



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-80406181-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-80406181-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CATALYSIS ARGENTINA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ICLUSIG / PONATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PONATINIB 15 y 45 mg, aprobada por Certificado N° 58.727.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma CATALYSIS ARGENTINA SA, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ICLUSIG / PONATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PONATINIB 15 y 45 mg, el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2020-10369625-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-10369524-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-10369412-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-10369296-APN-DERM#ANMAT, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-10369750-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-10369956-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.727, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

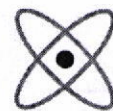
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-80406181-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.07 09:45:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.07 09:45:03 -03:00

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



CATALYSIS
ARGENTINA

PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 MG
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Iclusig y para qué se utiliza

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

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

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT
Catalysis Argentina S.A.

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Iclusig

No tome Iclusig

- Si es alérgico a Ponatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

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

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

Su médico realizará:

- Evaluaciones de la función del corazón y del estado de las arterias y las venas.
- Un análisis de sangre completo. Se realizará de manera periódica, según lo indique su médico.
- Pruebas para medir una proteína sérica conocida como lipasa. Si aumenta la lipasa, es posible que haya que interrumpir el tratamiento o reducir la dosis.
- Pruebas hepáticas. Se realizarán pruebas de función hepática de manera periódica, según indique su médico.

Niños y adolescentes

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



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

Uso de Iclusig con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Los siguientes medicamentos pueden afectar a Iclusig o ser afectados por este medicamento:

- Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol: medicamentos para tratar infecciones por hongos.
- Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir: medicamentos para tratar la infección por el VIH.
- Claritromicina, Telitromicina, Troleandomicina: medicamentos para tratar infecciones por bacterias.
- Nefazodona: un medicamento para tratar la depresión.
- Hierba de San Juan: un medicamento a base de plantas para tratar la depresión.
- Carbamazepina: un medicamento para tratar la epilepsia, los estados de euforia y depresión y determinados trastornos dolorosos.
- Fenobarbital, Fenitoína: medicamentos para tratar la epilepsia.
- Rifabutina, Rifampicina: medicamentos para tratar la tuberculosis u otras infecciones.
- Digoxina: un medicamento para tratar la insuficiencia cardíaca.
- Dabigatrán: un medicamento para impedir la formación de coágulos sanguíneos.
- Colchicina: un medicamento para tratar los ataques de gota.
- Pravastatina, Rosuvastatina: medicamentos para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol.
- Metotrexato: un medicamento para tratar la inflamación articular grave (artritis reumatoide), el cáncer y la psoriasis, una enfermedad de la piel
- Sulfasalazina: un medicamento para tratar la inflamación articular reumática e intestinal grave.

Toma de Iclusig con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

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

• Anticoncepción en hombres y mujeres

Las **mujeres** en edad fértil tratadas con Iclusig no deben quedarse embarazadas. Se recomienda que los **hombres** tratados con Iclusig no engendren hijos durante el tratamiento. Se debe usar una anticoncepción eficaz durante el tratamiento.

Use Iclusig durante el embarazo solo si su médico le dice que es absolutamente necesario, ya que existe riesgo para el feto.

Farm. Verónica Padín
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.
IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



• **Lactancia**

Hay que interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con Iclusig. Se desconoce si Iclusig pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

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

Iclusig contiene lactosa.

Si el médico le ha dicho que tiene intolerancia al azúcar de la leche (lactosa), póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Iclusig

Siga exactamente las instrucciones de toma de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

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

Iclusig está disponible como:

- un comprimido recubierto con película de 45 mg para la dosis recomendada
- un comprimido recubierto con película de 15 mg para permitir ajuste de dosis.

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

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

- Se consigue una adecuada respuesta al tratamiento.
- Disminuye el número de unos leucocitos denominados neutrófilos.
- Disminuye el número de plaquetas.
- Se produce un efecto adverso grave que no afecta a la sangre:
 - inflamación del páncreas
 - aumento de las concentraciones de las proteínas séricas lipasa y amilasa
- Presenta problemas de corazón o de los vasos sanguíneos.
- Padece una enfermedad del hígado.

Se puede reanudar el uso de Iclusig en la misma dosis o una dosis menor una vez que se resuelva o controle el acontecimiento. Es posible que su médico evalúe su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

Forma de administración

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



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

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

Duración del tratamiento

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

Si toma más Iclusig del que debe

Consulte inmediatamente a su médico.

Si olvidó tomar Iclusig

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

Si interrumpe el tratamiento con Iclusig

No deje de tomar Iclusig sin la autorización de su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los pacientes de 65 o más años de edad tienen más probabilidades de resultar afectados por los efectos adversos.

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

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

Efectos adversos graves (frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- Infección pulmonar.
- Inflamación del páncreas. Informe a su médico inmediatamente si se le inflama el páncreas. Los síntomas son dolor intenso en la región del estómago y la espalda.
- Fiebre, a menudo con otros signos de infección debido a una disminución del número de glóbulos blancos.
- Ataque al corazón.
- Cambios en las concentraciones sanguíneas:
 - disminución del número de glóbulos rojos (los síntomas incluyen: debilidad, mareo y fatiga).
 - disminución del número de plaquetas sanguíneas (los síntomas incluyen: aumento de la tendencia a sufrir hemorragias o moretones).

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



- disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamado neutrófilos (los síntomas incluyen: aumento de la tendencia a sufrir infecciones).
- aumento de la concentración de un tipo de proteína sérica llamada lipasa.
- Alteración del ritmo cardíaco, pulso anormal.
- Insuficiencia cardíaca (los síntomas incluyen: debilidad, fatiga e hinchazón de las piernas).
- Presión que cause incomodidad, sensación de plenitud, constricción o dolor en el centro del pecho (angina de pecho) y dolor de pecho no relacionado con el corazón.
- Hipertensión arterial.
- Estrechamiento de las arterias cerebrales.
- Problemas de los vasos sanguíneos del corazón.
- Infección sanguínea.
- Hinchazón, o zonas rojas en la piel que se sienten calientes y sensibles (celulitis).
- Deshidratación.
- Dificultad para respirar.
- Fluido en el tórax (puede causar dificultades respiratorias).
- Diarrea.
- Formación de un coágulo sanguíneo en una vena profunda, obstrucción venosa repentina, o coágulo sanguíneo en un vaso sanguíneo del pulmón (los síntomas incluyen: rubefacción, sofoco, enrojecimiento de la cara y dificultad para respirar).
- Accidente cerebrovascular (los síntomas incluyen: dificultad para hablar o moverse, somnolencia, migrañas y sensación anómala).
- Problemas de la circulación sanguínea (los síntomas incluyen: dolor en las piernas o los brazos y enfriamiento de las manos y los pies).
- Coágulo sanguíneo en la arteria carótida.
- Estreñimiento.
- Reducción del sodio en sangre.
- Aumento de la tendencia a sufrir hemorragias o moretones.

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

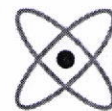
Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Infección de las vías respiratorias altas.
- Disminución del apetito.
- Insomnio.
- Dolor de cabeza, mareo.
- Tos.
- Diarrea, vómitos, náuseas.
- Aumento de las concentraciones sanguíneas de varias enzimas hepáticas llamadas:

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica

IF 2019-80763999-APN-DGA#ANMAT
Catalysis Argentina S.A.

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



CATALYSIS
ARGENTINA

- alanina aminotransferasa
- aspartato aminotransferasa
- Erupción cutánea, sequedad cutánea.
- Dolor en los huesos, articulaciones, músculos, espalda, los brazos o las piernas, espasmos musculares.
- Fatiga, acumulación de fluido en los brazos y/o las piernas, fiebre, dolor.

Efectos adversos frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- Inflamación de los folículos pilosos, hinchazón, zonas rojas en la piel o debajo de la piel que se sienten calientes y sensibles.
- Actividad reducida de la glándula tiroides.
- Retención de líquidos.
- Concentraciones bajas de calcio, fosfato o potasio en la sangre.
- Aumento de las concentraciones de azúcar o de ácido úrico en la sangre, valores elevados de triglicéridos (grasa) en la sangre.
- Pérdida de peso.
- Accidente cerebrovascular transitorio.
- Trastorno nervioso en los brazos o las piernas (a menudo causa entumecimiento y dolor en las manos y los pies).
- Aletargamiento, migrañas.
- Aumento o disminución del sentido del tacto o la sensibilidad, sensación anómala como pinchazos, hormigueo o picor.
- Visión borrosa, sequedad ocular, infección en el ojo.
- Inflamación del tejido de los párpados o de alrededor de los ojos por exceso de líquido.
- Palpitación.
- Dolor en una o ambas piernas al caminar o hacer ejercicio, que desaparece tras descansar unos minutos.
- Sofocos, rubefacción.
- Hemorragia nasal, dificultad para emitir sonidos con la voz, hipertensión pulmonar.
- Aumento de las concentraciones sanguíneas de enzimas del hígado y del páncreas:
 - amilasa
 - fosfatasa alcalina
 - gamma-glutamilttransferasa
- Ardor de estómago causado por el reflujo de los jugos gástricos, inflamación de la boca, molestias, indigestión o hinchazón abdominal, sequedad bucal
- Hemorragia estomacal (los síntomas incluyen: dolor estomacal, vómitos de sangre)
- Aumento de la concentración sanguínea de bilirrubina, la sustancia de degradación amarilla del pigmento sanguíneo.
- Dolor de huesos o de cuello.

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



- Erupción cutánea, prurito, descamación de la piel, engrosamiento anormal de la piel, enrojecimiento, formación de moretones, dolor en la piel, cambios en el color de la piel, caída del cabello.
- Inflamación de la cara debido a la acumulación de fluidos.
- Sudores nocturnos, aumento de la sudoración.
- Disfunción eréctil (incapacidad para desarrollar o mantener una erección).
- Escalofríos, enfermedad pseudogripal.

Efectos adversos poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):

- Trastornos metabólicos causados por los productos de degradación de las células cancerosas en fase de destrucción.
- Hemorragias en el cerebro.
- Obstrucción de los vasos sanguíneos del ojo, alteración visual.
- Problemas cardíacos, dolor en la parte izquierda del pecho, disfunción de la cavidad cardíaca izquierda.
- Estrechamiento de los vasos sanguíneos, mala circulación sanguínea, aumento súbito de la presión sanguínea.
- Estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de un riñón o de ambos).
- Problemas circulatorios en el bazo.
- Daños en el hígado, ictericia (los síntomas incluyen: amarillamiento de la piel y los ojos).

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

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>, o llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234.

Usted puede contribuir a agilizar la detección de información sobre la seguridad, comunicando los efectos adversos que pudiera tener.

5. Conservación de Iclusig

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

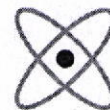
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase exterior y en la etiqueta del frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Almacenar a temperatura ambiente entre 20 a 25 °C, con excursiones permitidas entre 15 y 30 °C.

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

CE-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



CATALYSIS
ARGENTINA

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

6. Contenido del envase e información adicional

Principio activo: Ponatinib

Otros componentes inactivos: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. El recubrimiento del comprimido consiste de talco, polietilenglicol, alcohol polivinilo y dióxido de titanio.

Aspecto de Iclusig

Los comprimidos de Iclusig 15 mg son redondos, blancos, recubiertos, biconvexos, con la identificación "A5" grabada en la superficie de uno de los lados y liso en el otro lado.

Los comprimidos de Iclusig 45 mg son redondos, blancos, recubiertos, biconvexos, con la identificación "AP4" grabada en la superficie de uno de los lados y liso en el otro lado.

Mantener fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social (ANMAT).

Certificado Nº 56.727

Titular del certificado: Pint Pharma International S.A. – Suiza. Bajo licencia de Takeda Pharmaceuticals Co Ltd.

Elaborado por Patheon Inc. – 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada.

Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica M.N 14.702

Rev. 10-2019

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

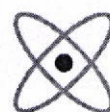
Referencia: EX-2019-80406181 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.14 13:07:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.14 13:07:30 -03:00

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



CATALYSIS
ARGENTINA

PROYECTO DE PROSPECTO

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 MG
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Iclusig 15 mg contiene:

Ponatinib (como clorhidrato)	15,000 mg
Lactosa monohidrato	40,150 mg
Celulosa microcristalina	40,150 mg
Almidón glicolato de sodio	4,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,200 mg
Estearato de magnesio	0,500 mg
Talco*	0,370 mg
Polietilenglicol*	0,505 mg
Alcohol polivinílico*	1,000 mg
Dióxido de Titanio*	0,625 mg

Cada comprimido recubierto de Iclusig 45 mg contiene:

Ponatinib (como clorhidrato)	45,000 mg
Lactosa monohidrato	120,450 mg
Celulosa microcristalina	120,450 mg
Almidón glicolato de sodio	12,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,600 mg
Estearato de magnesio	1,500 mg
Talco*	1,110 mg
Polietilenglicol*	1,515 mg
Alcohol polivinílico*	3,000 mg
Dióxido de Titanio *	1,875 mg

* Componentes de la cubierta.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la protein quinasa. Agente antineoplásico e inmunomodulador.
 Código ATC: L01XE24.

Farm. Verónica Padin
 Directora Técnica
 Apoderada
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



ADVERTENCIA: OCLUSIÓN ARTERIAL, TROMBOEMBOLISMO VENOSO, FALLA CARDÍACA y HEPATOTOXICIDAD

Oclusión arterial:

- Han ocurrido casos de Oclusión arterial en al menos 35% de los pacientes en tratamiento con ICLUSIG. Algunos pacientes han experimentado más de un tipo de eventos. Los eventos observados incluyen infarto de miocardio mortal, accidente cerebrovascular, estenosis de vasos arteriales grandes del cerebro, enfermedad vascular periférica grave y la necesidad de procedimiento de revascularización de urgencia. Han experimentado estos eventos pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, incluidos pacientes menores de 50 años. Se debe monitorear a los pacientes en busca de evidencia de oclusión arterial. Interrumpir o suspender ICLUSIG inmediatamente en caso de oclusión arterial. La decisión de reiniciar el tratamiento con ICLUSIG debe estar basado en una evaluación riesgo-beneficio.

Tromboembolismo venoso:

- Han ocurrido eventos tromboembólico venosos en el 6% de los pacientes tratados con ICLUSIG. Monitorear a los pacientes en busca de evidencia de tromboembolismo. Se debe considerar modificar la dosis o discontinuar el tratamiento en los pacientes que desarrollen tromboembolismo venoso grave.

Falla cardíaca:

- Falla cardíaca, incluyendo casos fatales, han ocurrido en el 9% de los pacientes tratados con ICLUSIG. Monitorear la función cardíaca. Interrumpir o discontinuar ICLUSIG en casos de falla cardíaca nuevos o que empeoren.

Hepatotoxicidad:

- Han ocurrido casos de hepatotoxicidad, falla hepática y muerte en pacientes tratados con ICLUSIG. Monitorear la función hepática. Interrumpir el tratamiento con ICLUSIG si se sospecha falla hepática.

1. INDICACIONES

ICLUSIG está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónica, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin quinasa.

ICLUSIG 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+.

Limitaciones de uso:

ICLUSIG no está indicado para el tratamiento de pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente.

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Ponatinib es un inhibidor de la quinasa. Ponatinib inhibió *in vitro* la actividad de la tirosin quinasa de ABL y la mutación T315I del ABL con concentraciones de IC₅₀ de 0,4 y 2,0 nM, respectivamente. Ponatinib inhibió *in vitro* la actividad de otras quinasas con concentraciones IC₅₀ entre 0,1 y 20 nM, incluyendo miembros de los receptores VEGFR Y PDGFR, FGFR, EPH y familias de quinasas SRC, y KIT, RET, TIE2, y el FLT3. Ponatinib inhibió la viabilidad *in vitro* de células que expresan BCR-ABL nativo o mutante, incluyendo T315I. En ratones, el tratamiento con Ponatinib redujo el tamaño de los tumores que expresaba BCR-ABL nativo o mutante T315I, cuando se comparan con los controles.

3. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3.1. Forma farmacéutica y dosis

Comprimidos recubiertos de 15 y 45 mg.

3.2. Dosis recomendada:

La dosis óptima de ICLUSIG no ha sido establecida. La dosis inicial administrada en Estudio clínicos, fue 45 mg por vía oral, una vez al día. Sin embargo, en un estudio clínico de Fase 2, el 68% de los pacientes requirieron durante el curso del tratamiento, reducción de dosis a 30 mg o 15 mg una vez al día.

Comenzar el tratamiento con 45 mg una vez al día. Considerar reducir la dosis en pacientes con LMC en fases crónica (FC) y acelerada (FA) que hayan alcanzado una respuesta citogenética mayor. Considerar discontinuar el tratamiento si no hay respuesta a los 3 meses (90 días).

Iclusig puede ingerirse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

3.3. Ajuste de dosis en caso de Mielosupresión

En la tabla 1, se resumen las modificaciones de la dosis en caso de neutropenia (RAN* menor a $1,0 \times 10^9/L$) y trombocitopenia (plaquetas menor a $50 \times 10^9/L$) no relacionadas con la leucemia.

Tabla 1: Modificación de dosis sugerida para Mielosupresión

RAN* < $1 \times 10^9/L$ ó Plaquetas < $50 \times 10^9/L$	Primer episodio: Interrumpir tratamiento con Iclusig y reanudar a la dosis inicial de 45 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$
	Segundo episodio: Interrumpir tratamiento con Iclusig y reanudar a una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$

Farm. Verónica Pardo
Directora Técnica
Asesoría
Catalysis Argentina S

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



	<p>Tercer episodio: Interrumpir tratamiento con Iclusig y reanudar a una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$</p>
--	---

*RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

3.4. Modificación de la dosis por reacciones adversas no hematológicas

Si ocurre una reacción adversa no hematológica grave, modificar la dosis o interrumpir el tratamiento. No vuelva a iniciar el tratamiento con Iclusig en pacientes con reacciones oclusivas venosas o arteriales a menos que el potencial beneficio supere el riesgo de recurrencia de oclusión arterial o venosa y que el paciente no cuente con otra opción terapéutica. Por otras reacciones adversas graves, distintas de oclusión venosa o arterial, no reiniciar el tratamiento con Iclusig hasta que se hayan resuelto o se considere que el potencial beneficio de reiniciar el tratamiento supera el riesgo.

Toxicidad hepática

Las modificaciones recomendadas para Toxicidad hepática se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificación de dosis recomendada para Toxicidad Hepática

Elevación de transaminasa hepática $> 3 \times$ LSN* (Grado 2 o mayor)	<p>Si ocurre a una dosis de 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir Iclusig y monitorear función hepática. • Reanudar Iclusig a dosis de 30 mg tras la recuperación a \leq Grado 1 ($< 3 \times$ LSN) <p>Si ocurre a una dosis de 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir Iclusig y reanudar con dosis de 15 mg tras la recuperación a \leq Grado 1. <p>Si ocurre a una dosis de 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar Iclusig
Elevación de la AST o ALT $\geq 3 \times$ LSN concurrente con elevación de bilirrubina $> 2 \times$ LSN y fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSN	Discontinuar Iclusig

LSN* Límite superior normal para el laboratorio

Pancreatitis y Elevación de lipasa

Farm. Verónica Padin
 Directora Técnica
 Apoderada
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



Las modificaciones recomendadas para reacciones adversas pancreáticas se resumen en Tabla 3.

Tabla 3: Modificación de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa

Elevación asintomática de Lipasa sérica Grado 1 o 2	Considerar interrumpir o reducir la dosis de Iclusig
Elevación de Lipasa Grado 3 o 4 ($> 2 \times$ LSN*) asintomática o Pancreatitis radiológica asintomática (Pancreatitis Grado 2)	<p>Si ocurre a una dosis de 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrumpir Iclusig y reanudar con 30 mg tras la recuperación a \leq Grado 1 ($< 1,5 \times$ LSN) <p>Si ocurre a una dosis de 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrumpir Iclusig y reanudar con 15 mg tras la recuperación \leq Grado 1 <p>Si ocurre a una dosis de 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Discontinuar Iclusig
Pancreatitis sintomática Grado 3	<p>Si ocurre a una dosis de 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrumpir Iclusig y reanudar con 30 mg tras resolución completa de los síntomas y tras la recuperación de la elevación de lipasa a \leq Grado 1 <p>Si ocurre a una dosis de 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrumpir Iclusig y reanudar con 15 mg tras resolución completa de los síntomas y tras la recuperación de la elevación de lipasa a \leq Grado 1 <p>Si ocurre a una dosis de 5 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Discontinuar Iclusig
Pancreatitis Grado 4	Discontinuar Iclusig

*LSN: Límite superior normal para el laboratorio

3.5. Modificación de la dosis para el uso con Inhibidores potentes de CYP3A

La dosis recomendada se debe reducir a 30 mg una vez por día cuando se administra Iclusig junto con inhibidores potentes de CYP3A.

3.6. Modificación de dosis para uso en pacientes con deterioro hepático

La dosis inicial recomendada es 30 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático (Child-Pugh A, B, o C).

4. CONTRAINDICACIONES

Farm. Verónica Padin
 Directora Técnica
 Apoderada
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

5. ADVERTENCIAS

5.1. Oclusión arterial

Oclusiones arteriales, incluidos infartos de miocardio con desenlace fatal, accidente cerebrovascular, estenosis de las grandes arterias cerebrales y enfermedad vascular periférica grave, han ocurrido en al menos 35% de los pacientes tratados con Iclusig en estudios clínicos de fase 1 y fase 2.

Con un seguimiento mínimo de 48 meses de los pacientes que continuaban en el estudio fase 2 (N=133), 33% (150/449) de los pacientes tratados con Iclusig experimentaron eventos oclusivos arteriales cardiovasculares (21%), vasculares periférico (12%), o cerebrovasculares (9%) ; algunos pacientes experimentaron más de un tipo de evento oclusivo arterial.

Iclusig puede causar oclusión arterial con riesgo de vida o con desenlace fatal dentro de las 2 semanas de comenzado el tratamiento, y a niveles de dosis tan bajos como 15 mg por día. Iclusig puede causar también oclusión vascular recurrente o multi-sitio. Algunos pacientes han requerido procedimientos de revascularización (coronaria, cerebrovascular y de arterias periféricas).

En el estudio de fase 2 la mediana del tiempo al inicio de los eventos oclusivos cardiovasculares, cerebrovasculares y de arterias vasculares periféricas fue de 193 (rango: 1-1355), 526 (rango: 5-1339) y 478 (rango: 3-1344) días, respectivamente.

Estos eventos fueron experimentados por pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular, incluyendo pacientes de 50 años o más jóvenes. Los factores de riesgo más comunes observados en pacientes con eventos oclusivos arteriales fueron hipertensión (62%; 93/150), hiperlipidemia (61%; 91/150) y antecedentes de enfermedad cardíaca (48%; 72/150). Los eventos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad avanzada y en pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia (ver Tabla 4).

Tabla 4: Incidencia de Oclusión arterial en pacientes tratados con Iclusig en el Estudio Fase 2 de acuerdo a la categoría de riesgo: 4 años de seguimiento

Edad (Al momento de ingreso al estudio)	Antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia N=218	Sin antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia N=231
49 o menor	31% (11/36)	19% (21/108)
50 a 74 años	40% (64/158)	30% (32/109)
75 y mayor	58% (14/24)	57% (8/14)
Todos los grupos etarios	41% (89/218)	26% (61/231)

Farm. Verónica Padin
 Directora Técnica
 IE-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT
 Catalysis Argentina S.A.

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



Total	33% (150/449)
-------	------------------

Ha ocurrido oclusión cardiovascular, incluyendo infarto de miocardio con desenlace fatal o con riesgo de vida y oclusión de arterias coronarias en el 21% (94/449) de los pacientes tratados con Iclusig. Los pacientes han desarrollado falla cardíaca concurrente o subsecuente al evento isquémico de miocardio.

Se observó oclusión cerebrovascular, incluyendo accidente cerebrovascular con desenlace fatal en el 9% (40/449) de los pacientes tratados con Iclusig. Iclusig puede causar estenosis sobre múltiples segmentos de vasos arteriales grandes que irrigan el cerebro (ej: carótida, vertebral, arteria cerebral media).

Se observó oclusión arterial periférica, incluyendo oclusión de la arteria mesentérica con desenlace fatal y enfermedad arterial periférica con riesgo de vida en el 12% (52/449) de los pacientes tratados con Iclusig. Los pacientes han desarrollado necrosis digital o distal y han requerido amputación. En algunos pacientes tratados con Iclusig se observó estenosis de la arteria renal, asociada con empeoramiento de la hipertensión, hipertensión lábil o resistente al tratamiento.

Los médicos deben considerar si se espera que los beneficios del tratamiento con Iclusig superen los riesgos del mismo. En pacientes con clínica de estar evolucionando con un evento arterial oclusivo, interrumpir o discontinuar el tratamiento con Iclusig. La evaluación riesgo/ beneficio debe guiar la decisión de reiniciar el tratamiento con Iclusig.

5.2. Tromboembolismo venoso

Los eventos de tromboembolismo venoso ocurrieron en el 6% (25/449) de los pacientes tratados con Iclusig, e incluyeron trombosis venosa profunda (10 pacientes), embolismo pulmonar (7 pacientes), tromboflebitis superficial (3 pacientes) y trombosis de la vena retiniana con pérdida de visión (2 pacientes).

En el Estudio de fase 2, la incidencia de tromboembolismo venoso fue de 9% (3/32) en pacientes con LLA Ph+, 10% (6/62) en pacientes con LMC en crisis blástica (LMC-CB), 4% (3/85) en pacientes con LMC en fase acelerada (LMC-FA) y 5% (13/270) en pacientes con LMC en fase crónica (LMC-FC). Considerar modificar la dosis o discontinuar Iclusig en pacientes que desarrollan tromboembolismo venoso grave.

5.3. Insuficiencia cardíaca

En el Estudio de Fase 2, 6% de los pacientes tratados (N=29/449) con Iclusig presentaron insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda grave o con desenlace fatal (48 meses de seguimiento). El 9% de los pacientes (N=39) experimentó algún grado de insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda. Los eventos de insuficiencia cardíaca reportados con mayor frecuencia fueron insuficiencia cardíaca congestiva y la disminución de fracción de eyección (en 14 pacientes cada uno; 3%).

Farm. Verónica Padin
 Directora Técnica
 Apoderada
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



Controlar la aparición de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca y tratarlos según este clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con Iclusig. Considerar la discontinuación de Iclusig en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca grave.

5.4. Hepatotoxicidad

Iclusig puede causar hepatotoxicidad, incluyendo insuficiencia hepática y muerte. Insuficiencia hepática fulminante con desenlace fatal se produjo en un paciente tratado con Iclusig durante la primera semana de inicio del tratamiento. Hubo dos casos adicionales de insuficiencia hepática aguda con desenlace fatal. Los casos mortales ocurrieron en pacientes con LMC en crisis blástica (CB) o LLA Ph+. Hepatotoxicidad grave (Grado 3 o 4) se presentó en todas las cohortes de la enfermedad. Tras un seguimiento de 48 meses en el estudio de fase 2, el 11% (50/449) de los pacientes tratados con Iclusig experimentaron hepatotoxicidad Grado 3 o 4. Las formas más comunes de hepatotoxicidad fueron elevaciones de la aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina, y fosfatasa alcalina. La incidencia de elevación de AST o ALT fue de 54% (todos los grados) y 8% (Grado 3 y 4). Las elevaciones de ALT o AST no revirtieron a la fecha del último seguimiento en el 5% de los pacientes.

Los eventos hepatotóxicos se observaron en el 29% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio del evento de hepatotoxicidad fue de 3 meses, con un rango de < 1 mes a 47 meses. Monitorear las pruebas de función hepática al inicio del tratamiento, luego al menos cada mes o según lo clínicamente indicado. Interrumpir, reducir o discontinuar Iclusig según esté clínicamente indicado.

5.5. Hipertensión

La elevación de la tensión arterial diastólica o sistólica por el tratamiento, ocurrió en el 68% de los pacientes (306/449) en el Estudio fase 2 (48 meses de seguimiento). 53 pacientes (12%) tratados con Iclusig en el estudio clínico experimentaron hipertensión sintomática emergente con el tratamiento como reacción adversa seria, incluyendo crisis hipertensiva. Los pacientes pueden requerir intervención clínica urgente por hipertensión asociada con confusión, cefalea, precordialgia o disnea.

De los pacientes con tensión arterial sistólica al inicio <140 mm Hg y diastólica <90 mm Hg, 80% (229/285) experimentó hipertensión con el tratamiento; 44% (124/285) desarrollaron hipertensión grado 1 (definida como Tensión arterial sistólica \geq 140 mm Hg o diastólica \geq 90 mm Hg) mientras que el 37% desarrollaron hipertensión grado 2 (definida como Tensión arterial sistólica \geq 160 mm Hg o diastólica \geq 100 mm Hg). De 132 pacientes con hipertensión grado 1 al inicio, 67 % (88/132) desarrollaron hipertensión grado 2.

Monitorear y controlar las elevaciones de tensión arterial durante el uso de Iclusig y tratar la hipertensión para normalizar la tensión arterial. Interrumpir, reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con Iclusig si la tensión arterial no se controla con medicación. En casos de empeoramiento significativo o lábil o hipertensión resistente al tratamiento, interrumpir el tratamiento con Iclusig y considerar evaluar para descartar estenosis de arteria renal.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



5.6. Pancreatitis

Se presentaron casos de Pancreatitis en el 7% (31/449, 6% serios o grado 3/4) de los pacientes tratados con Iclusig con 48 meses de seguimiento en el Estudio fase 2. La incidencia de elevación de la lipasa con el tratamiento fue del 42% (16% grado 3 o mayor).

Debió discontinuarse o interrumpir el tratamiento debido a pancreatitis en el 6% de los pacientes (26/449). La mediana del tiempo hasta el inicio de pancreatitis fue de 14 días (rango: 3-1452). En 23 de 31 casos de pancreatitis se resolvió dentro de las dos semanas con reducción o interrupción de dosis.

Chequear la lipasa sérica cada 2 semanas durante los primeros dos meses y después mensualmente o de acuerdo a lo clínicamente indicado. Considerar una evaluación adicional de la lipasa sérica en pacientes con antecedentes de pancreatitis o abuso de alcohol. Pueden requerir la interrupción o reducción de la dosis. En los casos en que la elevación de lipasa esté acompañada de síntomas abdominales interrumpir el tratamiento con Iclusig y evaluar a los pacientes para descartar pancreatitis.

No se debe considerar reiniciar el tratamiento con Iclusig hasta que los pacientes tengan resolución completa de los síntomas y los niveles de lipasa sean menores de 1,5 x LSN.

5.7. Aumento de toxicidad en pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico

En un estudio clínico prospectivo aleatorio como tratamiento de primera línea de pacientes recientemente diagnosticados con LMC en fase crónica, el uso de Iclusig en monoterapia a dosis de 45 mg una vez al día duplicó el riesgo de reacciones adversas serias comparado con Imatinib en monoterapia a dosis de 400 mg una vez al día. La mediana de la exposición al tratamiento fue de menos de 6 meses. El ensayo fue cancelado por razones de seguridad en octubre de 2013.

Trombosis y oclusión arterial y venosa ocurrieron al menos con el doble de frecuencia en la rama de Iclusig comparado con la rama de Imatinib. En comparación con los pacientes tratados con Imatinib, los tratados con Iclusig exhibieron una mayor incidencia en mielosupresión, pancreatitis, hepatotoxicidad, falla cardíaca, hipertensión y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

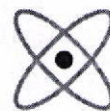
Iclusig no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de pacientes con de LMC en fase crónica de reciente diagnóstico

5.8. Neuropatía

Neuropatía craneal y periférica han ocurrido en pacientes tratados con Iclusig. En total, el 20% de los pacientes tratados con Iclusig en el Estudio pivotal de fase 2 experimentaron un evento de neuropatía periférica de algún grado (2%, grado 3/4) (48 meses de seguimiento). Las neuropatías periféricas más comúnmente reportadas fueron parestesia (5%, 23/449), neuropatía periférica (4%, 19/449), hipoestesia (3%, 15/449), disgeusia (2%, 10/449), debilidad muscular (2%, 10/449) e hiperestesia (1%, 5/449). Se desarrolló neuropatía craneal en el 2% (10/449) de los pacientes tratados con Iclusig (<1%, 3/449 grado 3/4).

Farm. Verónica Padin
 Directora Técnica
 Apoderada
 IF 2019-8076399-3 APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



CATALYSIS
ARGENTINA

De los pacientes que desarrollaron neuropatía, el 26% (23/90) desarrollaron neuropatía durante el primer mes de tratamiento. Monitorear a los pacientes por síntomas de neuropatía, tal como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, disconfort, sensación de quemazón, dolor neuropático o debilidad. Considerar interrumpir Iclusig y evaluar para descartar neuropatía.

5.9. Toxicidad Ocular

Toxicidad ocular seria que llevó a ceguera o visión borrosa ocurrió en pacientes tratados con Iclusig en el Estudio fase 2 (48 meses de seguimiento). Toxicidad retiniana incluyendo edema macular, oclusión de vena retiniana y hemorragia retiniana ocurrió en el 2% de los pacientes tratados con Iclusig.

Irritación conjuntival, erosión o abrasión de la córnea, ojo seco, conjuntivitis, hemorragia conjuntival, hiperemia y edema o dolor ocular se produjeron en el 14% de los pacientes. Visión borrosa se presentó en el 6% de los pacientes. Otras toxicidades oculares incluidas cataratas, edema periorbital, blefaritis, edema de párpados, glaucoma, hiperemia ocular, iritis, iridociclitis, y queratitis ulcerativa. Realizar exámenes completos oftalmológicos al inicio y periódicamente durante el tratamiento.

5.10. Hemorragia

Eventos hemorrágicos serios, incluyendo eventos con desenlace fatal, ocurrieron en el 6% (28/449) de los pacientes tratados con Iclusig en el Estudio de fase 2 durante 48 meses de seguimiento. Ocurrió hemorragia en el 28 % (124/449) de los pacientes. La incidencia de eventos hemorrágicos serios fue mayor en pacientes con LMC en fase acelerada, LMC en crisis blástica y LLA Ph+.

Hemorragia gastrointestinal y hematoma subdural fueron los eventos adversos serios reportados con mayor frecuencia y se presentaron en el 1% (4/449 y 4/449, respectivamente). La mayoría de eventos hemorrágicos, pero no todos, ocurrieron en pacientes con trombocitopenia grado 4. Interrumpir Iclusig en caso de hemorragias serias o graves y evaluar.

5.11. Retención de líquidos

Eventos de retención de líquidos considerados como serios ocurrieron en el 4% (18/449) de los pacientes tratados con Iclusig en el Estudio de fase 2 (48 meses de seguimiento). Se reportó un caso con edema cerebral con desenlace fatal. De los eventos de retención de líquidos que se produjeron en más del 2% de los pacientes (tratamiento-emergente) los casos serios incluyeron: derrame pleural (7/449, 2%), derrame pericárdico (4/449, 1%), y edema periférico (2/449, <1%).

En total, hubo eventos de retención de líquidos en el 31% de los pacientes. Los eventos más comunes fueron edema periférico (17%), derrame pleural (8 %), derrame pericárdico (4%) y edema hinchazón periférica (3%).

Controlar pacientes por retención de líquidos y manejar los casos como está clínicamente indicado. Interrumpir, reducir o discontinuar Iclusig según esté clínicamente indicado.

5.12. Arritmias cardiacas

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



Se presentaron arritmias cardíacas en el 19% (86/449) de los pacientes tratados con Iclusig, de las cuales 7% (33/449) fueron grado 3 o mayor.

Arritmias ventriculares fueron reportadas en 3% (3/86) de todas las arritmias, con un caso que fue de grado 3 o mayor.

Bradiarritmias sintomáticas que requirieron la implantación de marcapasos ocurrieron en el 1% (3/449) de los pacientes tratados con Iclusig.

Fibrilación auricular fue la arritmia más común y se presentó en el 7% (31/449) de los pacientes, aproximadamente la mitad de los cuales fueron de grado 3 o 4. Otras arritmias de grado 3 o 4 incluyeron síncope (9 pacientes; 2,0%), taquicardia y bradicardia (2 pacientes cada una; 0,4%), y prolongación del QT, aleteo auricular, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, taquicardia auricular, bloqueo completo auriculo-ventricular, paro cardiorrespiratorio, pérdida de consciencia y disfunción del nódulo sinusal (1 paciente cada uno; 0,2%). 27 pacientes debieron ser hospitalizados por el evento.

En pacientes que reportan signos y síntomas sugestivos de ritmo cardíaco bajo (desmayos, mareos) o ritmo cardíaco rápido (precordialgia, palpitaciones, mareos) Interrumpir Iclusig y evaluar.

5.13. Mielosupresión

Fue reportada mielosupresión como una reacción adversa en el 59% (266/449) de los pacientes y mielosupresión grave (grado 3 o 4) en el 50% (226/449) de los pacientes tratados con Iclusig. Tras un seguimiento de 48 meses, la incidencia de estos eventos fue mayor en pacientes con LMC en fase acelerada, LMC en crisis blástica y LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica.

Mielosupresión grave (grado 3 o 4) se observó en forma temprana durante el tratamiento, con una mediana del tiempo al inicio de un mes (rango <1 - 40 meses). Realizar un análisis de sangre completo cada 2 semanas durante los primeros 3 meses y después mensualmente o según esté clínicamente indicado y ajustar la dosis como se recomienda.

5.14. Síndrome de Lisis tumoral

Dos pacientes (<1%) tratados con Iclusig desarrollaron síndrome de lisis tumoral serio. Un caso ocurrió a un paciente con LMC en fase acelerada avanzada y otro caso ocurrió a un paciente con LMC en crisis blástica. Se presentó hiperuricemia en el 7% (31/449) de los pacientes. Debido al riesgo potencial de desarrollar Síndrome de lisis tumoral en pacientes con enfermedad avanzada (LMC en fase acelerada, LMC en crisis blástica o LLA Ph+), asegurar una adecuada hidratación y tratar los niveles de ácido úrico elevados antes de iniciar el tratamiento con Iclusig.

5.15. Síndrome de Leuco-encefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se reportaron en la evaluación post-marketing casos de Síndrome de Leuco encefalopatía Posterior Reversible (SLPR – también conocido como Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible - SEPR) en pacientes tratados con Iclusig. SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con

Farm. Verónica Padin
 Directora Técnica
 Apod. 10/03/2019

IF 2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



síntomas y signos como convulsión, cefalea, disminución del grado de alerta, funcionamiento mental alterado, pérdida de visión y otros trastornos visuales y neurológicos. La hipertensión está a menudo presente y el diagnóstico se realiza con los hallazgos de las imágenes de resonancia magnética (RMN) de cerebro. Si se diagnostica SLPR interrumpir el tratamiento con Iclusig y reanudarlo solo cuando resuelva el evento y si el beneficio de continuar el tratamiento supera el riesgo de SLPR.

6. PRECAUCIONES

6.1. Perforación gastrointestinal y compromiso en la cicatrización de heridas

No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de Iclusig en la cicatrización de heridas. Basado en el mecanismo de acción, Iclusig puede afectar la cicatrización de heridas. Perforación gastrointestinal grave (fístula) ocurrió en un paciente 38 días después de una colecistectomía.

Interrumpir Iclusig al menos una semana antes de una cirugía mayor. La decisión de cuando retomar Iclusig después de la cirugía debe ser basada en el juicio clínico respecto de la adecuada cicatrización.

6.2. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con potencial reproductivo / Anticoncepción en hombres y mujeres

Debe advertirse a las mujeres con potencial reproductivo tratadas con Iclusig que no deben quedarse embarazadas, y se debe advertir a los hombres tratados con Iclusig de no procrear mientras se encuentren en tratamiento. Se debe utilizar un método de anticoncepción efectivo durante el tratamiento. Se desconoce si Ponatinib afecta la efectividad de las hormonas anticonceptivas sistémicas. Por lo tanto, se debe utilizar un método de anticoncepción alternativo o adicional.

Embarazo

No hay información adecuada sobre el uso de Iclusig en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos se desconoce. Iclusig sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Iclusig se excreta en la leche humana. En base a la información farmacodinámica y toxicológica disponible, no puede excluirse la potencial excreción en la leche humana. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Iclusig.

Fertilidad

No hay datos disponibles acerca del efecto de Ponatinib sobre la fertilidad en humanos. En ratas, el tratamiento con Ponatinib ha mostrado efectos sobre la fertilidad en ratas hembra, pero no ratas macho. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos sobre la fertilidad en humanos.

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Aprobada
Catalysis Argentina S.A.
IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



6.3. Poblaciones especiales

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

Se realizó un estudio de toxicidad juvenil en ratas de 15 días con la administración de una dosis oral de Ponatinib a 0,75, 1,5, o 3 mg/Kg/día durante 21 días. No se observaron en este estudio efectos adversos de Ponatinib sobre los parámetros de desarrollo de las ratas jóvenes (apertura vaginal, separación prepucial, medidas óseas). La administración una vez al día de 3 mg/Kg/día vía oral de Ponatinib a ratas jóvenes comenzando a los 15 días posteriores al parto (pp) resultó en mortalidad, relacionada a efectos inflamatorios luego de 6 a 7 días del inicio del tratamiento. La dosis de 3 mg/Kg/día es aproximadamente 0,32 veces la dosis clínica en mg/m² para un niño.

Uso geriátrico

Ciento cincuenta y cinco de los 449 pacientes (35%) en el Estudio clínico de Iclusig tenían 65 años de edad o más. En pacientes con LMC-FC, los pacientes de edad ≥ 65 años tuvieron una menor tasa de respuesta citogenética mayor (40%) en comparación con pacientes < 65 años de edad (65%). En pacientes con LMC-FA, LMC-CB, y LLA Ph+, los pacientes ≥ 65 años tuvieron una tasa de respuesta hematológica similar (45%) en comparación con los pacientes < 65 años de edad (44%). Cuarenta por ciento (40%) de los pacientes ≥ 65 años sufrieron eventos de oclusión arterial. Los pacientes ≥ 65 años son más propensos a experimentar reacciones adversas incluyendo oclusión vascular, disminución del recuento de plaquetas, edema periférico, aumento de la lipasa, disnea, astenia, espasmos musculares, y disminución del apetito. En general, la selección de dosis para un paciente añoso debe ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de funciones hepática, renal o cardíaca disminuidas, y la presencia de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

Insuficiencia hepática

Administrar Iclusig a una dosis de 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C).

En un estudio de Farmacocinética (PK) de una dosis única (30 mg); comparando con sujetos con función hepática normal, no se observaron grandes diferencias en la PK de Ponatinib en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C). Sin embargo, hubo un aumento en la incidencia total de reacciones adversas (por ejemplo, trastornos gastrointestinales, incluyendo un caso grave de pancreatitis) en los sujetos con insuficiencia hepática tras la dosis única de 30 mg en comparación con sujetos con función hepática normal. La seguridad de dosis múltiples de Ponatinib o dosis superiores a 30 mg no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



Iclusig no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Aunque la vía renal no es la principal ruta de eliminación de Ponatinib, la posibilidad de que la insuficiencia renal moderada a grave afecte la eliminación hepática no ha sido determinada.

6.4. Lactosa

Informar a los pacientes que Iclusig contiene 121 mg de Lactosa monohidrato cada 45 mg de dosis diaria.

6.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que son inhibidores potentes de enzimas CYP3A

Basado en estudios in vitro, Ponatinib es un sustrato del CYP3A y en menor medida de CYP2C8 y CYP2D6. En un estudio de interacción con otras drogas en voluntarios sanos, la administración de Ponatinib concomitantemente con Ketoconazol incrementó el ABC_{0-inf} plasmática de Ponatinib y el C_{max} en 78% y 47% respectivamente. Al administrar Iclusig con inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, Boceprevir, Claritromicina, Conivaptan, jugo de pomelo, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Nefazodona, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telitromicina, Voriconazol), la dosis inicial recomendada debe reducirse. Los pacientes que toman inhibidores potentes del CYP3A en forma concomitante pueden estar en mayor riesgo de sufrir reacciones adversas.

Medicamentos que son inductores potentes de enzimas CYP3A

La co-administración de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, Carbamazepina, Fenitoína, Rifampicina y Hierba de san Juan) debe evitarse a menos que el beneficio supere el riesgo de exposición a Ponatinib. Monitorear a los pacientes evaluando la potencial reducción de eficacia. Se recomienda la selección de medicación sin o con mínimo potencial de inducción del CYP3A. En un estudio de interacción de la droga en voluntarios sanos, la co-administración de Iclusig seguida de múltiples dosis de Rifampicina resultó en una disminución de los valores de ABC_{0-inf} y C_{max} de 62% y 42% respectivamente.

Drogas que elevan el pH gástrico

Iclusig puede ser administrado conjuntamente con medicamentos que elevan el pH gástrico. En un estudio de interacción medicamentosa en voluntarios sanos, la coadministración de Iclusig después de múltiples dosis de Lansoprazol produjo una disminución mínima (6%) en la exposición a Ponatinib.

Drogas que son sustratos de la P-gp o sistema transportador ABCG2

In vitro, Ponatinib inhibe la P-glicoproteína (P-gp), cassette G2 de unión a ATP r (ABCG2) [(también conocido como BCRP), y el sistema de bomba extrusora de sales biliares.

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



6.6. Efectos sobre la habilidad de conducir o manejar máquinas

Iclusig tiene poca influencia sobre la habilidad de conducir o usar máquinas. Reacciones adversas como aletargamiento, mareos o visión borrosa se han asociado a Iclusig. Por lo tanto, se debe recomendar tener precaución al conducir u operar máquinas.

7. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Oclusión arterial.
- Tromboembolismo venoso.
- Insuficiencia cardíaca.
- Hepatotoxicidad.
- Hipertensión.
- Pancreatitis.
- Toxicidad incrementada en LMC en fase crónica de reciente diagnóstico.
- Neuropatía.
- Toxicidad Ocular.
- Hemorragia.
- Retención de líquidos.
- Arritmias cardíacas.
- Mielosupresión.

7.1. Experiencia en Estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevaron a cabo bajo condiciones ampliamente diversas, la tasa de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos no puede compararse en forma directa con las tasas de estudios clínicos de otras drogas y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

LMC o LLA Ph+ con tratamiento previo

Las reacciones adversas descritas en esta sección fueron identificadas en un Estudio internacional multicentro, abierto, de una sola rama, sobre 449 pacientes con LMC o LLA Ph+, cuya enfermedad se consideraba resistente o intolerante al tratamiento previo con un inhibidor de la Tirosin kinasa (ITK), incluyendo aquellas con mutación BCR-ABL T315I.

Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 45 mg una vez al día. Se permitieron interrupciones y ajustes a dosis a 30 mg una vez al día o 15 mg una vez al día, para el manejo de toxicidades del tratamiento. Adicionalmente, después de 2 años de seguimiento, a los pacientes que continuaban tomando una dosis de 45 mg diarios se les recomendó una reducción de dosis, en respuesta a la continua ocurrencia de eventos de oclusión arterial o eventos tromboembólicos venosos en los estudios clínicos.

Al momento del análisis (48 meses de seguimiento), 133 pacientes (30%) continuaban en tratamiento (110 LMC-FC; 20 LMC-FA; 3 LMC-CB; 0 LLA Ph+) y la mediana de la duración del tratamiento con

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



Iclusig fue de 32,2 meses en pacientes con LMC-FC, 19,4 meses en pacientes con LMC-FA, 2,9 meses en pacientes con LMC-CB y 2,7 meses en pacientes con LLA Ph+. La mediana de la intensidad de la dosis en pacientes con LMC-FC fue de 29 mg/día o 64% de 45 mg de dosis inicial; la mediana de la intensidad de la dosis fue mayor en pacientes con enfermedad avanzada. El 71% (318/449) de los pacientes experimentaron una interrupción de dosis por más de tres días y al 68% (304/449) hubo que reducirle la dosis.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) que condujeron a modificaciones (interrupción o reducción) en la dosis incluyeron trombocitopenia (31%), neutropenia (14%), incremento de lipasa (13%), eventos de oclusión arterial (13%), dolor abdominal (12%), rash (9%), anemia (6%), pancreatitis (6%), incremento de ALT (5%) e hipertensión (5%).

Al momento del análisis, 69% de los pacientes en curso (92/133 pacientes) estaban recibiendo 15 mg; con 26% (35/133) y 5% (6/133) de pacientes tratados con Iclusig que recibían 30 mg y 45 mg, respectivamente.

En la tabla 5 se presentan las reacciones adversas reportadas en más del 10% de los pacientes tratados con Iclusig en este estudio clínico.

Globalmente, las reacciones adversas no hematológicas más comunes ($\geq 20\%$) fueron dolor abdominal, rash, constipación, cefalea, sequedad de la piel, fatiga, hipertensión, pirexia, artralgia, náuseas, diarrea, incremento de lipasa, vómitos, mialgia y dolor en las extremidades.

Las tasas de reacciones adversas tratamiento-emergentes que resultaron en discontinuación fueron 19% en LMC-FC, 12% en LMC-FA, 15% LMC-CB y 9% en LLA Ph+. La reacción adversa que con mayor frecuencia derivó en discontinuación del tratamiento fue trombocitopenia (4%).

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

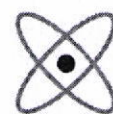


Tabla 5: Reacciones adversas ocurridas en > 10% de los pacientes en el Estudio fase 2 (N=449)

Sistema de clasificación de órganos	LMC-FC (N=270)		LMC-FA (N=85)		LMC-CB (N=62)		LLA Ph+ (N=32)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3/4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3/4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3/4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3/4 (%)
Trastornos cardíacos o vasculares								
Hipertensión (a)	69	42	74	42	60	23	53	28
Isquemia arterial (b)	42	17	28	14	11	8	22	6
Insuficiencia cardíaca (c)	8	5	7	5	15	8	6	3
Trastornos gastrointestinales								
Dolor abdominal (d)	48	10	42	9	35	8	34	6
Constipación	41	3	27	2	27	0	53	3
Náuseas	28	1	31	0	34	2	22	0
Diarrea	20	1	29	2	24	3	13	3
Vómitos	18	2	26	0	27	2	25	0
Mucositis oral (e)	14	1	19	1	23	0	9	3
Hemorragia GI (f)	1	<1	8	1	6	3	9	6
Trastornos de la sangre y sistema linfático								
Neutropenia febril	1	1	5	5	13	13	25	25
Infecciones e Infestaciones								
Sepsis	2	1	4	4	3	0	13	13
Neumonía	6	5	13	9	16	11	9	3
Infección del tracto urinario	11	2	14	2	2	2	9	0
Infección del tracto respiratorio superior	14	1	13	0	13	2	3	0
Nasofaringitis	12	0	18	0	3	0	3	0
Celulitis	3	2	6	2	11	3	0	0
Trastornos del sistema nervioso								
Cefalea	43	3	29	0	31	3	25	0
Neuropatía periférica (g)	24	3	14	1	11	0	16	0
Mareos	16	0	9	0	5	0	3	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino								
Derrame pleural	5	2	12	2	13	0	19	3

Farm. Verónica Padin
 IF-2019-8076399-APN-DGA#ANMAT
 Apoderada
 Catalysis Argentina S.A.

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



CATALYSIS
ARGENTINA

Tos	16	0	22	0	19	0	6	0
Disnea	17	3	20	4	19	5	6	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Rash y condiciones asociadas	63	4	59	7	39	5	28	3
Piel seca	42	3	32	1	26	2	25	0
Prurito	13	<1	8	0	5	2	0	0
Eritema	10	1	8	0	8	0	6	0
Alopecia	7	0	11	0	8	0	6	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo								
Artralgia	32	3	33	2	19	0	13	0
Mialgia	24	1	20	0	18	0	6	0
Dolor en las extremidades	23	3	19	0	13	0	13	0
Dolor lumbar	21	1	14	2	19	2	13	0
Calambres	14	0	6	0	5	0	13	0
Dolor óseo	14	<1	13	1	11	3	9	3
Dolor musculoesquelético	11	2	7	0	8	0	6	3
Trastornos generales y del sitio de administración								
Astenia o fatiga	47	4	49	8	40	6	34	3
Pirexia	26	1	40	7	36	3	25	0
Edema periférico	16	<1	18	0	15	0	25	0
Dolor	10	<1	13	0	16	3	6	0
Escalofríos	8	0	11	0	13	2	9	0
Trastornos de la nutrición y metabolismo								
Disminución del apetito	13	<1	14	1	8	0	31	0
Evaluaciones clínicas								
Pérdida de peso	10	<1	9	0	5	0	13	0
Trastornos psiquiátricos								
Insomnio	11	0	13	0	11	0	13	0

Reacciones adversas reportadas utilizando la terminología de MedDRA y la calificación NCI-CTC-AE v 4.0 (NCI Criterio Común de Terminología para Eventos Adversos) para la evaluación de la toxicidad.

Tratamiento-emergente, todos los eventos de causalidad

- (a) Derivados de medición de la tensión arterial (PA) registrada mensualmente durante el estudio.
- (b) Incluye isquemia cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica.
- (c) Incluye insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, insuficiencia cardiopulmonar, disminución de la fracción de eyección, edema pulmonar, insuficiencia ventricular derecha

Farm. Verónica Padin
 Directora Técnica
 Apoderada
 Catalysis Argentina S.A.

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



(d) Incluye dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dolor en la parte inferior del abdomen, malestar abdominal.

(e) incluye estomatitis aftosa, ampollas en los labios, ulceración en la boca, erupción de la mucosa oral, dolor bucal, dolor orofaríngeo, ulceración faríngea, estomatitis, ulceración de la lengua.

(f) Incluye hemorragia gástrica, hemorragia de úlcera gástrica, gastritis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hematoqueisis, hemorragia hemorroidal, hemorragia intra-abdominal, melena, hemorragia rectal y hemorragia gastrointestinal alta.

(g) incluye sensación de quemazón, sensación de ardor en la piel, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía sensitivo-motora periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía sensorial periférica, polineuropatía, disgeusia, debilidad muscular, trastornos de la marcha, compresión de nervios, arreflexia, hipotonía, síndrome de piernas inquietas.

Tabla 6: Reacciones adversas serias que se presentaron en > 2% de los pacientes en el Estudio fase 2 (N=449)

Clasificación Sistema/órgano	N (%)
Trastornos cardiovasculares	
Oclusión Arterial	99 (22%)
Cardiovascular	53 (12%)
Cerebrovascular	31 (7%)
Vascular periférica	34 (8%)
Tromboembolismo venoso	22 (5%)
Hemorragia	28 (6%)
Hemorragia en el SNC	6 (1%)
Hemorragia gastrointestinal	11 (2%)
Insuficiencia cardíaca	28 (6%)
Derrames (a)	15 (3%)
Fibrilación auricular	18 (4%)
Hipertensión	12 (3%)
Trastornos gastrointestinales	
Pancreatitis	26 (6%)
Dolor abdominal	20 (5%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Neutropenia febril	13 (3%)
Anemia	16 (3%)
Trombocitopenia	14 (3%)
Infecciones	
Neumonía	32 (7%)
Sepsis	10 (2%)
Generales	
Pirexia	20 (5%)

(a) Incluye derrame pericárdico, derrame pleural y ascitis.

Farm. Verónica Padin
 Directora Técnica
 Apoderada
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-80406181 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.14 13:06:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.14 13:06:39 -03:00

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



PROYECTO DE ETIQUETAS (FRASCO)

ICLUSIG 45 MG PONATINIB 45 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

Cada comprimido recubierto contiene: Ponatinib (como clorhidrato) 45,000 mg - Lactosa monohidrato 120,450 mg - Celulosa microcristalina 120,450 mg - Almidón glicolato de sodio 12,000 mg - Dióxido de silicio coloidal 0,600 mg - Estearato de magnesio 1,500 mg. Cubierta: Talco 1,110 mg - Polietilenglicol 1,515 mg - Alcohol polivinílico 3,000 mg - Dióxido de Titanio 1,875 mg.

30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Vía oral.

Almacenar a temperatura ambiente entre 20 a 25 °C, con excursiones permitidas entre 15 y 30 °C.

Lote:

Vto.:

Mantener fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social (ANMAT).

Certificado N° 56.727

Titular del certificado: Pint Pharma International S.A. – Suiza. Bajo licencia de Ariad Pharmaceuticals Inc.

Elaborado por Patheon Inc. – 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada.

Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica

Rev. 08-2019

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA-ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-80406181 ROT PRIM 45

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.14 13:06:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.14 13:06:52 -03:00

**ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos**



**ICLUSIG 45 MG
PONATINIB 45 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

Cada comprimido recubierto contiene: Ponatinib (como clorhidrato) 45,000 mg; Lactosa monohidrato 120,450 mg; Celulosa microcristalina 120,450 mg; Almidón glicolato de sodio 12,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,600 mg; Estearato de magnesio 1,500 mg. Cubierta: Talco 1,110 mg; Polietilenglicol 1,515 mg; Alcohol polivinílico 3,000 mg; Dióxido de Titanio 1,875 mg

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

Vía administración: Oral.

Almacenar a temperatura ambiente entre 20 a 25 °C, con excursiones permitidas entre 15 y 30 °C.

Lote:

Vto.:

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social (ANMAT).

Certificado Nº 56.727

Titular del certificado: Pint Pharma International S.A. – Suiza. Bajo licencia de Ariad Pharmaceuticals Inc.

Elaborado por Patheon Inc. – 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada.

Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica M.N 14.702

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-80406181 ROT SEC 45

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.14 13:06:39 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.14 13:06:11 -03:00

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



PROYECTO DE ETIQUETAS (FRASCO)

ICLUSIG 15 MG
PONATINIB 15 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

Cada comprimido recubierto contiene: Ponatinib (como clorhidrato) 15,000 mg - Lactosa monohidrato 40,150 mg - Celulosa microcristalina 40,150 mg - Almidón glicolato de sodio 4,000 mg - Dióxido de silicio coloidal 0,200 mg - Estearato de magnesio 0,500 mg. Cubierta: Talco 0,370 mg - Polietilenglicol 0,505 mg - Alcohol polivinílico 1,000 mg - Dióxido de Titanio 0,625 mg.

30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Vía oral.

Almacenar a temperatura ambiente entre 20 a 25 °C, con excursiones permitidas entre 15 y 30 °C.

Lote:

Vto.:

Mantener fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social (ANMAT).

Certificado N° : 56.727

Titular del certificado: Pint Pharma International S.A. - Suiza. Bajo licencia de Ariad Pharmaceuticals Inc.

Elaborado por Patheon Inc. - 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada.

Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. - Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Verónica Padin - Farmacéutica

Rev. 08-2019

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-80406181 ROT PRIM 15

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.14 13:05:57 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.14 13:05:58 -03:00

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

ICLUSIG 15 MG
PONATINIB 15 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

Cada comprimido recubierto contiene: Ponatinib (como clorhidrato) 15,000 mg; Lactosa monohidrato 40,150 mg; Celulosa microcristalina 40,150 mg; Almidón glicolato de sodio 4,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,200 mg; Estearato de magnesio 0,500 mg. Cubierta: Talco 0,370 mg; Polietilenglicol 0,505 mg; Alcohol polivinílico 1,000 mg; Dióxido de Titanio 0,625 mg.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

Vía administración: Oral.

Almacenar a temperatura ambiente entre 20 a 25 °C, con excursiones permitidas entre 15 y 30 °C.

Lote:

Vto.:

Mantener fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social (ANMAT).

Certificado N° 56.727

Titular del certificado: Pint Pharma International S.A. – Suiza. Bajo licencia de Takeda Pharmaceuticals Co Ltd.

Elaborado por Patheon Inc. – 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada.

Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica M.N 14.702

Farm. Verónica Padin
Directora Técnica
Apoderada
Catalysis Argentina S.A.

IF-2019-80763999-ANMAT-14702-ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-80406181 ROT SEC 15

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.14 13:05:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.14 13:06:15 -03:00