

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de ponatinib (como hidrocloreto). **Excipiente con efecto conocido.** Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de lactosa monohidrato. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de ponatinib (como hidrocloreto). **Excipientes con efecto conocido.** Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lactosa monohidrato. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 45 mg de ponatinib (como hidrocloreto). **Excipientes con efecto conocido.** Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo y de color blanco, de 6 mm de diámetro aproximadamente, con "A5" grabado en una cara. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo y de color blanco, de 8 mm de diámetro aproximadamente, con "C7" grabado en una cara. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo y de color blanco, de 9 mm de diámetro aproximadamente, con "AP4" grabado en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Iclusig está indicado en pacientes adultos con • leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsecuente con imatinib; o que presenten la mutación T315I • leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsecuente con imatinib; o que presenten la mutación T315I. Ver sección 4.2 para la información sobre la evaluación del estado cardiovascular antes de iniciar el tratamiento y sección 4.4 para las situaciones en las que se debe considerar un tratamiento alternativo. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con leucemia. Se puede usar apoyo hematológico, como transfusión de plaquetas y factores de crecimiento hematopoyéticos, durante el tratamiento si está clínicamente indicado. Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluida una revisión de los antecedentes y una exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las afecciones que contribuyan al riesgo cardiovascular. **Posología.** La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. Para la administración habitual de 45 mg una vez al día, se dispone de un comprimido recubierto con película de 45 mg. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas habituales. Se debe considerar la retirada de ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días). Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de Iclusig a 15 mg en pacientes con LMC-FC que han logrado una respuesta citogénica mayor, teniendo en cuenta los siguientes factores en la evaluación individual del paciente: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo hasta la respuesta y niveles de transcritos de BCR-ABL (ver secciones 4.4 y 5.1). Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta. En pacientes en los que haya desaparecido la respuesta, es posible volver a aumentar la dosis de Iclusig a una pauta tolerada de 30 o 45 mg, administrada una vez al día y por vía oral. **Tratamiento de las toxicidades.** Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento. Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelven o atenúan en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con Iclusig y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado. Para una dosis de 30 mg o 15 mg una vez al día, se dispone de comprimidos recubiertos con película de 15 mg y 30 mg. **Mielosupresión.** Las modificaciones de la dosis por neutropenia (RAN\* < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l) y trombocitopenia (plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup>/l) no relacionadas con leucemia se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones de la dosis por mielosupresión.

RAN* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Primer episodio: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l
	Reaparición con 45 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l
	Reaparición con 30 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

**Oclusión arterial y tromboembolismo venoso.** El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir de forma inmediata en los pacientes que puedan presentar un episodio oclusivo arterial o tromboembolismo venoso. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo (ver secciones 4.4 y 4.8) tras la resolución del acontecimiento. La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios oclusivos arteriales. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente. **Pancreatitis.** En la Tabla 2 se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas.

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

Pancreatitis de grado 2 o elevación asintomática de la lipasa/amilasa	Se debe continuar con Iclusig en la misma dosis
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 (> 2,0 x LSN*) sin síntomas	Episodio con 45 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 1,5 x LSN)
	Episodio con 30 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 1,5 x LSN)
	Episodio con 15 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
Pancreatitis de grado 3	Episodio con 45 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a < Grado 2
	Episodio con 30 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a < Grado 2
	Episodio con 15 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
Pancreatitis de grado 4	Se debe suspender Iclusig
*LSN = límite superior de la normalidad del centro	

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

Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendadas en caso de toxicidad hepática.

Elevación de transaminasa hepática > 3 x LSN*	Episodio con 45 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y controlar la función hepática • Se debe reanudar Iclusig en una dosis de 30 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 3 x LSN), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento
Grado 2 persistente (más de 7 días)	Episodio con 30 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1, o tras la recuperación del estado previo al tratamiento
Grado 3 o superior	Episodio con 15 mg: • Se debe suspender Iclusig
Elevación de AST o ALT ≥ 3 x LSN junto con elevación de bilirrubina > 2 x LSN y fosfatasa alcalina < 2 x LSN	Se debe suspender Iclusig

\*LSN = Límite Superior de la Normalidad para el laboratorio

**Pacientes de edad avanzada.** De los 449 pacientes del estudio clínico de Iclusig, 155 (35%) tenían una edad ≥ 65 años. En comparación con los pacientes < 65 años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas. **Insuficiencia hepática.** Los pacientes con insuficiencia hepática pueden recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). **Insuficiencia renal.** La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. Iclusig no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario que los pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado ≥ 50 ml/min puedan recibir Iclusig sin problemas ni ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Iclusig en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** Iclusig está indicado para uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros. Los pacientes no deben aplastar ni disolver los comprimidos. Iclusig puede tomarse con o sin alimentos. Se debe advertir a los pacientes que no traguen el recipiente con el desecante que contiene el frasco. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Reacciones adversas importantes. Mielosupresión.** Iclusig puede causar trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de terminología común de acontecimientos adversos del *National Cancer Institute* de grado 3 o 4). La mayor parte de los pacientes con recuento reducido de plaquetas de grado 3 o 4, anemia o neutropenia la desarrollaron dentro de los 3 primeros meses de tratamiento. La frecuencia de estos acontecimientos es mayor en pacientes con LMC en fase acelerada (LMC FA) o LMC en fase blástica (LMC FB)/LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (LMC FC). Debe obtenerse un hemograma completo cada dos semanas durante los tres primeros meses y luego una vez al mes o cuando esté clínicamente indicado. La mielosupresión fue en general reversible y se trató habitualmente interrumpiendo de forma temporal Iclusig o reduciendo la dosis (ver sección 4.2). **Oclusión arterial.** Se han descrito oclusiones arteriales, incluidos infarto de miocardio mortal, ictus, oclusiones arteriales retinianas asociadas en algunos casos a trastornos visuales permanentes o pérdida de la visión, estenosis de las grandes arterias cerebrales, vasculopatía periférica grave, estenosis de la arteria renal (asociada a empeoramiento, hipertensión lábil o resistente a tratamiento) y la necesidad de procedimientos de revascularización urgente en pacientes tratados con Iclusig. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia. Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis (ver secciones 4.2 y 5.1). En el ensayo fase 2 PACE (ver sección 4.8), se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales, incluidas reacciones graves. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento. El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 351, 611 y 605 días respectivamente. No se debe utilizar Iclusig en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización previa o ictus, salvo que el posible beneficio del tratamiento sea mayor que el riesgo potencial (ver secciones 4.2 y 4.8). En estos pacientes se debe considerar también opciones de tratamiento alternativas antes de comenzar el tratamiento con ponatinib. Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluidos los antecedentes y la exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las patologías que contribuyen al riesgo cardiovascular. Se vigilará la aparición de signos de oclusión arterial y, en caso de detectarse pérdida de visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico (fundoscopia incluida). En caso de detectarse oclusión arterial, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con Iclusig. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo (ver secciones 4.2 y 4.8). **Tromboembolismo venoso.** En el ensayo fase 2 PACE (ver sección 4.8) se produjeron reacciones adversas de tromboembolismo venoso, incluidas reacciones graves. Se debe controlar la aparición de signos de tromboembolismo. Se debe interrumpir de forma inmediata el tratamiento con Iclusig en caso de tromboembolismo. Se deberá considerar el beneficio-riesgo para guiar la decisión de reiniciar el tratamiento con Iclusig (ver las secciones 4.2 y 4.8). En pacientes tratados con Iclusig se ha producido oclusiones de las venas retinianas asociadas en algunos casos con alteración visual permanente o pérdida de la visión. Si se produce una disminución de la visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftalmológico (que incluya fundoscopia). **Hipertensión.** La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales, incluida la estenosis de la arteria renal. Durante el tratamiento con Iclusig, se debe vigilar y controlar en cada visita clínica la presión arterial y se tratará la hipertensión hasta que se recupere la normalidad. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente (ver sección 4.2). En caso de empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente a tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig presentaron hipertensión (crisis hipertensiva incluida) debida al tratamiento. Puede que los pacientes necesiten una intervención médica urgente de la hipertensión asociada a la confusión, la cefalea, el dolor torácico o la dificultad para respirar. **Aneurismas y disecciones arteriales.** El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. **Insuficiencia cardíaca congestiva.** Pacientes tratados con Iclusig presentaron insuficiencia cardíaca mortal y grave o disfunción ventricular izquierda, incluidos acontecimientos relacionados con episodios oclusivos vasculares previos. Se debe controlar la aparición de signos o síntomas en los pacientes que manifiesten insuficiencia cardíaca y tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con Iclusig. Se debe considerar la suspensión de ponatinib en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca grave (ver secciones 4.2 y 4.8). **Pancreatitis y lipasa sérica.** Iclusig puede producir pancreatitis. La frecuencia de la pancreatitis es mayor en los dos primeros meses de uso. Hay que determinar la lipasa sérica cada 2 semanas durante los dos primeros meses y luego de manera periódica. Es posible que haya que interrumpir o reducir la dosis. Si las elevaciones de la lipasa se acompañan de síntomas abdominales, habría que interrumpir Iclusig y averiguar la presencia de signos de pancreatitis en los pacientes (ver sección 4.2). Se recomienda precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis o alcoholismo. Los pacientes con hipertrigliceridemia intensa o muy intensa deben recibir tratamiento adecuado para reducir el riesgo de pancreatitis. **Hepatotoxicidad.** Iclusig puede aumentar la ALT, la AST, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. La mayor parte de los pacientes que experimentaron acontecimientos de hepatotoxicidad tuvieron su primer acontecimiento durante el primer año de tratamiento. Se han observado fallos hepáticos (incluido desenlace mortal). Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y se monitorizará de manera periódica según esté clínicamente indicado.

**Hemorragias.** Pacientes tratados con Iclusig sufrieron hemorragias graves, incluidas muertes. La incidencia de los acontecimientos hemorrágicos graves fue mayor en los pacientes con LMC FA, LMC FB y LLA Ph+. La hemorragia gastrointestinal y el hematoma subdural fueron los acontecimientos hemorrágicos de grado 3/4 notificados con mayor frecuencia. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos, aunque no todos, se produjeron en pacientes con trombocitopenia de grado 3-4. Se debe interrumpir la administración de Iclusig cuando se producen hemorragias graves o intensas y evaluar a los pacientes. **Reactivación del virus de la hepatitis B.** Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal. Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Iclusig. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Iclusig se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.8). **Síndrome de encefalopatía posterior reversible.** Se han notificado casos poscomercialización de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con Iclusig. El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentar señales y síntomas como convulsiones, dolor de cabeza, disminución en el estado de alerta, trastornos mentales, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas. Si se diagnostica, se debe interrumpir el tratamiento de Iclusig y reanudar solo una vez que el episodio se haya resuelto y en caso de que la mejora ofrecida por el tratamiento continuado compense el riesgo de sufrir un SEPR. **Interacciones con fármacos.** Se requiere precaución al usar simultáneamente Iclusig con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A y con inductores moderados o potentes de la CYP3A (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al usar simultáneamente ponatinib y anticoagulantes en pacientes que puedan presentar el riesgo de sufrir acontecimientos hemorrágicos (ver «Mielosupresión» y «Hemorragias»). No se han realizado estudios formales de la combinación de ponatinib con anticoagulantes. **Prolongación del intervalo QT.** La capacidad de Iclusig de prolongar el intervalo QT se evaluó en 39 pacientes con leucemia; no se observó una prolongación clínicamente significativa de dicho intervalo (ver sección 5.1). Sin embargo, no se ha realizado un estudio minucioso del intervalo QT, por lo que no se puede descartar un efecto clínicamente importante en el QT. **Poblaciones especiales. Insuficiencia hepática.** Los pacientes con insuficiencia hepática podrán recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 5.2). **Insuficiencia renal.** Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal (ver sección 4.2). **Lactosa.** Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, déficit de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas de ponatinib. Inhibidores de la CYP3A.** Ponatinib se metaboliza por la acción de la CYP3A4. La administración concomitante de una sola dosis oral de 15 mg de Iclusig y ketoconazol (400 mg al día), un potente inhibidor de la CYP3A, aumentó de forma moderada la exposición sistémica a ponatinib; los valores de AUC<sub>0-∞</sub> y C<sub>max</sub> de ponatinib fueron un 78% y 47% mayores, respectivamente, que los observados cuando ponatinib se administró en monoterapia. Se requiere precaución, así como considerar la reducción de la dosis inicial de Iclusig a 30 mg, cuando se use simultáneamente con inhibidores potentes de la CYP3A, como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol y zumo de pomelo. **Sustancias que pueden disminuir las concentraciones séricas de ponatinib. Inductores de la enzima CYP3A.** La administración simultánea de una dosis única de 45 mg de Iclusig en presencia de rifampicina (600 mg diarios), un inductor potente de la CYP3A, a 19 voluntarios sanos, ocasionó una reducción del AUC<sub>0-∞</sub> y de la C<sub>max</sub> de ponatinib del 62% y el 42%, respectivamente, en comparación con la administración de ponatinib solo. Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e hipérico, con ponatinib. En su lugar, se deben buscar alternativas al inductor de la CYP3A4, salvo que el beneficio sea mayor que el posible riesgo de la exposición insuficiente a ponatinib. **Sustancias cuyas concentraciones séricas pueden resultar alteradas por ponatinib. Sustratos de transportadores.** *In vitro*, ponatinib es un inhibidor de la P-gp y BCRP. Por tanto, ponatinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de la P-gp (p. ej., digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina) o BCRP (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina) administrados conjuntamente y puede potenciar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica al administrar ponatinib con estos medicamentos. **Población pediátrica.** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres.** Las mujeres en edad fértil tratadas con Iclusig no deben quedarse embarazadas y los hombres tratados con Iclusig no deben engendrar hijos durante el tratamiento. Se debe usar un método de anticoncepción eficaz durante el tratamiento. Se desconoce si ponatinib afecta a la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional. **Embarazo.** No hay datos suficientes sobre el uso de Iclusig en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Iclusig solo se debe utilizar durante el embarazo si es claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, debe informarse a la paciente del posible riesgo para el feto. **Lactancia.** Se desconoce si Iclusig se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles no pueden excluir una posible excreción en la leche materna. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Iclusig. **Fertilidad.** No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos de ponatinib en la fertilidad. El tratamiento con ponatinib en ratas ha mostrado efectos sobre la fertilidad de las hembras y ningún efecto sobre la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Iclusig sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han relacionado con Iclusig reacciones adversas como letargo, mareo y visión borrosa. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** En el ensayo fase 2 PACE (ver sección 5.1), las reacciones adversas graves más frecuentes > 2% (frecuencias asociadas al tratamiento) consistieron en neumonía (7,3%), pancreatitis (5,8%), dolor abdominal (4,7%), fibrilación auricular (4,5%), fiebre (4,5%), infarto de miocardio (4%), enfermedad arterial periférica oclusiva (3,8%), anemia (3,8%), angina de pecho (3,3%), disminución del recuento de plaquetas (3,1%), neutropenia febril (2,9%), hipertensión (2,9%), enfermedad de las arterias coronarias (2,7%), insuficiencia cardíaca congestiva (2,4%), accidente cerebrovascular (2,4%), sepsis (2,4%), celulitis (2,2%), lesión renal aguda (2%), infección urinaria (2%) y aumento de la lipasa (2%). Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) en el 10%, 7% y 9% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. Las reacciones oclusivas venosas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 5% de los pacientes. Las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 11% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 25% de los pacientes tratados con Iclusig del estudio fase 2 PACE con un seguimiento mínimo de 64 meses, siendo graves esas reacciones en el 20% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6% de los pacientes. La incidencia de episodios tromboembólicos es más alta en pacientes con LLA Ph+ o LMC FB, que en pacientes con LMC FA o LMC FC. Ninguno de los episodios oclusivos tuvo un desenlace fatal. Tras un seguimiento mínimo de 64 meses, las tasas de reacciones adversas que motivaron el abandono fueron del 20% en la LMC FC, 11% en la LMC FA 15% en la LMC FB y 9% en LLA Ph+. En el ensayo fase 2 OPTIC (ver sección 5.1), con una mediana de duración del seguimiento de 31,1 meses, se produjeron, en conjunto, reacciones adversas oclusivas arteriales en el 10% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), siendo graves esas reacciones en el 4,3% de los pacientes (cohorte de 45 mg). Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 4,3%, 2,1% y 3,2% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), respectivamente. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas en uno de los 94 pacientes de la cohorte de 45 mg. **Tabla de reacciones adversas.** Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ expuestos a ponatinib en el ensayo fase 2 PACE. Ver la sección 5.1 para más información sobre las principales características de los participantes del ensayo. Las reacciones adversas notificadas en todos los pacientes con LMC y LLA Ph+ se indican en la Tabla 4 según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	infección de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	neumonía, sepsis, foliculitis, celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	anemia, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos
	Frecuentes	pancitopenia, neutropenia febril, disminución del número de glóbulos blancos, disminución del recuento de leucocitos
Trastornos endocrinos	Frecuentes	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	disminución del apetito
	Frecuentes	deshidratación, retención de líquidos, hipocalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, disminución del peso, hiponatremia
	Poco frecuentes	síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea, mareo
	Frecuentes	accidente cerebrovascular, infarto cerebral, neuropatía periférica, letargo, migraña, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, accidente isquémico transitorio
	Poco frecuentes	estenosis de las arterias cerebrales, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible *
Trastornos oculares	Frecuentes	visión borrosa, sequedad ocular, edema periorbital, edema palpebral, conjuntivitis, alteración visual
	Poco frecuentes	trombosis de las venas retinianas, oclusión de las venas retinianas, oclusión de las arterias retinianas
Trastornos cardíacos	Frecuentes	insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, angina de pecho, derrame pericárdico, fibrilación auricular, disminución de la fracción de eyección, síndrome coronario agudo, flutter auricular
	Poco frecuentes	isquemia miocárdica, molestias cardíacas, miocardiopatía isquémica, arterioespasmo coronario, disfunción ventricular izquierda
	Muy frecuentes	hipertensión
Trastornos vasculares	Frecuentes	arteriopatía oclusiva periférica, isquemia periférica, estenosis arterial periférica, claudicación intermitente, trombosis venosa profunda, rubefacción, sofofos
	Poco frecuentes	mala circulación periférica, infarto esplénico, embolia venosa, trombosis venosa, crisis hipertensiva, estenosis de la arteria renal
	No conocida	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	disnea, tos
	Frecuentes	embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis, disfonía, hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, aumento de la lipasa
	Frecuentes	pancreatitis, aumento de la amilasa en sangre, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, molestias abdominales, sequedad de boca, hemorragia gástrica

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes	aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa
	Frecuentes	aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma glutamiltransferasa
	Poco frecuentes	hepatotoxicidad, fallo hepático, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	exantema, sequedad de la piel, prurito
	Frecuentes	exantema pruriginoso, exantema exfoliativo, eritema, alopecia, exfoliación de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis, petequias, equimosis, dolor cutáneo, dermatitis exfoliativa, hiperqueratosis, hiperpigmentación de la piel
	Raros	paniculitis (incluido el eritema nudoso)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	dolor óseo, artralgias, mialgias, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos musculares
	Frecuentes	dolor osteomuscular, dolor de cuello, dolor torácico osteomuscular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	cansancio, astenia, edema periférico, fiebre, dolor
	Frecuentes	escalofríos, enfermedad pseudogripal, dolor torácico no cardíaco, nódulo palpable, edema facial

\* Notificaciones espontáneas tomadas de la experiencia poscomercialización

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Oclusión vascular (ver secciones 4.2 y 4.4).** Se ha producido oclusión vascular grave en pacientes tratados con Iclusig, incluidos episodios cardiovasculares, episodios cerebrovasculares y vasculares periféricos y episodios trombóticos venosos. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia. En el ensayo fase 2 PACE (ver sección 5.1), con un seguimiento mínimo de 64 meses, las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 11% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 25% de los pacientes tratados con Iclusig del estudio fase 2 PACE, siendo graves esas reacciones en el 20% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento. La mediana de tiempo hasta la aparición de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricos fue de 351, 611 y 605 días, respectivamente, en el ensayo PACE. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6% de los pacientes. En el ensayo fase 2 OPTIC (ver sección 5.1), con una mediana de seguimiento de 31, 1 meses, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 4,3%, 2,1% y 3,2% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 10% de los pacientes tratados con Iclusig (cohorte de 45 mg), siendo graves esas reacciones en el 4,3% de los pacientes (cohorte de 45 mg). La mediana de tiempo hasta la aparición de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y de vasculares periféricos fue de 295, 379 y 23 días, respectivamente, en el ensayo OPTIC. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas en uno de los 94 pacientes del ensayo OPTIC (cohorte de 45 mg). **Mielosupresión.** La mielosupresión fue un acontecimiento notificado con frecuencia en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de trombocitopenia, neutropenia y anemia de grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ que en los pacientes con LMC FC (ver la Tabla 5). Se notificó mielodepresión en pacientes con valores analíticos basales normales y en pacientes con alteraciones analíticas preexistentes. La suspensión del tratamiento por mielosupresión fue infrecuente (trombocitopenia 4%, neutropenia y anemia < 1% cada una). **Reactivación del virus de la hepatitis B.** Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal (ver sección 4.4). **Reacciones adversas cutáneas graves.** Se han notificado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens Johnson) con algunos inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Se debe indicar a los pacientes que informen de forma inmediata sobre la aparición de reacciones cutáneas sospechosas, especialmente si están asociadas con la aparición de ampollas, descamación o si afectan a las mucosas, o de síntomas sistémicos.

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

Prueba analítica	Todos los pacientes (N = 449) (%)	LMC FC (N = 270) (%)	LMC FA (N = 85) (%)	LMC FB/LLA Ph+ (N = 94) (%)
<b>Hematología</b>				
Trombocitopenia (disminución del recuento de plaquetas)	40	35	49	46
Neutropenia (disminución del RAN)	34	23	52	52
Leucopenia (disminución del recuento de leucocitos)	25	12	37	53
Anemia (disminución de la Hgb)	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28

Bioquímica				
Elevación de la lipasa	14	14	13	14
Disminución del fósforo	10	10	13	9
Aumento de la glucosa	7	8	13	1
Elevación de la ALT	6	4	8	7
Disminución del sodio	5	6	6	2
Elevación de la AST	4	3	5	3
Aumento de la amilasa	4	4	4	3
Disminución del potasio	2	< 1	6	2
Aumento del potasio	2	2	1	3
Elevación de la fosfatasa alcalina	2	2	4	2
Bilirrubina	1	< 1	2	1
Disminución del calcio	1	< 1	2	1

ALT = alanina aminotransferasa, RAN = recuento absoluto de neutrófilos, AST = aspartato aminotransferasa, Hgb = hemoglobina. \*Se notificaron utilizando los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del *National Cancer Institute*, versión 4.0.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **4.9. Sobredosis.** Se han notificado en ensayos clínicos casos aislados de sobredosis involuntaria con Iclusig. Dosis únicas de 165 mg y una dosis estimada de 540 mg en dos pacientes no produjeron reacciones adversas clínicamente importantes. Dosis múltiples de 90 mg/día durante 12 días en un paciente causaron neumonía, respuesta inflamatoria sistémica, fibrilación auricular y derrame pericárdico moderado y asintomático. El tratamiento se interrumpió, los acontecimientos se resolvieron e Iclusig se reinició en una dosis de 45 mg una vez al día. En caso de sobredosis de Iclusig, se debe observar al paciente y administrar el tratamiento de soporte adecuado. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EA05. Ponatinib es un potente paninhibidor de BCR-ABL con elementos estructurales, como un triple enlace de carbono-carbono, que proporcionan una unión de gran afinidad a la BCR-ABL natural y a las formas mutantes de la quinasa ABL. Ponatinib inhibe la actividad de tirosina quinasa de ABL y ABL mutante T315I con valores de  $IC_{50}$  de 0,4 y 2,0 nM, respectivamente. En análisis celulares, ponatinib fue capaz de superar la resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib mediada por mutaciones del dominio de quinasa de BCR-ABL. En estudios de mutagenia preclínicos se determinó que 40 nM era la concentración de ponatinib suficiente para inhibir en > 50% la viabilidad de las células que expresaban todos los mutantes de BCR-ABL examinados (incluido T315I) y suprimir la aparición de clones mutantes. En un análisis de mutagenia acelerado celular no se detectaron mutaciones en BCR-ABL que pudiesen conferir resistencia a 40 nM de ponatinib. Ponatinib redujo el tumor y prolongó la supervivencia en ratones con tumores que expresaban BCR-ABL natural o mutante T315I. En dosis de 30 mg o superiores, las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estacionario de ponatinib excedieron habitualmente de 21 ng/ml (40 nM). En dosis de 15 mg o superiores, 32 de 34 pacientes (94%) experimentaron una reducción ≥ 50% de la fosforilación de CRK-like (CRKL), un biomarcador de la inhibición de BCR-ABL, en células mononucleares de sangre periférica. Ponatinib inhibe la actividad de otras quinastas clínicamente importantes con valores de  $IC_{50}$  inferiores a 20 nM y ha tenido actividad celular contra RET, FLT3 y KIT y miembros de las familias de quinastas FGFR, PDGFR y VEGFR. **Eficacia clínica y seguridad. Ensayo PACE.** Se han evaluado la seguridad y la eficacia de Iclusig en pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa (ITC) en un ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo. Todos los pacientes recibieron 45 mg de Iclusig una vez al día, con la posibilidad de reducciones e interrupciones de la dosis, seguidas de reanudación e incremento de la dosis. Se asignó a los pacientes a una de seis cohortes en función de la fase de la enfermedad (LMC FC, LMC FA o LMC FB/LLA Ph+), la resistencia o intolerancia (R/I) a dasatinib o nilotinib y la presencia de la mutación T315I. La resistencia en la LMC FC se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica completa (en 3 meses), una respuesta citogenética leve (en 6 meses) o una respuesta citogenética importante (en 12 meses) con dasatinib o nilotinib. También se consideró resistentes a los pacientes con LMC FC que presentaron desaparición de la respuesta o una mutación en el dominio de quinasa en ausencia de una respuesta citogenética completa o progresión a la LMC FA o LMC FB en cualquier momento con dasatinib o nilotinib. La resistencia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica importante (LMC FA en 3 meses; LMC FB/LLA Ph+ en 1 mes), desaparición de la respuesta hematológica importante (en cualquier momento) o aparición de una mutación en el dominio de quinasa en ausencia de una respuesta hematológica importante con dasatinib o nilotinib. La intolerancia se definió como la suspensión de dasatinib o nilotinib por toxicidades a pesar de un tratamiento óptimo en ausencia de una respuesta citogenética completa en los pacientes con LMC FC o una respuesta hematológica importante en los pacientes con LMC FA, LMC FB o LLA Ph+. La variable primaria de la eficacia en la LMC FC fue la respuesta citogenética importante (RCI), que combinaba las respuestas citogenéticas completas y parciales (RCC y RCP) a los 12 meses. Las variables secundarias de la eficacia en la LMC FC fueron la respuesta hematológica completa (RHC) y la respuesta molecular importante (RMI). La variable primaria de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fue la respuesta hematológica importante (RHI), definida como una respuesta hematológica completa (RHC) o la ausencia de signos de leucemia (ASL). Las variables secundarias de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fueron la RCI y la RMI. En todos los pacientes, otras variables secundarias de la eficacia fueron los siguientes: RCI confirmada, tiempo hasta la respuesta, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Asimismo, se realizaron análisis *post-hoc* para evaluar la relación de los resultados a corto plazo de las respuestas citogenéticas (RCI) y molecular (RMI) con los resultados a largo plazo de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, el mantenimiento de la respuesta (RCI y RMI) después de la reducción de dosis y la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global según el estado de los acontecimientos oclusivos arteriales. Se incluyó en el ensayo a 449 pacientes, de los cuales 444 fueron aptos para análisis: 267 con LMC FC (cohorte R/I: n = 203, cohorte con T315I: n = 64), 83 con LMC FA (cohorte R/I: n = 65, cohorte con T315I: n = 18), 62 con LMC FB (cohorte R/I: n = 38, cohorte con T315I: n = 24) y 32 con LLA Ph+ (cohorte R/I: n = 10, cohorte con T315I: n = 22). Se consiguió previamente una RCI o una respuesta mejor (RCI, RMI o RMC) a dasatinib o nilotinib solo en el 26% de los pacientes con LMC FC y una RHI o una respuesta mejor (RHI, RCI, RMI o RMC) solo en el 21% y el 24% de los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+, respectivamente. Las características demográficas basales se describen en la Tabla 6.

Tabla 6. Datos demográficos y características de la enfermedad del ensayo PACE.

Características de los pacientes en el momento de la inclusión	Población total de seguridad N = 449
<b>Edad</b>	
Mediana, años (intervalo)	59 (18-94)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Varones	238 (53%)
<b>Raza, n (%)</b>	
Asiática	59 (13%)
Negra/afroamericana	25 (6%)
Blanca	352 (78%)
Otra	13 (3%)
<b>Estado funcional del ECOG, n (%)</b>	
ECOG = 0 o 1	414 (92%)
<b>Antecedentes de la enfermedad</b>	
Mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (intervalo)	6,09 (0,33-28,47)
Resistente al tratamiento previo con ITC <sup>a</sup> , n (%)	374 (88%)
Tratamiento previo con ITC- número de pautas, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutación de BCR ABL detectada en el momento de la inclusión, n (%) <sup>b</sup>	
Ninguna	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
<b>Enfermedades concomitantes</b>	
Hipertensión	159 (35%)
Diabetes	57 (13%)
Hipercolesterolemia	100 (22%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	67 (15%)
a <sup>a</sup> de 427 pacientes que notificaron tratamiento previo con dasatinib o nilotinib	
b de los pacientes con una o más mutaciones en el dominio de quinasa BCR-ABL detectadas en el momento de la inclusión; se detectaron 37 mutaciones únicas.	

El 55% de los pacientes presentaba una o más mutaciones en el dominio de quinasa de BCR-ABL en el momento de la inclusión; las más frecuentes eran las siguientes: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) y F359V (4%). En el 67% de los pacientes con LMC FC de la cohorte R/I no se detectaron mutaciones al principio del estudio. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7, la Tabla 8 y la Tabla 9.

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

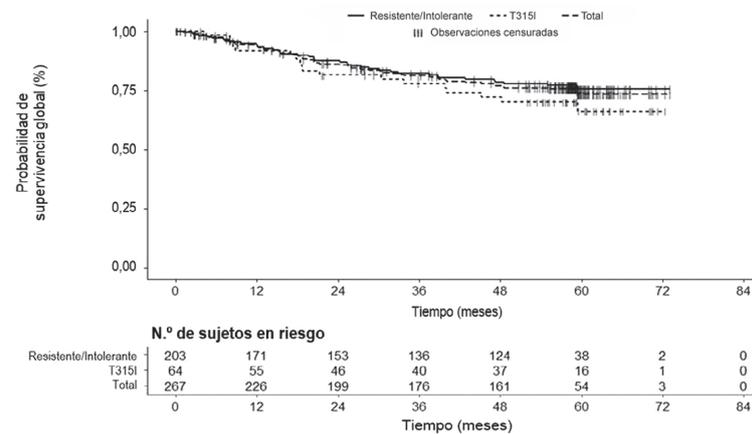
	Total (n = 267)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N = 203)	Cohorte con T315I (N = 64)
<b>Respuesta citogenética</b>			
Importante (RCI) <sup>a</sup> % (IC del 95%)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (RCC) % (IC del 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
<b>Respuesta molecular importante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

<sup>a</sup> La variable primaria en las cohortes con LMC FC fue la RCI, que combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).

<sup>b</sup> Medida en sangre periférica. Definida como un cociente ≤ 0,1% de transcritos de BCR-ABL/ABL en la Escala internacional (IS) (es decir, ≤ 0,1% de BCR-ABLIS; los pacientes deben tener el transcrito b2a2/b3a2 (p210)), en sangre periférica medido mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT-PCR).  
Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.

Los pacientes con LMC FC que recibieron previamente menos ITC obtuvieron mayores respuestas citogenéticas, hematológicas y moleculares. De los pacientes con LMC FC tratados anteriormente con uno, dos, tres o cuatro ITC, el 75% (12/16), el 68% (66/97), el 44% (63/142) y el 58% (7/12) lograron una RCI con Iclusig, respectivamente. La mediana de intensidad de la dosis fue de 28 mg/día o el 63% de la dosis de 45 mg prevista. De los pacientes con LMC FC mutación detectada en el momento de la inclusión, el 49% (66/136) consiguió una RCI. Por cada mutación de BCR-ABL detectada en más de un paciente con LMC FC en el momento de la inclusión, se logró una RCI después del tratamiento con Iclusig. En los pacientes con LMC FC que lograron una RCI, la mediana del tiempo hasta la RCI fue de 2,8 meses (intervalo: 1,6-11,3 meses) y en los pacientes que lograron una RMI, la mediana del tiempo hasta la RMI fue de 5,5 meses (intervalo: 1,8-55,5 meses). En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, no se habían alcanzado todavía las medianas de las duraciones de la RCI y la RMI. Basándose en las estimaciones de Kaplan-Meier, se prevé que el 82% (IC del 95%: [74%–88%]) de los pacientes con LMC FC (mediana de la duración del tratamiento: 32,2 meses) que consiguieron una RCI mantendrán esta respuesta a los 48 meses y el 61% (IC del 95%: [51% 70%]) de los pacientes con LMC FC que lograron una RMI mantendrán esta respuesta a los 36 meses. La probabilidad de que todos los pacientes con LMC-FC mantengan una RCI y RMI no cambia cuando el análisis se amplía a 5 años. Con un seguimiento mínimo de 64 meses, el 3,4% (9/267) de los pacientes con LMC-FC experimentaron una transformación de su enfermedad a LMC-FA o LMC-FB. Para el total de los pacientes con LMC FC (n = 267), así como pacientes A en la cohorte R/I de LMC FC (n = 203) y pacientes B en la cohorte con T315I (n = 64), no se ha alcanzado todavía la supervivencia global media. Para el grupo total de paciente con LMC FC, se ha estimado la probabilidad de supervivencia de 2, 3, 4 y 5 años en un 86%, 81,2%, 76,9% y 73,3% respectivamente, tal y como se muestra en la Figura 1.

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



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

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

	LMC en fase acelerada			LMC en fase blástica		
	Total (N = 83)	Resistentes o intolerantes		Total (N = 62)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N = 65)	Cohorte con T315I (N = 18)		Cohorte R/I (N = 38)	Cohorte con T315I (N = 24)
<b>Tasa de respuestas hematológicas</b>						
Importante <sup>a</sup> (RHI) % (IC del 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Completa <sup>b</sup> (RHC) % (IC del 95%)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
<b>Respuesta citogénica importante <sup>c</sup></b> % (IC del 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

<sup>a</sup> La variable primaria en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia.

<sup>b</sup> RHI: leucocitos ≤ LSN del centro, RAN ≥ 1.000/mm<sup>3</sup>, plaquetas ≥ 100.000 mm<sup>3</sup>, ausencia de blastocitos o promielocitos en sangre periférica, ≤ 5% de blastocitos en médula ósea, < 5% de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, < 5% de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepatomegalia ni esplenomegalia).

<sup>c</sup> La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).

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

La mediana de intensidad de la dosis fue de 32 mg/día en pacientes con LMC FA.

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

	Total (N = 32)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N = 10)	Cohorte con T3151 (N = 22)
<b>Tasa de respuestas hematológicas</b>			
Importante <sup>a</sup> (RHI) % (IC del 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa <sup>b</sup> (RHC) % (IC del 95%)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
<b>Respuesta citogénica importante<sup>c</sup></b> % (IC del 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

<sup>a</sup> La variable primaria en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia.  
<sup>b</sup> RHI: leucocitos ≤ LSN del centro, RAN ≥ 1.000/mm<sup>3</sup>, plaquetas ≥ 100.000 mm<sup>3</sup>, ausencia de blastocitos o promielocitos en sangre periférica, ≤ 5% de blastocitos en médula ósea, < 5% de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, < 5% de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepatomegalia ni esplenomegalia).  
<sup>c</sup> La RCI combina las respuestas citogénicas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).  
 Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.

La mediana de intensidad de la dosis fue de 44 mg/día en pacientes con LLA Ph+/LMC FB. En los pacientes con LMC FA, con LMC FB y con LLA Ph+ que consiguieron una RHI, la mediana del tiempo hasta la RHI fue de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,8 meses), de 1,0 meses (intervalo: 0,4 a 3,7 meses) y de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,5 meses), respectivamente. En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, la mediana de duración de la RHI en los pacientes con LMC FA (mediana de la duración del tratamiento: 19,4 meses), con LMC FB (mediana de la duración del tratamiento: 2,9 meses) y con LLA Ph+ (mediana de la duración del tratamiento: 2,7 meses) fue de 12,9 meses (intervalo: 1,2 a 68,4 meses), de 6,0 meses (intervalo: 1,8 a 59,6 meses) y de 3,2 meses (intervalo: 1,8 a 12,8 meses), respectivamente. En todos los pacientes del estudio fase 2 PACE, la relación entre intensidad y seguridad de la dosis indicó que se producen incrementos significativos de los acontecimientos adversos de grado ≥ 3 (insuficiencia cardiaca, trombosis arterial, hipertensión, trombocitopenia, pancreatitis, neutropenia, exantema, elevación de la ALT, elevación de la AST, aumento de la lipasa, mielosupresión, artralgia) en el intervalo posológico de 15-45 mg una vez al día. El análisis de la relación entre intensidad y seguridad de la dosis en el estudio fase 2 PACE determinó que, después de ajustar las covariables, la intensidad total de la dosis está muy asociada a un mayor riesgo de oclusión arterial, con una probabilidad relativa de aproximadamente 1,6 por cada aumento de 15 mg. Además, los resultados de los análisis de la regresión logística de los datos de los pacientes del estudio en fase 1 sugieren una relación entre la exposición sistémica (AUC) y la aparición de acontecimientos trombóticos arteriales. Por consiguiente, cabe esperar que una reducción de la dosis disminuya el riesgo de acontecimientos oclusivos vasculares; sin embargo, el análisis sugirió que puede existir un efecto «residual» de las dosis más elevadas tan importante que puede que transcurran varios meses antes de que una reducción de la dosis se manifieste en una disminución del riesgo. Otras covariables que muestran una asociación estadísticamente significativa con la aparición de acontecimientos oclusivos vasculares en este análisis son los antecedentes de isquemia y la edad. **Reducción de la dosis en pacientes con LMC FC.** En el estudio fase 2 PACE se recomendaron reducciones de la dosis después de los acontecimientos adversos. Se añadieron recomendaciones adicionales para la reducción futura de la dosis en todos los pacientes con LMC FC con ausencia de acontecimientos adversos en este estudio con el objetivo de reducir el riesgo de sufrir acontecimientos oclusivos vasculares. Con un seguimiento mínimo de 48 meses, y aproximadamente 2 años después de la recomendación de la potencial reducción de la dosis, había 110 pacientes LMC FC participando. Se notificó que la mayor parte de los pacientes del ensayo (82/110 pacientes; 75%) estaban recibiendo 15 mg en la última dosis, mientras que 24/110 pacientes (22%) estaban recibiendo 30 mg, y 4/110 (4%) estaban recibiendo 45 mg. En el momento del inicio de cierre del estudio (seguimiento mínimo de 64 meses y más de 3 años después de la recomendación de potencial reducción de la dosis), había 99 pacientes LMC FC participando, 77 (78%) de los cuales recibieron 15 mg como su última dosis del estudio. **Seguridad.** En el estudio fase 2 PACE, 86 pacientes con LMC FC lograron MCyR con una dosis de 45 mg y 45 pacientes con LMC FC lograron MCyR después de una reducción de la dosis a 30 mg, en la mayoría de los casos por acontecimientos adversos. Cuarenta y cuatro de estos 131 pacientes presentaron acontecimientos oclusivos vasculares. La mayoría de los acontecimientos se produjeron con la dosis con la que el paciente logró la MCyR; se produjeron menos acontecimientos tras la reducción de la dosis.

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

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

El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 351, 611 y 605 de forma respectiva. Cuando se ajustó a la exposición, la incidencia de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales fue mayor en los dos primeros años de seguimiento y declinó según la intensidad decreciente de la dosis diaria (tras la recomendación para la reducción de las dosis). Factores diferentes a la dosis podrían contribuir también a este riesgo de oclusión arterial. **Eficacia.** Están disponibles los datos del estudio fase 2 PACE para el mantenimiento de la respuesta (MCyR y MMR) en todos los pacientes con LMC FC a los que se aplicó una reducción de la dosis por cualquier motivo. La Tabla 11 muestra los datos de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 45 mg; también están disponibles unos datos similares de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 30 mg. La mayoría de los pacientes que experimentaron una reducción de la dosis mantuvieron la respuesta (MCyR y MMR) a lo largo del seguimiento actualmente disponible. Tras realizar una evaluación individual de beneficio riesgo, a cierto número de pacientes no se le aplicó ninguna reducción de la dosis.

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

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

La actividad antileucémica de Iclusig se evaluó también en un estudio en fase 1 de incremento escalonado de la dosis con 65 pacientes con LMC y LLA Ph+; este estudio se ha completado. De 43 pacientes con LMC FC, 31 consiguieron una RCI tras una mediana de seguimiento de 55,5 meses (intervalo: 1,7 a 91,4 meses). En el momento de la notificación, 25 pacientes con LMC FC presentaban una RCI (no se había alcanzado la mediana de duración de la RCI). **Ensayo fase 2 aleatorizado y abierto OPTIC.** En el ensayo fase 2 OPTIC, diseñado para la optimización de la dosis, se evaluaron la seguridad y la eficacia de Iclusig. Los pacientes aptos padecían LMC FC y su enfermedad se consideraba resistente, como mínimo, a dos inhibidores de las cinasas previos o presentaban la mutación T3151. La resistencia de la LMC FC al inhibidor de las cinasas previo se definió como la ausencia de una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogénica leve (a los 6 meses) o una respuesta citogénica importante (a los 12 meses), o como la evolución de una nueva mutación del dominio de la proteína cinasa BCR-ABL1 o como una nueva evolución clonal. El nivel de transcripción de BCR-ABL1<sup>IS</sup> de los pacientes debía ser superior al 1% (por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) al comenzar su participación en el ensayo. Los pacientes recibieron una de las tres dosis iniciales: 45 mg por vía oral una vez al día, 30 mg por vía oral una vez al día o 15 mg por vía oral una vez al día. A aquellos pacientes que recibieron la dosis inicial de 45 o 30 mg se les redujo obligatoriamente la dosis a 15 mg diarios tras alcanzar un nivel de transcripción de BCR-ABL1<sup>IS</sup> inferior o igual al 1%. La variable primaria de la eficacia fue una respuesta molecular basada en la consecución de un nivel de transcripción de BCR-ABL1<sup>IS</sup> inferior o igual al 1% a los 12 meses. Cuando se efectuó el corte de datos del análisis principal, todos los pacientes habían alcanzado el objetivo temporal de los 12 meses (variable primaria). La mediana de duración del seguimiento para la cohorte de 45 mg (N = 94) fue de 31,1 meses (IC del 95%: 24,1, 36,0). A continuación se describen únicamente los resultados de eficacia para la dosis inicial recomendada de 45 mg. Un total de 282 pacientes recibieron Iclusig: 94 de ellos 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 de referencia de aquellos pacientes que recibieron la dosis inicial de 45 mg se describen en la Tabla 12.

Tabla 12. Características patológicas y demográficas del ensayo OPTIC.

Características del paciente en la admisión	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
<b>Edad</b>	
Mediana de edad (intervalo)	46 (de 19 a 81)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Masculino	50 (53%)
<b>Raza, n (%)</b>	
Caucásica	73 (78%)
Asiática	16 (17%)
Otra/desconocida	4 (4%)
Negra o estadounidense de raza de negra	1 (1%)
<b>Estado funcional de ECOG, n (%)</b>	
ECOG 0 o 1	93 (99%)
<b>Antecedentes de la enfermedad</b>	
Mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (intervalo)	5,5 (de 1 a 21)
Resistencia al inhibidor de las cinasas previo, n (%)	92 (98%)
Presencia de una o más mutaciones del dominio de la proteína cinasa BCR-ABL, n (%)	41 (44%)
Número de inhibidores de las cinasas previos, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
Mutación T3151 en el valor de referencia	25 (27%)

Enfermedades concomitantes	
Hipertensión	29 (31%)
Diabetes	5 (5%)
Hipercolesterolemia	3 (3%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	3 (3%)

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 13. La variable primaria se cumplió en aquellos pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg. En conjunto, el 44% de los pacientes presentaban una o más mutaciones del dominio de la proteína cinasa BCR-ABL al inicio del ensayo, siendo la T3151 la más frecuente (27%). El análisis efectuado en subgrupos y basado en el estado de la mutación T3151 mostró unos niveles de transcripción similares de BCR-ABL<sup>1S</sup> inferiores o iguales al 1% a los 2 meses tanto en pacientes con T3151 T3151 como sin esta (ver Tabla 13 a continuación). No se detectaron mutaciones al inicio del ensayo en el 54% de los pacientes que recibieron la dosis inicial de 45 mg. Con un seguimiento mínimo de dos años de los pacientes con LMC FC, el porcentaje de pacientes que experimentaron una transformación de la enfermedad a LMC FA o LMC FB fue del 10,6% y del 3,2% respectivamente.

**Tabla 13. Resultados de eficacia en pacientes con LMC FC que recibieron una dosis inicial de 45 mg de Iclusig en el ensayo fase 2 OPTIC.**

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93) <sup>(a)</sup>
<b>Respuesta molecular a las 12 meses<sup>(b)</sup></b>	
Nivel de transcripción general de BCR-ABL <sup>1S</sup> inferior o igual al 1% % (n/N) (IC del 98,3%) <sup>(c)</sup>	44% (41/93) (32%, 57%)
Pacientes con mutación T3151 % (n/N) (IC del 95%)	44% (11/25) (24%, 65%)
Pacientes sin mutación T3151 % (n/N) (IC del 95%)	44% (29/66) <sup>(d)</sup> (32%, 57%)
<b>Respuesta citogenética a los 12 meses</b>	
Importante (RCI) <sup>(e)</sup> % (n/N) (IC del 95%)	48% (44/91) <sup>(f)</sup> (38%, 59%)
Pacientes con mutación T3151 % (n/N) (IC del 95%)	52% (13/25) (31%, 72%)
Pacientes sin mutación T3151 % (n/N) (IC del 95%)	46% (30/65) <sup>(g)</sup> (34%, 59%)

<sup>(a)</sup> Población por intención de tratar (N = 93) definida como aquellos pacientes con transcripciones de BCR-ABL1 b2a2/b3a2.

<sup>(b)</sup> La variable primaria fue un nivel de transcripción de BCR-ABL<sup>1S</sup> inferior o igual al 1% a los 12 meses. Definido como una proporción inferior o igual al 1% de transcripciones BCR-ABL a ABL en la escala internacional (es decir, nivel de BCR-ABL<sup>1S</sup> inferior o igual al 1%; los pacientes deben presentar la transcripción b2a2/b3a2 [p210]) en sangre periférica medida por reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción cuantitativa (RCP-RTc).

<sup>(c)</sup> IC del 98,3% calculado con el método binomial exacto (Clopper-Pearson).

<sup>(d)</sup> De los 93 pacientes, dos no se sometieron a una evaluación de mutaciones inicial, por lo que se les excluyó del análisis de la respuesta por mutaciones.

<sup>(e)</sup> La variable secundaria fue la RCI a los 12 meses, que combina las respuestas citogenéticas completa (ausencia de células Ph+ detectables) y parcial (detección de entre el 1% y el 35% de células Ph+ en al menos 20 metafases).

<sup>(f)</sup> El análisis se basa en la población citogenética por intención de tratar (N = 91) definida como los pacientes que se sometieron a una evaluación citogenética inicial con al menos 20 metafases examinadas. Se excluyó del análisis a un paciente que presentó una respuesta citogenética completa al inicio del estudio.

<sup>(g)</sup> De los 91 pacientes, uno de ellos no se sometió a una evaluación de mutaciones inicial, por lo que se le excluyó del análisis de la respuesta por mutaciones.

Las variables secundarias de la eficacia incluyeron la respuesta citogenética completa (RCC) a los 12 meses, la respuesta molecular importante (RMI) a los 12 y 24 meses, la respuesta hematológica completa a los 3 meses, el tiempo de respuesta, la duración de la respuesta, el mantenimiento de la respuesta, la supervivencia sin progresión (SSP) y la supervivencia global. Además, la evaluación adicional incluyó los índices de respuesta molecular en cada visita de los pacientes en intervalos de 3 meses durante 36 meses basada en la obtención de un nivel de transcripción de BCR-ABL<sup>1S</sup> inferior o igual al 1%. A los 12 meses, el 34% (31/91) y el 17% (16/93) de los pacientes lograron una RCC y una RMI, respectivamente. A los 24 meses, el 24% (18/75) de los pacientes lograron una RMI. Aun no se ha alcanzado la mediana de duración de la RMI. La mediana de duración del tratamiento con ponatinib fue de 21 meses.

• De los 45 pacientes a los que se les redujo la dosis tras alcanzar un nivel de transcripción de BCR-ABL<sup>1S</sup> inferior o igual al 1%, 28 (62%) mantuvieron su respuesta a la dosis reducida durante al menos 90 días. De los 28 pacientes, 18 (64%) mantuvieron la respuesta durante al menos un año. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (RI2). Las probabilidades de mantener la RI2 a los 12 y a los 24 meses fueron del 79,13% y del 73,17%, respectivamente. • El índice de respuesta molecular (medida por la consecución de un nivel de transcripción de BCR-ABL<sup>1S</sup> inferior o igual al 1%) a los 12 meses fue inferior entre los pacientes que recibieron un tratamiento con dos o menos inhibidores de las tirosina-cinasas previos en comparación con aquellos que recibieron tres o más inhibidores de las tirosina-cinasas previos (40% frente al 48%, respectivamente). **Electrofisiología cardíaca.** Se investigó una posible prolongación del QT con Iclusig en 39 pacientes con leucemia que recibieron 30 mg, 45 mg o 60 mg de este medicamento una vez al día. Se obtuvieron ECG seriados por triplicado en el momento basal y en estado estacionario para determinar el efecto de ponatinib en los intervalos QT. No se detectaron variaciones clínicamente importantes del intervalo QTc medio (es decir, > 20 ms) con respecto al momento basal en el estudio. Además, los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos no indicaron una relación exposición efecto, con una variación media estimada del QTcF de -6,4 ms (intervalo de confianza superior -0,9 ms) en el C<sub>max</sub> en el grupo de 60 mg. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Iclusig en niños ≤ 1 año en la LMC y la LLA Ph+. Asimismo, la Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Iclusig en pacientes de 1 a menos de 18 años en la LMC y la LLA Ph+ (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

**5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** Se observan concentraciones máximas de ponatinib aproximadamente 4 horas después de la administración oral. Dentro del intervalo de dosis clínicamente relevantes evaluadas en pacientes (15 mg a 60 mg), ponatinib produjo incrementos proporcionales a la dosis de la C<sub>max</sub> y el AUC. Las medias geométricas (CV%) de la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>(0-12)</sub> de las exposiciones conseguidas con ponatinib 45 mg/día en estado estacionario fueron de 77 ng/ml (50%) y 1296 ng·h/ml (48%), respectivamente. Después de una comida rica en grasa o pobre en grasa, las exposiciones plasmáticas a ponatinib (C<sub>max</sub> y AUC) no difirieron de las observadas en ayunas. Iclusig puede administrarse con o sin alimentos. La administración concomitante de Iclusig con un inhibidor potente de la secreción de ácido gástrico dio como resultado una reducción leve de la C<sub>max</sub> de ponatinib, sin reducción del AUC<sub>(0-12)</sub>. **Distribución.** Ponatinib se une estrechamente (> 99%) a proteínas plasmáticas *in vitro*. El cociente sangre/plasma de ponatinib es de 0,96. Ponatinib no se ve desplazado por la administración concomitante de ibuprofeno, nifedipino,

propranolol, ácido salicílico o warfarina. En dosis diarias de 45 mg, la media geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 1101 l (94%), lo que indica que ponatinib se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. Estudios *in vitro* han señalado que ponatinib no es un sustrato ni un sustrato débil de la P-gp y la proteína de resistencia del cáncer de mama BCRP. Ponatinib no es sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 u OATP1B3, ni del transportador de cationes orgánicos OCT-1. **Biotransformación.** Ponatinib se metaboliza a ácido carboxílico inactivo por la acción de esterasas o amidasas y a un metabolito N-desmetilo por la acción de la CYP3A4 que es 4 veces menos activo que ponatinib. El ácido carboxílico y el metabolito N-desmetilo constituyen el 58% y el 2% de las concentraciones circulantes de ponatinib, respectivamente. En concentraciones séricas terapéuticas, ponatinib no inhibió los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos OATP1B1 o OATP1B3, los transportadores de cationes orgánicos OCT1, OCT2, los transportadores de aniones orgánicos OAT1 o OAT3, ni la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) *in vitro*. Por tanto, son improbables las interacciones farmacológicas clínicas como consecuencia de la inhibición, mediada por ponatinib, de los sustratos de estos transportadores. Las investigaciones *in vitro* indican que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas debido a una inhibición, mediada por ponatinib, sobre el metabolismo de los sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A o CYP2D6. Un estudio con hepatocitos humanos *in vitro* indicó que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas como consecuencia de una inducción, mediada por ponatinib, sobre el metabolismo de los sustratos de CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A. **Eliminación.** Tras dosis únicas y múltiples de 45 mg de Iclusig, la semivida de eliminación terminal de ponatinib fue de 22 horas, y se suelen alcanzar condiciones en estado estacionario en el plazo de una semana con la administración continua. Con la administración una vez al día, las exposiciones plasmáticas de ponatinib aumentan 1,5 veces aproximadamente entre la primera dosis y las condiciones en estado estacionario. Aunque las exposiciones plasmáticas de ponatinib alcanzaron niveles de estado estacionario con la administración continua, un análisis farmacocinético de la población predice un aumento limitado en el aclaramiento oral aparente durante las dos primeras semanas de administración continua, lo que no se considera clínicamente relevante. Ponatinib se elimina principalmente a través de las heces. Tras una sola dosis oral de ponatinib marcado con [<sup>14</sup>C], alrededor del 87% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y alrededor del 5% en la orina. Ponatinib sin modificar representó el 24% y < 1% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente; el resto de la dosis correspondió a los metabolitos. **Insuficiencia renal.** No se ha estudiado el uso de Iclusig en pacientes con insuficiencia renal. Aunque la excreción renal no es una vía principal de eliminación de ponatinib, no se ha determinado la posibilidad de que una insuficiencia renal moderada o grave afecte a la eliminación hepática (ver sección 4.2). **Insuficiencia hepática.** Se administró una dosis única de 30 mg de ponatinib a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, así como a voluntarios sanos con función hepática normal. La C<sub>max</sub> de ponatinib fue comparable entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los voluntarios sanos con función hepática normal. En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>(0-∞)</sub> de ponatinib fueron más bajos y la vida media de eliminación plasmática de ponatinib fue mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, pero no clínicamente significativamente diferente en voluntarios sanos con función hepática normal. Los datos *in vitro* no mostraron diferencias en la unión a proteína plasmática en muestras de plasma de sujetos sanos y de sujetos con insuficiencia hepática (leve, moderada y grave). No se observaron diferencias significativas en el perfil farmacocinético de ponatinib entre los voluntarios sanos con función hepática normal y los pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática. No es necesaria una reducción de la dosis inicial de Iclusig en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4). Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4). Iclusig no se ha estudiado a dosis superiores de 30 mg en pacientes con insuficiencia hepática (Childs-Pugh Clases A, B y C). **Factores intrínsecos que influyen en la farmacocinética de ponatinib.** No se han realizado estudios específicos para evaluar los efectos que pueden tener el sexo, la edad, el grupo étnico y el peso corporal sobre la farmacocinética de ponatinib. Un análisis de farmacocinética poblacional integrada realizado con ponatinib indica que la edad puede ser un factor predictivo de variabilidad del aclaramiento oral aparente (CL/F). El sexo, la etnia y el peso corporal no eran predictivos para explicar la variabilidad farmacocinética intersujeto de ponatinib. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Iclusig se ha evaluado en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción, fototoxicidad y potencial carcinogénico. Ponatinib no mostró propiedades genotóxicas cuando se evaluó en los sistemas *in vitro* e *in vivo* habituales. Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes: Se observó agotamiento de los órganos linfáticos en estudios de toxicidad a dosis repetidas con ratas y macacos cangrejeros. Se comprobó que los efectos eran reversibles después de retirar el tratamiento. Se observaron alteraciones hiperplásicas o hipoplásicas de los condrocitos en la fisis en estudios de toxicidad a dosis repetidas con ratas. En ratas se detectaron alteraciones inflamatorias acompañadas de aumentos de los neutrófilos, los monocitos, los eosinófilos y las concentraciones de fibrinógeno en el prepucio y el clitoris tras la administración crónica. Se apreciaron alteraciones cutáneas en forma de costras, hiperqueratosis o eritema en estudios de toxicidad con macacos cangrejeros. Se observó piel seca y escamosa en estudios de toxicidad con ratas. En un estudio con ratas se detectaron edema corneal difuso con infiltración de células neutrófilas y anomalías hiperplásicas en el epitelio lenticular, indicativas de una reacción fototóxica leve, en animales tratados con 5 y 10 mg/kg de ponatinib. En macacos cangrejeros se detectaron soplos sistólicos sin correlación macroscópica o microscópica en algunos animales tratados con 5 y 45 mg/kg en el estudio de toxicidad de dosis única y con 1, 2,5 y 5 mg/kg en el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 4 semanas. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En macacos cangrejeros se observó atrofia folicular de la glándula tiroidea, acompañada casi siempre de una disminución de las concentraciones de T3 y una tendencia a un aumento de las concentraciones de TSH, en el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 4 semanas. Se detectaron hallazgos microscópicos en los ovarios (aumento de la atresia folicular) y los testículos (mínima degeneración de las células germinativas) relacionados con ponatinib en animales tratados con 5 mg/kg en estudios de toxicidad a dosis repetidas en macacos cangrejeros. Ponatinib en dosis de 3, 10 y 30 mg/kg produjo aumentos de la diuresis y la excreción de electrolitos y disminuyó el vaciamiento gástrico en estudios de farmacología de seguridad con ratas. En ratas se observó toxicidad embriofetal en forma de pérdida postimplantación, disminución del peso corporal fetal y múltiples alteraciones óseas y de partes blandas en dosis tóxicas maternas. También se observaron múltiples alteraciones óseas y de partes blandas fetales con dosis no tóxicas maternas. En un estudio de fertilidad realizado con ratas hembra y ratas macho, los parámetros de fertilidad de las hembras se redujeron a niveles de dosis correspondientes a la exposición clínica en humanos. Se notificó evidencia de pérdida embrionaria preimplantación y postimplantación en ratas hembras, por lo que ponatinib podría afectar a la fertilidad femenina. No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana. En crías de rata, se observó mortalidad asociada a efectos inflamatorios en animales tratados con una dosis de 3 mg/kg/día, así como reducciones del aumento del peso corporal con dosis de 0,75, 1,5 y 3 mg/kg/día durante las fases de tratamiento del periodo previo e inmediatamente posterior al destete. Ponatinib no afectó de manera adversa a los parámetros importantes del desarrollo en el estudio de toxicidad en crías. En un estudio de carcinogénicidad a dos años realizado con ratas hembra y ratas macho, la administración oral de 0,05, 0,1 y 0,2 mg/kg/día a machos y de 0,2 y 0,4 mg/kg/día a hembras de ponatinib no produjo ningún efecto tumorigénico. La dosis de 0,8 mg/kg/día en hembras produjo un nivel de exposición plasmática por lo general inferior o equivalente a la exposición humana en un rango de dosis de 15 mg a 45 mg diarios. Con esa dosis se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de carcinoma de células escamosas del clitoris. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo en humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Lactosa monohidrato. Celulosa microcristalina. Glicolato sódico de almidón. Silíce coloidal anhidra. Estearato de magnesio. **Recubrimiento del comprimido.** Talco. Macrogol 4000. Alcohol polivinílico. Dióxido de titanio (E171). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Período de validez.** 4 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar el medicamento en el envase original para protegerlo de la luz. El frasco contiene un recipiente sellado que contiene un desecante de tamiz molecular. Conservar el recipiente dentro del frasco. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) con tapón de rosca, que contienen 30, 60 o 180 comprimidos recubiertos con película y un recipiente de plástico con un desecante de tamiz molecular. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca, que contienen 30 comprimidos recubiertos con película y un recipiente de plástico con un desecante de tamiz molecular. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca, que contienen 30 o 90 comprimidos recubiertos con película y un recipiente de plástico con un desecante de tamiz molecular. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Eliminación. Ninguna especial para su eliminación. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Incyte Biosciences Distribution B.V. Paasheuveweg 25. 1105 BP Amsterdam. Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. EU/11/13/839/001. EU/11/13/839/002. EU/11/13/839/005. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. EU/11/13/839/006. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. EU/11/13/839/003. EU/11/13/839/004. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 17/julio/2013. Fecha de la última renovación: 8/febrero/2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 24/marzo/2022. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso Hospitalario. Iclusig 15mg (C.N. 712361) 30mg (C.N. 712360) y 45mg (C.N. 699529), 30 comprimidos recubiertos con película. PRECIO INDUSTRIAL NOTIFICADO: 5.369 €.