
Presencia de una o más mutaciones en el dominio de las cinasas BCR-ABL, n (%)	41 (44 %)
Número de inhibidores de las cinasas anteriores, n (%)	
1	1 (1 %)
2	43 (46 %)
≥3	50 (53 %)
Mutación T315I en el inicio	25 (27 %)
Comorbilidades	
Hipertensión	29 (31 %)
Diabetes	5 (5 %)
Hipercolesterolemia	3 (3 %)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	3 (3 %)

En la Tabla 10 se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 10: Resultados de eficacia en pacientes con LMC-FC que recibieron Iclusig en la dosis inicial de 45 mg en OPTIC	
	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93)^(a)
Respuesta molecular a los 12 meses^(b)	
Tasa de BCR-ABL1 ^{IS} Total ≤1 % % (n/N) (IC del 95 %) ^(c)	44 % (41/93) ^(d) (34 %, 55 %)
Pacientes con mutación T315I % (n/N) (IC del 95 %)	44 % (11/25) (24 %, 65 %)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (IC del 95 %)	44 % (29/66) ^(e) (32 %, 57 %)
Citogenética Respuesta a los 12 meses	
Importante ^(a) (MCyR) ^(e) % (n/N) (IC del 95 %)	48 % (44/91) ^(g) (38 %, 59 %)
Pacientes con mutación T315I % (n/N) (IC del 95 %)	52 % (13/25) (31 %, 72 %)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (IC del 95 %)	46 % (30/65) ^(h) (34 %, 59 %)

(a) Población ITT (N = 93), definida como los pacientes que tenían transcripciones de BCR-ABL1 b2a2/b3a2.

(b) El criterio de valoración principal era tasa de BCR-ABL1^{IS} ≤1 % a los 12 meses. Definida como una proporción ≤1 % de BCR-ABL a transcripciones de ABL en la escala internacional (International Scale, IS) (es decir, ≤1 % de BCR-ABL^{IS}; los pacientes deben tener la transcripción b2a2/b3a2 [p210]), en sangre periférica medida por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcriptasa inversa (quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction, qRT PCR).

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

(d) De los 93 pacientes, dos no se sometieron a una evaluación inicial de la mutación y se excluyeron de la respuesta mediante análisis de mutación.

(e) El criterio de valoración secundario fue la MCyR a los 12 meses, que combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1 % a 35 % de células Ph+ en al menos 20 metafases).

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

(g) De los 91 pacientes, un paciente no tenía una evaluación de mutación inicial y se excluyó de la respuesta mediante análisis de mutación.

De los 45 pacientes que tuvieron una reducción de dosis después de alcanzar $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS}, 28 pacientes (62 %) mantuvieron su respuesta a la dosis reducida durante al menos 90 días. De esos 28 pacientes, 18 pacientes (64 %) mantuvieron la respuesta durante al menos un año. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (MR2).

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

La eficacia de Iclusig se evaluó en PACE (NCT01207440), un ensayo abierto, internacional, multicéntrico y de un solo grupo. Los pacientes elegibles tenían LMC y LLA Ph+ cuya enfermedad se consideró resistente o intolerante a un inhibidor de la cinasa anterior. Se asignó a los pacientes a una de las seis cohortes en función de la fase de la enfermedad (LMC-FC, LMC-FA o LMC-FB/LLA Ph+), resistencia o intolerancia (R/I) a los TKI anteriores y la presencia de la mutación T315I. Se realizó un análisis de mutación de T315I en sangre periférica mediante el método sanger en la región p190 o p210 BCR-ABL.

La resistencia en LMC-FC durante una terapia previa de inhibidor de cinasa se definió como la imposibilidad de alcanzar una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética menor (a los 6 meses) o una respuesta citogenética importante (a los 12 meses). Los pacientes con LMC-FC que experimentaron una pérdida de respuesta o la aparición de una mutación en el dominio de las cinasas en ausencia de respuesta citogenética completa, o una progresión de la LMC-FA o la LMC-FB en algún momento durante una terapia previa de inhibidor de cinasa también se consideraron resistentes.

La resistencia en LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+ se definió como la imposibilidad de alcanzar una respuesta hematológica importante (a los 3 meses en el caso de LMC-FA y al mes en el caso de LMC-FB y LLA Ph+), la pérdida de una respuesta hematológica importante (en cualquier momento) o la aparición de una mutación en el dominio de las cinasas en ausencia de una respuesta hematológica importante completa durante una terapia previa de inhibidor de cinasa. La intolerancia se definió como la discontinuación de la terapia previa de inhibidor de cinasa debido a toxicidades, a pesar de un manejo óptimo, en ausencia de una respuesta citogenética completa en los pacientes con LMC-FC o de una respuesta hematológica importante en los pacientes con LMC-FA, LMC-FB o LLA Ph+.

Los pacientes recibieron una dosis inicial de 45 mg de Iclusig una vez al día.

La principal medida del resultado de eficacia para pacientes con LMC-FC fue una respuesta citogenética importante (major cytogenetic response, MCyR), que incluyó respuestas citogenéticas completas y parciales (complete cytogenetic response, CCyR; partial cytogenetic response, PCyR]). La principal medida del resultado de eficacia para pacientes con LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+ fue una respuesta hematológica importante (major hematologic response, MaHR), definida como una respuesta hematológica completa (complete hematologic response, CHR) o ninguna evidencia de leucemia (no evidence of leukemia, NEL).

El ensayo inscribió a 449 pacientes, de los cuales 444 fueron elegibles para 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 o nilotinib previamente.

Al finalizar el estudio, la mediana de la duración del seguimiento para el ensayo (todas las cohortes) fue de 40.5 meses (intervalo: de 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 al inicio se describen en la Tabla 11.

Tabla 11: Características demográficas y de la enfermedad en PACE	
Características de los pacientes al momento del ingreso	Población de eficacia N = 444
Edad	
Mediana, años (intervalo)	59 (18 a 94)
Sexo, n (%)	
Masculino	236 (53 %)
Raza, n (%)	
Blanca	349 (79 %)
Asiática	57 (13 %)
Negra o afroamericana	25 (6 %)
Otros/Desconocidos	13 (3 %)
Estado general del ECOG, n (%)	
ECOG = 0 o 1	409 (92 %)
Antecedentes de la enfermedad	
Mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (intervalo)	6.1 (0.3 a 29)
Resistente al inhibidor previo de cinasas, n (%)	374 (88 %)
Presencia de una o más mutaciones en el dominio de las cinasas BCR-ABL*, n (%)	244 (55 %)
Número de inhibidor previo de cinasas, n (%)	
1	29 (7 %)
2	166 (37 %)
≥3	249 (56 %)
Mutación T315I en el 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 BCR-ABL detectadas al momento del ingreso; se detectaron 37 mutaciones únicas.

En la Tabla 12 y en la Tabla 13 se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 12: Eficacia de Iclusig en pacientes con LMC en fase crónica resistente o intolerante en PACE			
	Total (N = 267)	Cohorte	
		R/I Cohorte (N = 203)	T315I Cohorte (N = 64)
Respuesta citogenética			
Importante ^(a) (MCyR) (IC del 95 %)	55 % (49 %, 62 %)	51 % (44 %, 58 %)	70 % (58 %, 81 %)
Completa (CCyR) (IC del 95 %)	46 % (40 %, 52 %)	40 % (33 %, 47 %)	66 % (53 %, 77 %)
Respuesta molecular importante ^(b) (IC del 95 %)	40 % (35 %, 47 %)	35 % (28 %, 42 %)	58 % (45 %, 70 %)

^(a) El criterio de valoración principal para las cohortes de LMC-FC fue la MCyR a los 12 meses, que combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1 % a 35 % de células Ph+ en al menos 20 metafases).

^(b) El criterio de valoración secundario para las cohortes de LMC-FC fue la respuesta molecular importante (major molecular response, MMR) (proporción de pacientes que cumplieron los criterios de MMR al menos una vez después del inicio del tratamiento del estudio) medida en sangre periférica. Definida como una proporción ≤ 0.1 % de BCR-ABL a transcripciones de ABL en la escala internacional (International Scale, IS) (es decir, ≤ 0.1 % de BCR-ABL^{IS}; los pacientes deben tener la transcripción b2a2/b3a2 [p210]), en sangre periférica medida por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcriptasa inversa (quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction, qRT PCR).

En pacientes con LMC-FC que alcanzaron una MCyR o MMR, la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 3 meses (intervalo: 1.8 a 12.3 meses) y de 6 meses (intervalo: 2 a 60.2 meses), respectivamente. Con un seguimiento mínimo de 60 meses, la mediana de las duraciones de MCyR (intervalo: 1 día a 70.1 meses) y MMR (intervalo: 1 día a 67.8 meses) no se había alcanzado aún.

Tabla 13: Eficacia de Iclusig en pacientes con enfermedad avanzada resistente o intolerante (incluye las cohortes R/I y T315I) en PACE			
	LMC-FA Total (N = 83)	LMC-FB Total (N = 62)	LLA Ph+ Total (N = 32)
Respuesta hematológica			
Importante ^(a) (MaHR) (IC del 95 %)	57 % (45 %, 68 %)	31 % (20 %, 44 %)	41 % (24 %, 59 %)
Completa ^(b) (CHR) (IC del 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 MaHR a los 6 meses, que combina las respuestas hematológicas completas y ninguna evidencia de leucemia.

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

La mediana del tiempo hasta la MaHR en los pacientes con LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+ fue de 0.8 meses (intervalo: 0.4 a 6.3 meses), 1.0 mes (intervalo: 0.4 a 4 meses) y 0.7 meses (intervalo: 0.4 a 6 meses), respectivamente. La mediana de la duración de la MaHR en los pacientes con LMC-FA, LMC-FB y LLA Ph+ fue de 14 meses (intervalo: 1.3 a 74.3 meses), 6.5 meses (intervalo: 1.9 a 64.7 meses) y 3.5 meses (intervalo: 1.9 a 13.7 meses), respectivamente.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de Iclusig se presentan en las siguientes configuraciones.

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

Almacenar los comprimidos de Iclusig entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); se permiten desviaciones entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) (ver Temperatura ambiente controlada, Farmacopea de Estados Unidos [United States Pharmacopeia, USP]).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Eventos oclusivos arteriales y eventos tromboembólicos venosos

Informar a los pacientes que se han producido eventos de trombosis arterial grave (incluida estenosis arterial que, a veces, hizo necesaria una revascularización) y de ETV. Aconsejar a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si tienen algún síntoma con indicios de un coágulo de sangre, como dolor en el pecho, dificultad para respirar, debilidad en un lado del cuerpo, problemas en el habla, dolor o hinchazón en las piernas [ver *Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

Insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de insuficiencia cardíaca y frecuencias cardíacas anormalmente lentas o rápidas. Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si experimentan síntomas como dificultad para respirar, dolor en el pecho, palpitaciones, mareos o desmayos [ver *Advertencias y precauciones (5.3, 5.12)*].

Toxicidad hepática

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de presentar anomalías en la función hepática y toxicidad hepática grave. Aconsejar a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si presentan signos de insuficiencia hepática, como ictericia, anorexia, sangrado o moretones [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*].

Hipertensión

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de aparición o empeoramiento de hipertensión existente. Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si tienen aumento de la presión arterial o síntomas de hipertensión, incluida confusión, dolor de cabeza, mareos, dolor en el pecho o dificultad para respirar [ver *Advertencias y precauciones (5.5)*].

Pancreatitis

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de presentar pancreatitis que puede estar acompañada por náuseas, vómitos, dolor abdominal o molestia abdominal; y aconsejarles que informen estos síntomas de inmediato [ver *Advertencias y precauciones (5.6)*].

Neuropatía

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de presentar neuropatía periférica o craneal mientras reciben tratamiento con Iclusig. Aconsejar a los pacientes que informen los síntomas de neuropatía, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, molestias, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad [ver *Advertencias y precauciones (5.8)*].

Toxicidad ocular

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de una toxicidad ocular mientras se recibe tratamiento con Iclusig. Aconsejar a los pacientes que informen los síntomas de toxicidad ocular, como visión borrosa, sequedad ocular o dolor ocular [ver *Advertencias y precauciones (5.9)*].

Hemorragia

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de sangrado grave y aconsejarles que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si presentan signos o síntomas con indicios de hemorragia, como sangrado inusual o formación de moretones con facilidad [ver *Advertencias y precauciones (5.10)*].

Retención de líquidos

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de presentar retención de líquidos y aconsejarles que se comuniquen con su proveedor de atención médica si observan síntomas, como hinchazón en las piernas, hinchazón abdominal, aumento de peso o dificultad para respirar [ver *Advertencias y precauciones (5.11)*].

Mielosupresión

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de presentar recuentos bajos de células sanguíneas y decirles que deben informar de inmediato la aparición de fiebre, especialmente relacionada con algún indicio de infección [ver *Advertencias y precauciones (5.13)*].

Síndrome de lisis tumoral

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar SLT y decirles que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica por cualquier signo o síntoma asociado a SLT. [ver *Advertencias y precauciones (5.14)*]. Aconsejar a los pacientes que estén 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 [SEPR])

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de presentar síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible mientras reciben tratamiento con Iclusig. Aconsejar a los pacientes que informen síntomas como convulsión, dolor de cabeza, disminución del estado de alerta, alteración del funcionamiento mental, pérdida de la visión, y otras alteraciones visuales y neurológicas [ver *Advertencias y precauciones (5.15)*].

Complicación en la cicatrización de heridas y perforación gastrointestinal

Informar a los pacientes que se han notificado complicaciones de la cicatrización y fístula o perforación gastrointestinal. Aconsejar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica si planean someterse a un procedimiento quirúrgico [ver *Advertencias y precauciones (5.16)*].

Toxicidad embriofetal

Aconsejar a las mujeres embarazadas y con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica de un embarazo conocido o sospechado. Aconsejar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Iclusig y durante 3 semanas después de la última dosis [ver *Advertencias y precauciones (5.17)*, *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

Lactancia

Aconsejar a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con Iclusig y durante 6 días después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Infertilidad

Aconsejar a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el potencial que tiene Iclusig de disminuir la fertilidad [ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)* y *Toxicología no clínica (13.1)*].

Instrucciones para tomar Iclusig

Aconsejar a los pacientes que tomen Iclusig exactamente como se lo recetaron y que no cambien la dosis ni dejen de tomar Iclusig, a menos que su proveedor de atención médica les indique hacerlo. Iclusig puede tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos de Iclusig deben tragarse 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.

Aconsejar a los pacientes que no beban zumo de pomelo ni coman pomelo ya que podría aumentar la cantidad de Iclusig en la sangre y, por tanto, aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Lactosa

Informar a los pacientes que Iclusig contiene monohidrato de lactosa.

Distribuido por:

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Lexington, MA 02421

ICLUSIG® es una marca comercial registrada de ARIAD Pharmaceuticals Inc.
TAKEDA® y el logotipo de TAKEDA® son marcas comerciales registradas de Takeda Pharmaceuticals Company Limited.

©2022 ARIAD Pharmaceuticals, Inc. Todos los derechos reservados.

ICL348 R9

**GUÍA DEL MEDICAMENTO
ICLUSIG®
(ponatinib)
comprimidos**

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de Iclusig?

Iclusig puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

Coágulos de sangre o bloqueo de los vasos sanguíneos (arterias y venas). Los coágulos de sangre o el bloqueo de los vasos sanguíneos pueden provocar ataque cardíaco, accidente cerebrovascular o la muerte. Un coágulo de sangre o un bloqueo de los vasos sanguíneos pueden impedir la adecuada circulación de la sangre hacia el corazón, el cerebro, los intestinos, las piernas, los ojos y otras partes del cuerpo. Es posible que necesite una cirugía de emergencia o un tratamiento en un hospital. Busque atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

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

Se pueden producir coágulos de sangre o bloqueo de los vasos sanguíneos en personas con o sin factores de riesgo de enfermedad cardíaca y vascular, incluidas personas de 50 años o menos. Los factores de riesgo más frecuentes para estos problemas son antecedentes de presión arterial alta (hipertensión), colesterol alto y enfermedad cardíaca. Los coágulos de sangre o los bloqueos de los vasos sanguíneos son más frecuentes cuanto mayores son las personas y en personas con antecedentes de disminución de la circulación sanguínea, presión arterial alta, diabetes o colesterol alto.

Problemas cardíacos. Iclusig puede provocar problemas cardíacos, incluida insuficiencia cardíaca, que pueden ser graves y causar la muerte. Insuficiencia cardíaca significa que el corazón no bombea la sangre lo suficientemente bien. Iclusig también puede provocar latidos cardíacos irregulares, lentos o rápidos y un ataque cardíaco. Su proveedor de atención médica lo controlará para detectar problemas cardíacos durante el tratamiento con Iclusig. Busque atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas: dificultad para respirar, dolor en el pecho, latidos cardíacos rápidos o irregulares, mareos o sensación de que va a desmayarse.

Problemas hepáticos. Iclusig puede provocar problemas hepáticos, incluida insuficiencia hepática, que pueden ser severos y causar la muerte. Su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Iclusig para controlar si hay problemas hepáticos. Busque atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos durante el tratamiento:

- color amarillento de la piel o la parte blanca de los ojos
- orina oscura “del color del té”
- somnolencia
- pérdida del apetito
- sangrado o moretones

Vea “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Iclusig?**” para obtener información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es Iclusig?

Iclusig es un medicamento recetado que se usa para tratar adultos que tienen:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica que no toleró o ya no se beneficia del tratamiento con al menos 2 medicamentos inhibidores de cinasas anteriores
- LMC en fase acelerada o fase blástica, o que tienen leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) que no puede recibir ningún otro medicamento inhibidor de la tirosina cinasa (TKI).
- Un tipo específico de LMC en fase crónica, fase acelerada o fase blástica con un gen anormal (con mutación T315I positiva); o LLA Ph+ con mutación T315I positiva.

Iclusig no puede usarse para tratar a personas con un diagnóstico reciente de LMC en fase crónica.

No se sabe si Iclusig es seguro y eficaz en niños.

Antes de tomar Iclusig, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluido lo siguiente:

- Tiene antecedentes de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos (arterias o venas).
- Tiene problemas cardíacos, incluida insuficiencia cardíaca, latidos irregulares y prolongación del intervalo QT.
- Tiene diabetes.
- Tiene antecedentes de colesterol alto.
- Tiene problemas hepáticos.
- Ha tenido inflamación en el páncreas (pancreatitis).
- Tiene presión arterial alta.
- Tiene problemas de sangrado.
- Planea someterse a algún procedimiento quirúrgico o se ha sometido a una cirugía recientemente. Debe dejar de tomar Iclusig al menos 1 semana antes de la cirugía programada. Vea “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Iclusig?**”
- Es intolerante a la lactosa (azúcar de la leche). Los comprimidos de Iclusig contienen lactosa.
- Comer pomelo o beber zumo de pomelo. Ver “**¿Cómo debo tomar Iclusig?**”
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Iclusig puede dañar al bebé en gestación.
 - Su proveedor de atención médica le hará una prueba para la detección del embarazo antes de que empiece a tomar Iclusig.
 - No debe quedar embarazada durante el tratamiento con Iclusig.
 - **Para las mujeres que pueden quedar embarazadas:**
 - Use un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 **semanas** después de la última dosis de Iclusig.
 - Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que podría estar embarazada durante el tratamiento con Iclusig.
 - Iclusig puede afectar su capacidad de tener hijos. Informe a su proveedor de atención médica si esto le preocupa.
- Está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si Iclusig pasa a la leche materna. **No** amamante durante el tratamiento y durante **6 días** después de la última dosis de Iclusig.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Iclusig y otros medicamentos puede afectarse entre sí y causar efectos secundarios.

Conozca los medicamentos que toma. Haga una lista de estos medicamentos para mostrársela a su proveedor de atención médica y farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar Iclusig?

- Tome Iclusig exactamente como su proveedor de atención médica le diga.
- No cambie su dosis ni deje de tomar Iclusig a menos que su proveedor de atención médica le diga.
- Trague los comprimidos de Iclusig enteros. No triture, rompa, corte, mastique ni disuelva los comprimidos de Iclusig.
- Puede tomar Iclusig con o sin alimentos.
- No coma pomelo ni beba zumo de pomelo durante el tratamiento con Iclusig.
- Si omite una dosis de Iclusig, tome su dosis siguiente a la hora programada regularmente al día siguiente. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.
- Si toma demasiado Iclusig, llame a su proveedor de atención médica o acuda de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Iclusig?

Iclusig puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- Vea “**¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de Iclusig?**”.
- **Presión arterial alta (hipertensión).** Iclusig puede causar aparición o empeoramiento de presión arterial alta. Se le debe controlar la presión arterial con regularidad y tratar cualquier evento de presión arterial alta durante el tratamiento con Iclusig. Informe a su proveedor de atención médica si presenta confusión, dolor de cabeza, mareos, dolor en el pecho o dificultad para respirar.
- **Inflamación del páncreas (pancreatitis).** Informe a su proveedor de atención médica si presenta alguno de los siguientes síntomas: molestia o dolor repentino en el área del estómago, náuseas y vómitos. Su proveedor de

atención médica debe hacerle análisis de sangre para controlar si tiene pancreatitis durante el tratamiento con Iclusig.

- **Neuropatía.** Iclusig puede dañar los nervios de los brazos, el cerebro, las manos, las piernas o los pies (neuropatía). Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento con Iclusig:
 - debilidad muscular, hormigueo, ardor, dolor, molestia o pérdida de sensibilidad en las manos y los pies
 - visión doble y otros problemas de la vista, problemas para mover el ojo, caída de una parte de la cara, caída de los párpados o cambio en el gusto
- **Problemas oculares.** Podrían producirse problemas oculares graves con Iclusig, que pueden provocar ceguera o visión borrosa. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas: sangrado en el ojo; percepción de destellos de luz; sensibilidad a la luz; moscas volantes, visión borrosa, sequedad e inflamación, hinchazón o picazón en el ojo; o dolor de ojo. Su proveedor de atención médica monitoreará su visión antes y durante el tratamiento con Iclusig.
- **Hemorragia grave.** Iclusig puede provocar sangrado que puede ser grave y causar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos de sangrado durante el tratamiento con Iclusig:

<ul style="list-style-type: none"> ○ vómitos con sangre o vómitos con aspecto de granos de café ○ orina de color rosa o marrón ○ heces de color rojo o negro (con aspecto de alquitrán) ○ tos con sangre o coágulos de sangre ○ sangrado inusual o moretones en la piel ○ sangrado menstrual más abundante de lo normal 	<ul style="list-style-type: none"> ○ sangrado vaginal inusual ○ sangrado nasal frecuente ○ somnolencia o dificultad para despertarse ○ confusión ○ dolor de cabeza ○ cambio en el habla
---	---
- **Retención de líquidos.** Su organismo puede contener demasiado líquido (retención de líquidos) que puede ser grave y provocar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento con Iclusig:
 - hinchazón de las manos, los tobillos, los pies, la cara o por todo el cuerpo
 - aumento de peso
 - dificultad para respirar y tos
- **Latidos cardíacos irregulares.** Iclusig puede provocar latidos cardíacos irregulares. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si experimenta pérdida del conocimiento, desmayos, mareos, dolor en el pecho o palpitaciones.
- **Recuento bajo de células sanguíneas.** Iclusig puede causar recuentos bajos de células sanguíneas, que pueden ser severos. Su proveedor de atención médica controlará sus recuentos sanguíneos con regularidad durante el tratamiento con Iclusig. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene fiebre o algún signo de infección mientras toma Iclusig.
- **Síndrome de lisis tumoral (SLT).** El SLT ocurre como consecuencia de una ruptura rápida de células cancerosas. El SLT puede provocarle lo siguiente:
 - insuficiencia renal y la necesidad de tratamiento con diálisis
 - latidos cardíacos anormales

Su proveedor de atención médica puede hacerle análisis de sangre para detectar SLT. Beba mucha agua durante el tratamiento con Iclusig para ayudar a reducir el riesgo de contraer SLT.
- **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR; también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible [SEPR]).** Iclusig puede desencadenar una afección denominada SLPR. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta dolor de cabeza, convulsión, confusión, cambios en la visión o problemas para pensar.
- **Problemas de cicatrización de heridas.** Algunas personas que toman Iclusig han padecido problemas de cicatrización de heridas. Informe a su proveedor de atención médica si prevé someterse a alguna cirugía antes o durante el tratamiento con Iclusig.
 - Debe dejar de tomar Iclusig al menos 1 semana antes de la cirugía programada.
 - Su proveedor de atención médica debe comunicarle cuándo puede empezar a tomar Iclusig de nuevo después

de la cirugía.

- **Un desgarramiento en el estómago o en la pared intestinal (perforación).** Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes:
 - dolor severo en el área del estómago (abdomen)
 - hinchazón del abdomen
 - fiebre alta

Los efectos secundarios más frecuentes de Iclusig incluyen los siguientes:

- | | | |
|---|--|---|
| • erupción cutánea | • hinchazón de las manos, los tobillos, los pies, la cara o por todo el cuerpo (retención de líquidos y edema) | • hemoglobina baja en sangre (anemia) |
| • dolor articular | • fiebre | • Problemas hepáticos |
| • dolor en el área del estómago (abdomen) | • náuseas | • coágulos de sangre o bloqueo de los vasos sanguíneos (arterias) |
| • dolor de cabeza | • inflamación del páncreas | • recuento bajo de plaquetas en sangre |
| • estreñimiento | • aumento de los niveles de lipasa (se hace un análisis de sangre para controlar el páncreas) | • niveles bajos de glóbulos blancos en sangre (incluidos neutrófilos) |
| • piel seca | • sangrado | |
| • presión arterial alta | | |
| • cansancio | | |

Su proveedor de atención médica puede cambiarle la dosis o detenerla temporal o permanentemente su tratamiento con Iclusig si tiene determinados efectos secundarios.

Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Iclusig. Para obtener más información, consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar Iclusig?

Almacene Iclusig a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (entre 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 se recetan medicamentos para fines que no son los descritos en una Guía del medicamento. No use Iclusig para una afección para la cual no haya sido recetado. No les dé Iclusig a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede provocarles un daño. Puede solicitar a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre Iclusig escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de Iclusig?

Ingrediente activo: ponatinib

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

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

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

ICLUSIG® es una marca comercial registrada de ARIAD Pharmaceuticals Inc.

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

©2022 ARIAD Pharmaceuticals Inc. Todos los derechos reservados. ICL348 R9