

Nibclus
Ponatinib 15 mg y 45 mg
Comprimidos recubiertos

**Guía de manejo de ponatinib para el profesional de la salud: Guía de dosificación,
administración, seguimiento y gestión de riesgos**

Esta guía para profesionales de la salud tiene la intención de proporcionar orientación a los mismos sobre ponatinib en relación con las indicaciones terapéuticas, dosificación y administración incluyendo consideraciones para la administración, advertencias y precauciones, contraindicaciones, uso en poblaciones especiales y eventos adversos.

Es también propósito de esta guía informar a los profesionales de la salud cómo pueden minimizar los riesgos importantes asociados con ponatinib. Esta guía es una condición obligatoria de la autorización de comercialización.

Contenido

| | |
|--|-----------|
| Indicaciones terapéuticas | 4 |
| Posología y modo de administración | 4 |
| Consideraciones para la administración..... | 8 |
| Contraindicaciones | 8 |
| Advertencias y precauciones especiales de empleo | 9 |
| Insuficiencia cardíaca/disfunción ventricular izquierda | 9 |
| Eventos isquémicos (cardíacos, cerebrovasculares, entre otros)- Riesgo de oclusión vascular | 9 |
| Eventos vasculares retinianos | 11 |
| Hipertensión | 11 |
| Edema y retención de líquidos | 12 |
| Prolongación del intervalo QTc..... | 12 |
| Hemorragia..... | 13 |
| Pancreatitis, incremento de amilasa y lipasa | 14 |
| Anormalidades en los estudios de función hepática | 14 |
| Mielosupresión (anemia, trombocitopenia, neutropenia)..... | 14 |
| Infecciones | 14 |
| Reacciones cutáneas (rash, eritema, piel seca, dermatitis acneiforme, rash exfoliativo)..... | 15 |
| Hipofosfatemia y síntomas relacionados | 15 |
| Neuropatía | 15 |
| Disfunción tiroidea | 16 |
| Hipertensión pulmonar | 16 |
| Uso en poblaciones especiales | 17 |
| Pacientes de edad avanzada | 17 |
| Insuficiencia hepática | 17 |
| Insuficiencia renal..... | 17 |
| Embarazo y lactancia | 18 |
| Efecto sobre la fertilidad | 18 |
| Interacciones farmacológicas | 19 |
| Asesoramiento al paciente | 20 |
| Informe de eventos adversos | 21 |
| Plan de gestión de riesgos (PGR) | 22 |

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| Comunicación de riesgos | 22 |
| Sitio web | 22 |

Indicaciones terapéuticas

Nibclus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase crónica (FC) con resistencia o intolerancia a al menos dos inhibidores de la quinasa previos.

Nibclus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LMC en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB); o con Leucemia Linfoblástica Aguda positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+ LLA), para los cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la quinasa.

Nibclus está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica, acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+ T315I+.

Nibclus no está indicado y no se recomienda para tratar a personas con CML-FC recién diagnosticada.

Posología y modo de administración

Pacientes adultos con LMC - FC:

La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día con una reducción a 15 mg una vez al día al lograr $\leq 1\%$ de BCR-ABL1IS. Los pacientes con pérdida de respuesta pueden volver a aumentar la dosis de ponatinib a una dosis previamente tolerada de 30 mg o 45 mg una vez al día. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. También se debe considerar discontinuar ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

Pacientes adultos con LMC - FA o LMC - FB y Ph+ ALL:

No se ha identificado la dosis óptima de ponatinib.

La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. Considerar la reducción de la dosis de ponatinib para los pacientes con LMC - FA que hayan logrado una respuesta citogenética mayor. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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

Forma de administración

Aconsejar a los pacientes lo siguiente:

- Nibclus se puede ingerir con o sin alimentos
- Tragar los comprimidos recubiertos enteros. No triturar, romper, cortar, ni masticar los comprimidos recubiertos
- En caso de olvido de dosis, tomar la siguiente dosis al día siguiente a la hora programada regularmente

Modificaciones de dosis para reacciones adversas

La Tabla 1 muestra las modificaciones de dosis recomendadas de ponatinib para reacciones adversas y se observan las reducciones de dosis recomendadas de ponatinib para reacciones adversas.

| Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas de ponatinib para Reacciones Adversas | | |
|---|---------------------------------|---|
| Reacciones Adversas | Gravedad | Modificaciones de dosis |
| AOE: cardiovascular o cerebrovascular | Grado 1 | Interrumpir ponatinib hasta que se resuelva, luego reanudar a la misma dosis. |
| | Grado 2 | Interrumpir ponatinib hasta grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. Discontinuar ponatinib si reaparece. |
| | Grado 3 o 4 | Discontinuar ponatinib. |
| AOE: vascular periférico y otros o VTE | Grado 1 | Interrumpir ponatinib hasta que se resuelva, luego reanudar con la misma dosis. |
| | Grado 2 | Interrumpir ponatinib hasta grado 0 o 1, luego reanudar con la misma dosis. En caso de recurrencia, interrumpir ponatinib hasta grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. |
| | Grado 3 | Interrumpir ponatinib hasta grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. Discontinuar ponatinib si reaparece. |
| | Grado 4 | Discontinuar ponatinib. |
| Insuficiencia Cardíaca | Grado 2 o 3 | Interrumpir ponatinib hasta grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. Discontinuar ponatinib si reaparece. |
| | Grado 4 | Discontinuar ponatinib. |
| Hepatotoxicidad | AST o ALT más de 3 veces el ULN | Interrumpir ponatinib hasta grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. |

| | | |
|--|--|--|
| | AST o ALT al menos 3 veces el ULN concurrente con bilirrubina más de 2 veces el ULN y fosfatasa alcalina menos de 2 veces el ULN | Discontinuar ponatinib. |
| Pancreatitis y Aumento de la Lipasa | Lipasa sérica más de 1 a 1,5 veces el ULN | Considerar la interrupción ponatinib hasta que se resuelva, luego reanudar con la misma dosis. |
| | Lipasa sérica más de 1,5 a 2 veces el ULN, 2 a 5 veces el ULN y asintomática, o pancreatitis radiológica asintomática | Interrumpir ponatinib hasta grado 0 o 1 (<1,5 veces el ULN), luego reanudar con la siguiente dosis más baja. |
| | Lipasa sérica más de 2 a 5 veces el ULN y sintomática, pancreatitis sintomática de grado 3, o lipasa sérica más de 5 veces el ULN y asintomática | Interrumpir ponatinib hasta la resolución completa de los síntomas y después de la recuperación del aumento de la lipasa de grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. |
| | Pancreatitis sintomática y lipasa sérica superior a 5 veces el ULN | Discontinuar ponatinib. |
| Mielosupresión | RAN inferior a $1 \times 10^9/L$ o plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$ | Interrumpir ponatinib hasta que el RAN sea de al menos $1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas al menos $75 \times 10^9/L$, luego reanudar con la misma dosis. En caso de recurrencia, interrumpir ponatinib hasta resolución, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. |
| Otras Reacciones Adversas No Hematológicas | Grado 1 | Interrumpir ponatinib hasta que se resuelva, luego reanudar con la misma dosis. |
| | Grado 2 | Interrumpir ponatinib hasta grado 0 o 1, luego reanudar con la misma dosis. En caso de recurrencia, interrumpir |

| | | |
|--|-------------|--|
| | | ponatinib hasta grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. |
| | Grado 3 o 4 | Interrumpir ponatinib hasta grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. Discontinuar ponatinib si reaparece. |

Basándose en CTCAE v5.0: Grado 1 - leve, Grado 2 - moderado, Grado 3 - grave, Grado 4 - potencialmente mortal

ULN = Límite superior a lo normal para el laboratorio; AOE = Evento Oclusivo Arterial; VTE = Evento Tromboembólico Venoso; RAN = recuento absoluto de neutrófilos

| Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de ponatinib para Reacciones Adversas | | |
|--|--|---|
| Reducción de Dosis | Posología para los Pacientes con LMC - FC | Posología para los Pacientes con LMC - FA, LMC - FB, y Ph+ ALL |
| Primera | 30 mg por vía oral una vez al día | 30 mg por vía oral una vez al día |
| Segunda | 15 mg por vía oral una vez al día | 15 mg por vía oral una vez al día |
| Tercera | 10 mg por vía oral una vez al día | Interrumpir permanentemente |
| Reducción Subsecuente | Interrumpir permanentemente Ponatinib en los pacientes que no puedan tolerar 10 mg por vía oral una vez al día. | Ponatinib en los pacientes que no puedan tolerar 15 mg por vía oral una vez al día. |

Modificación de dosis para la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A

Evitar la administración concomitante de ponatinib con inductores potentes de CYP3A. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente de CYP3A, reducir la dosis de ponatinib como se recomienda en la Tabla 3.

Después de discontinuar el inhibidor potente de CYP3A durante 3 a 5 vidas medias de eliminación, reanudar la dosis de ponatinib que fue tolerada antes de iniciar el inhibidor potente de CYP3A.

| Tabla 3: Posología recomendada de ponatinib para la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A | |
|--|---|
| Posología de ponatinib vigente | Posología recomendada de ponatinib con un inhibidor |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | potente de CYP3A |
| 45 mg por vía oral una vez al día | 30 mg por vía oral una vez al día |
| 30 mg por vía oral una vez al día | 15 mg por vía oral una vez al día |
| 15 mg por vía oral una vez al día | 10 mg por vía oral una vez al día |
| 10 mg por vía oral una vez al día | Evitar la administración concomitante de ponatinib con un inductor potente de CYP3A. |

Posología para los pacientes con insuficiencia hepática

Reducir la dosis inicial de ponatinib de 45 mg una vez al día a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática preexistente (Child-Pugh A, B, o C).

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros. No triturar, romper, cortar, ni masticar los comprimidos recubiertos. Ponatinib puede tomarse con o sin alimentos.

Consideraciones para la 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.

Contraindicaciones

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

Antes de administrar ponatinib

Discuta los riesgos con los pacientes usando la Guía de manejo de medicación para pacientes y aquellos que lo asistan el paciente y asegúrese de que el paciente firme el Formulario de Consentimiento Informado.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia cardíaca/disfunción ventricular izquierda

Pacientes tratados con ponatinib presentaron insuficiencia cardíaca mortal y grave o disfunción ventricular izquierda, incluidos acontecimientos relacionados con episodios oclusivos vasculares previos. De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en el estudio OPTIC, ocurrieron eventos de insuficiencia cardíaca en el 12% de los pacientes. El 1,1% experimentó insuficiencia cardíaca grave (grado 3 o 4). Los eventos de insuficiencia cardíaca notificados con más frecuencia (> 1 paciente cada uno) fueron hipertrofia ventricular izquierda (2,1%) y aumento de BNP (2,1%).

En el estudio PACE se produjo una insuficiencia cardíaca grave o mortal. Los eventos de insuficiencia cardíaca ocurrieron en el 9% de 449 pacientes; El 7% experimentó insuficiencia cardíaca grave o grave (grado 3 o superior). Los eventos de insuficiencia cardíaca notificados con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fueron insuficiencia cardíaca congestiva (3,1%) y fracción de eyección reducida (2,9%) e insuficiencia cardíaca (2%).

Se debe controlar la aparición de signos o síntomas en los pacientes que manifiesten insuficiencia cardíaca y tratarlos según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con ponatinib. Se debe considerar la suspensión de ponatinib en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca grave.

Eventos isquémicos (cardíacos, cerebrovasculares y vasculares periféricos)- Riesgo de oclusión vascular

Se han descrito trombosis y oclusiones arteriales y venosas, incluidos infarto de miocardio mortal, ictus, oclusiones vasculares retinianas asociadas en algunos casos a trastornos visuales permanentes o pérdida de la visión, estenosis de las grandes arterias cerebrales, vasculopatía periférica grave y la necesidad de procedimientos de revascularización urgente en pacientes tratados con ponatinib. 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 vascular 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 vasculares esté relacionado con la dosis.

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

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

El tiempo mediano hasta el inicio de los primeros eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y periféricos arteriales vasculares oclusivos fue de 351, 611 y 605 días, respectivamente.

No se debe utilizar ponatinib 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.

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 tromboembolismo y oclusión vascular y, en caso de detectarse pérdida de visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico (fundoscopia incluida). En caso de detectarse oclusión vascular, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con ponatinib. La decisión de reanudar el tratamiento con ponatinib debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo.

Evento trombótico/embólico venoso (incluyendo evento trombótico de la vena retiniana y pérdida de la visión)

Se han producido eventos tromboembólicos venosos severos o serios en pacientes que recibieron Ponatinib. De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en OPTIC, 1 paciente experimentó un evento tromboembólico venoso (oclusión de la vena retiniana de grado 1).

En PACE, los eventos tromboembólicos venosos ocurrieron en el 6% de 449 pacientes, incluidos los graves o graves (grado 3 o 4) en el 5,8%. Los eventos tromboembólicos venosos 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. Los eventos tromboembólicos venosos ocurrieron en el 10% de los 62 pacientes con LMC fase blástica, el 9% de los 32 pacientes con LLA Ph +, el 6% de los 270 pacientes con LMC-fase crónica y el 3,5% de los 85 pacientes con LMC-fase acelerada.

Se debe controlar la aparición de signos de tromboembolismo. Se debe interrumpir de forma inmediata el tratamiento con ponatinib en caso de tromboembolismo. Se deberá considerar el beneficio-riesgo para guiar la decisión de reiniciar el tratamiento con ponatinib.

En pacientes tratados con ponatinib se han 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).

Eventos vasculares retinianos (evento arterial oclusivo de retina, pérdida de la visión) y toxicidad ocular

En pacientes tratados con ponatinib se han producido toxicidades oculares graves que conducen a ceguera o visión borrosa.

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 severa o seria. Las toxicidades oculares más frecuentes fueron visión borrosa y dolor ocular. En el 2,1% de los pacientes se produjeron toxicidades retinianas, incluida la degeneración macular relacionada con la edad y la oclusión de las venas retinianas.

En PACE, se produjeron toxicidades oculares en el 30% de 449 pacientes. El 3,6% experimentó una toxicidad ocular grave. Las toxicidades oculares más frecuentes fueron ojo seco, visión borrosa y dolor ocular. Se produjeron toxicidades retinianas en el 3,6% de los pacientes. Las toxicidades retinianas más frecuentes fueron edema macular, oclusión de la vena retiniana, hemorragia retiniana y flotadores vítreos (0,7% cada uno).

Es recomendable realizar exámenes completos de la vista al inicio del estudio y periódicamente durante el tratamiento.

Hipertensión

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales, incluida la estenosis de la arteria renal. Durante el tratamiento con ponatinib, 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 ponatinib se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

En el caso de un empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente al tratamiento, interrumpa el tratamiento y considere la evaluación de la estenosis de la arteria renal.

Pacientes tratados con ponatinib presentaron hipertensión seria o severa, incluyendo crisis hipertensiva, 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.

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

Edema y retención de líquidos

En el ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con inhibidores de tirosina-quinasa (ITC), incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL que recibieron 45 mg de ponatinib una vez al día se observó muy frecuentemente edema periférico y frecuentemente retención de líquidos, derrame pericárdico y pleural, edema facial, edema periorbitario y edema palpebral.

Se han producido episodios de retención de líquidos graves y mortales en pacientes que recibieron ponatinib.

De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en el estudio OPTIC, se produjo retención de líquidos en el 5% de los pacientes. Los eventos de retención de líquidos más frecuentes fueron edema periférico (2,1%) y derrame pleural (2,1%).

En el estudio PACE, los eventos de retención de líquidos ocurrieron en el 33% de 449 pacientes; El 4,5% experimentó una retención de líquidos grave. Un caso de edema cerebral fue fatal. La retención de líquidos grave incluyó derrame pleural (1,6%), derrame pericárdico (1,6%) y angioedema (0,4%). Los eventos de retención de líquidos más frecuentes fueron edema periférico (17%), derrame pleural (9%), derrame pericárdico (4,2%) e hinchazón periférica (3,8%).

Se debe controlar la retención de líquidos y tratar a los pacientes según esté indicado clínicamente. Interrumpir, y luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida o suspender ponatinib en función de la recurrencia / gravedad del cuadro.

Prolongación del intervalo QTc-arritmias

En el ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con ITC, incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL que recibieron 45 mg de ponatinib una vez al día se observó frecuentemente fibrilación auricular y aleteo auricular.

Se investigó una posible prolongación del QT con ponatinib en 39 pacientes con leucemia que recibieron 30 mg, 45 mg o 60 mg de este medicamento una vez al día. Se obtuvieron ECG seriados por triplicado en el momento basal y en estado estacionario para determinar el efecto de ponatinib en los intervalos QT. No se detectaron variaciones clínicamente importantes del intervalo QTc medio (es decir, >20 ms) con respecto

al momento basal en el estudio. Además, los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos no indicaron una relación exposición-efecto, con una variación media estimada del QTcF de $-6,4$ ms (intervalo de confianza superior $-0,9$ ms) en la $C_{\text{máx}}$ en el grupo de 60 mg. 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. De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en el estudio OPTIC, se produjeron arritmias cardíacas en el 15% de los pacientes; El 4,3% experimentó arritmias cardíacas de grado 3 o 4. Las arritmias cardíacas de grado 3 o 4 incluyeron fibrilación auricular, paro cardiorrespiratorio, extrasístoles supraventriculares y síncope.

En el estudio PACE, las arritmias cardíacas ocurrieron en el 20% de 449 pacientes; El 7% experimentó arritmias cardíacas de grado 3 o 4. Se produjeron arritmias ventriculares en el 3,4% de los 89 pacientes que informaron una arritmia, y un evento fue de grado 3 o 4. Las bradiarritmias sintomáticas que llevaron al implante de marcapasos ocurrieron en el 1% de los pacientes. La fibrilación auricular fue la arritmia cardíaca más frecuente (8%), con un 3,3% de grado 3 o 4. Otros eventos de arritmia de grado 3 o 4 incluyeron síncope (2%), taquicardia y bradicardia (0,4% cada una) y prolongación del intervalo QT. aleteo auricular, bradicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, taquicardia auricular, bloqueo auriculoventricular completo, paro cardiorrespiratorio, pérdida del conocimiento y disfunción del nódulo sinusal (0,2% cada uno). En 31 pacientes, la arritmia llevó a la hospitalización.

Se deben controlar los signos y síntomas que sugieran una frecuencia cardíaca lenta (desmayos, mareos) o una frecuencia cardíaca rápida (dolor de pecho, palpitaciones o mareos) y tratar a los pacientes según esté clínicamente indicado. Interrumpir y luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida o suspender ponatinib según la gravedad.

Hemorragia

Pacientes tratados con ponatinib sufrieron acontecimientos hemorrágicos y hemorragias graves, incluidas muertes. La incidencia de los acontecimientos hemorrágicos graves fue mayor en los pacientes con LMC FA, LMC FB y LLA Ph+. Las hemorragias cerebrales y gastrointestinales fueron los acontecimientos hemorrágicos graves 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 ponatinib cuando se producen hemorragias graves o intensas y evaluar la situación.

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

Pancreatitis, incremento de amilasa y lipasa

Ponatinib puede producir pancreatitis. La frecuencia de la pancreatitis es mayor en los dos primeros meses de uso. Hay que determinar la lipasa sérica cada dos 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 ponatinib y averiguar la presencia de signos de pancreatitis en los pacientes. 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.

Anormalidades en los estudios de función hepática

Ponatinib puede aumentar las enzimas hepáticas ALT, 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 debe monitorizar de manera periódica según esté clínicamente indicado.

Mielosupresión (anemia, trombocitopenia, neutropenia)

Ponatinib 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 ponatinib o reduciendo la dosis.

Infecciones

En el ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con ITC, incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL que recibieron 45 mg de ponatinib una vez al día se observó muy frecuentemente infección de las vías respiratorias altas y frecuentemente neumonía, sepsis, foliculitis, celulitis.

Las reacciones adversas graves más frecuentes > 2% (frecuencias asociadas al tratamiento) incluyeron neumonía (7,3%), sepsis (2,4%), celulitis (2,2%) e infección urinaria (2,0%).

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. La reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus ha ocurrido después de que estos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Algunos casos resultaron en insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que condujo al trasplante de hígado o un resultado fatal.

Los pacientes deben someterse a una prueba de infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con ponatinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades del hígado y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología positiva de la hepatitis B (incluyendo aquellos con enfermedad activa) y en los pacientes que resulten positivos para la infección por el VHB durante el tratamiento. Los portadores de VHB que requieran tratamiento con ponatinib deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la terminación del tratamiento.

Reacciones cutáneas (erupción, eritema, piel seca, dermatitis acneiforme, erupción exfoliativa)

En el ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con ITC, incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL que recibieron 45 mg de Ponatinib una vez al día se observó frecuentemente exantema pruriginoso, exantema exfoliativo, eritema, alopecia, exfoliación de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis, petequias, equimosis, dolor cutáneo, dermatitis exfoliativa, hiperqueratosis, hiperpigmentación de la piel.

Se han notificado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson) con algunos inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL.

Hipofosfatemia y síntomas relacionados

Se notificaron disminuciones de cualquier grado en el fósforo sérico en el 25% de los pacientes tratados con ponatinib, con disminuciones de grado 3 en el 7% de los pacientes en el ensayo de fase II (no se notificaron disminuciones de grado 4). Los síntomas relacionados con la hipofosfatemia no se asociaron con estos períodos de disminución del fósforo y la relevancia clínica parece ser menor.

Neuropatía

En el ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con ITC, incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL que recibieron 45 mg de ponatinib una vez al día se observó frecuentemente neuropatía periférica.

De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en el estudio OPTIC, se produjo neuropatía en el 7% de los pacientes. La neuropatía periférica ocurrió en el 6% de los pacientes. Las neuropatías periféricas notificadas con mayor frecuencia fueron hipoestesia (2,1%), debilidad muscular (2,1%) y parestesia (2,1%). Se desarrolló neuropatía craneal en 1 paciente. El tiempo medio de aparición de la neuropatía periférica fue 7,7 meses (rango: 1,5 meses a 1,4 años).

En el estudio PACE, la neuropatía ocurrió en el 22% de los pacientes; El 2,4% experimentó neuropatía de grado 3 o 4. La neuropatía periférica se presentó 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%). La neuropatía craneal se desarrolló en el 3% de los pacientes; 0,7% fueron de grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neuropatía periférica y la neuropatía craneal fue 5,3 meses (rango: 1 día a 4,6 años) y 1,2 años (rango: 18 días a 4 años), respectivamente. Todos los eventos graves se informaron como resueltos.

Se debe monitorear a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Interrumpir, y luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida o suspender ponatinib en función de la gravedad.

Disfunción tiroidea

En los estudios preclínicos 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.

En el ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con ITC, incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL que recibieron 45 mg de ponatinib una vez al día se observó frecuentemente hipotiroidismo. 2,3% de los pacientes presentaron hipotiroidismo y del 0,3% de los pacientes con hipertiroidismo. Los eventos adversos del hipotiroidismo informados en el programa clínico de ponatinib fueron solo de grado 1 o 2 y no se requirieron modificaciones de dosis ni interrupciones para controlarlos.

Hipertensión pulmonar

En el ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con ITC, incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL que recibieron 45 mg de ponatinib una vez al día se observó frecuentemente hipertensión pulmonar.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

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 ponatinib y reanudarlo 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.

Uso en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 449 pacientes del estudio clínico de ponatinib, 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.

Al administrar una dosis oral única de 30 mg de ponatinib a sujetos con función hepática normal y a sujetos con insuficiencia hepática leve [Child-Pugh A], moderada [Child-Pugh B] y grave [Child-Pugh C], donde se observó que en comparación con los sujetos con función hepática normal, no hubo una tendencia de aumento exposición a ponatinib en sujetos con insuficiencia hepática, aunque sí hubo una mayor incidencia de reacciones adversas (p. ej., trastornos gastrointestinales, incluido un caso de pancreatitis grave) en sujetos con insuficiencia hepática en comparación con sujetos con función hepática normal.

Se recomienda tener precaución al administrar ponatinib a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. Ponatinib 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 Ponatinib sin problemas ni ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar ponatinib a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal.

Población pediátrica

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

Embarazo y lactancia

No hay datos suficientes sobre el uso de ponatinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Ponatinib 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.

Es recomendable realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil previo al inicio del tratamiento.

Las mujeres en edad fértil tratadas con ponatinib no deben quedar embarazadas durante el tratamiento y los hombres tratados con ponatinib no deben engendrar hijos durante el tratamiento. Se debe usar un método de anticoncepción eficaz durante el tratamiento. Aconsejar el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ponatinib y durante 3 semanas después de la última dosis.

Se desconoce si ponatinib afecta a la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional.

Se desconoce si ponatinib se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles no pueden excluir una posible excreción en la leche materna. Se debe aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con ponatinib y durante los 6 días posteriores a la última dosis. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con ponatinib.

Efecto sobre la fertilidad

Se desconoce el efecto de ponatinib en la fertilidad de los hombres y las mujeres. En ratas, el tratamiento con ponatinib ha demostrado que no produce efectos en la fertilidad de hembras y machos. La relevancia clínica sobre estos descubrimientos en fertilidad humana es aún desconocida.

Resumen de recomendaciones:

| Controles previos al inicio del tratamiento con Nibclus |
|---|
| Evaluación del estado cardiovascular del paciente, incluidos los antecedentes (HTA, diabetes, IAM, ACV, AIT, obesidad, dislipemia, tabaquismo, etc.) y la exploración física, y tratamiento activo los factores de riesgo cardiovascular. |
| Examen completo oftalmológico |
| Evaluación de medicación concomitante, con especial foco en anticoagulantes orales y/o anticonceptivos hormonales orales |
| Evaluación de antecedentes de pancreatitis, hipertrigliceridemia, alcoholismo |
| Realización de prueba de función hepática |
| Prueba de detección de VHB |

| |
|--|
| Evaluación de antecedentes de insuficiencia hepática o renal |
| Realización de pruebas de embarazo en mujeres con capacidad de gestación |

| Controles durante el tratamiento con Nibclus |
|---|
| Control del estado cardiovascular y optimización del tratamiento médico y complementario de las patologías que contribuyen al riesgo cardiovascular. |
| Control de aparición de signos de tromboembolismo y oclusión vascular y, en caso de detectarse pérdida de visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico (fundoscopia incluida). |
| Examen oftalmológico periódico |
| Control de la presión arterial |
| Control de presencia de signos y síntomas compatibles con retención de líquidos e insuficiencia cardíaca |
| Control de signos y síntomas compatibles con arritmias cardíacas |
| Determinación de la lipasa sérica cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego de manera periódica |
| Control de la función hepática en forma periódica |
| Realización de hemograma completo cada dos semanas durante los tres primeros meses y luego una vez al mes o cuando esté clínicamente indicado |
| Control de presencia de signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la terminación del tratamiento. |
| Control de la presencia de signos y síntomas de neuropatía |

Interacciones farmacológicas

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 ponatinib y ketoconazol (400 mg al día), un potente inhibidor de la CYP3A, aumentó de forma moderada la exposición sistémica a ponatinib; los valores de $AUC_{0-\infty}$ y C_{\max} de ponatinib fueron un 78% y 47% mayores, respectivamente, que los observados cuando ponatinib se administró en monoterapia. Se requiere precaución, así como considerar la reducción de la dosis inicial de ponatinib 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 jugo 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 ponatinib en presencia de rifampicina (600 mg diarios), un inductor potente de la CYP3A, a 19 voluntarios sanos, ocasionó una reducción del $AUC_{0-\infty}$ y de la C_{\max} de ponatinib del 62 % y el 42 %, respectivamente, en comparación con la administración de ponatinib solo.

Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e hipérico, con ponatinib. En su lugar, se deben buscar

alternativas al inductor de la CYP3A4, salvo que el beneficio sea mayor que el posible riesgo de la exposición insuficiente a ponatinib.

Sustancias cuyas concentraciones séricas pueden resultar alteradas por ponatinib: Sustratos de transportadores

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

Se desconoce si ponatinib afecta a la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos.

Agentes reductores del ácido gástrico

La coadministración de ponatinib con múltiples dosis de lansoprazol (inhibidor de la bomba de protones) disminuyó el AUC_{0-INF} de ponatinib en un 6% y la C_{máx} en un 25%. Se desconoce la relevancia en pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de la bomba de protones.

En estudios in vitro se evidenció que ponatinib no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A o CYP2D6 y no induce CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A.

Para más información consulte el prospecto de Nibclus

Asesoramiento al paciente

Es importante que discuta con sus pacientes y, en los casos que aplique, con sus cuidadores los riesgos asociados con el uso de ponatinib.

Se ha confeccionado una Guía para pacientes y aquellos que lo asistan para ayudar a los pacientes a comprender los riesgos asociados con ponatinib. Es importante recordarles que consulten a su médico inmediatamente si experimentan algún efecto adverso.

Es importante que el médico:

- proporcione la Guía para pacientes y a aquellos que asistan a cada paciente que se le recete Nibclus.
- recuerde a los pacientes que usen la Guía que se les proporciona.
- discuta los riesgos con cada paciente y asegúrese que el paciente comprenda los riesgos potenciales del tratamiento.

Recuerde explicarle a su paciente que ponatinib puede provocarle el desarrollo de coágulos de sangre u obstrucción en los vasos sanguíneos (arterias y venas), el cual puede desencadenar un ataque cardíaco, un

derrame cerebral o la muerte. Un coágulo de sangre o una obstrucción en los vasos sanguíneos pueden impedir el flujo sanguíneo adecuado al corazón, cerebro, intestinos, piernas, ojos y otras partes de su cuerpo.

Debe recordar a los pacientes que busquen atención médica si experimentan cualquiera de los siguientes signos o síntomas compatibles con oclusión vascular:

- dolor o presión en el pecho
- dolor en los brazos, piernas, espalda, cuello o mandíbula
- dificultad para respirar
- entumecimiento o debilidad en un lado de su cuerpo
- hinchazón de la pierna
- problemas para hablar
- dolor de cabeza
- mareos
- dolor severo en el área del estómago
- disminución de la visión o pérdida de la visión, visión borrosa.
- convulsiones, dolor de cabeza, disminución en el estado de alerta, trastornos mentales, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas.

Recuerde explicarle al paciente que ponatinib puede causar problemas cardíacos, incluida insuficiencia cardíaca que puede ser grave y provocar la muerte. La insuficiencia cardíaca significa que el corazón no bombea sangre lo suficientemente bien.

Explíquele también que ponatinib puede causar irregularidades en los latidos del corazón y ataque al corazón.

Debe recordar a los pacientes que busquen atención médica si experimentan cualquiera de los siguientes signos o síntomas: dificultad para respirar, dolor de pecho, latidos cardíacos irregulares (rápidos o lentos), mareos o sensación de desmayo.

Informe de eventos adversos

Laboratorio Varifarma alienta a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas asociadas con el uso de ponatinib. Esto permite la rápida identificación de nueva información de seguridad y monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas a través de:

- Sistema Nacional de Farmacovigilancia
- Laboratorio Varifarma: <https://varifarma.ec/>

Al informar eventos adversos, proporcione tanta información como sea posible, incluyendo antecedentes médicos, cualquier medicamento concomitante, fecha de inicio del tratamiento y evento.

Plan de gestión de riesgos (PGR)

Nibclus cuenta con un PGR

Un sistema de gestión de riesgos, descrito en el PGR, es un conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia requeridas por la Autoridad Sanitaria para garantizar que los beneficios del medicamento superen sus riesgos.

El PGR de Nibclus se desarrolla con el objetivo de:

- Identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados con ponatinib, incluida la evaluación de la efectividad de esas actividades e intervenciones.

Comunicación de riesgos

Para comunicar ciertos riesgos sobre Nibclus, Laboratorio Varifarma ha desarrollado un plan de comunicación detallado para comunicar los riesgos descritos en el prospecto del producto

El PGR contempla además de esta Guía:

- una carta de comunicación para el profesional de la salud,
- un registro de pacientes tratados con Nibclus,
- una Guía para pacientes y aquellos que lo asistan, y
- la firma de un consentimiento informado.

Sitio web

Todos los materiales educativos están disponibles en la página web de Laboratorio Varifarma:

<https://varifarma.ec/>

Puede comunicar eventos adversos a: farmacovigilancia@varifarma.ec