



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-77216795-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-77216795-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS VARIFARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NIBCLUS/ PONATINIB, Forma farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PONATINIB 15 mg y 45 mg (como PONATINIB CLORHIDRATO 16,03 mg y 48,1 mg); aprobada por Certificado N° 59.001.

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 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 LABORATORIOS VARIFARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NIBCLUS / PONATINIB, Forma farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PONATINIB 15 mg y 45 mg (como PONATINIB CLORHIDRATO 16,03 mg y 48,1 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-01164295-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-01164321-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.001, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2022-77216795-APN-DGA#ANMAT

js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.01.24 16:49:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.24 16:49:59 -03:00



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

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

PROYECTO DE PROSPECTO

**NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 45 mg contiene:

Ponatinib Clorhidrato	48,10 mg
Lactosa Monohidrato CD	121,00 mg
Celulosa Microcristalina	109,90 mg
Almidón Glicolato de sodio	15,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	3,00 mg
Estearato de Magnesio	3,00 mg
Alcohol Polivinílico	3,60 mg
Dióxido de Titanio	1,89 mg
Polietilenglicol	1,80 mg
Talco	1,35 mg
Colorante amarillo tartrazina, laca alumínica (CI 19140)	0,18 mg
Óxido de Hierro Amarillo (CI 77492)	0,18 mg

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene:

Ponatinib Clorhidrato	16,03 mg
Lactosa Monohidrato CD	40,33 mg
Celulosa Microcristalina	36,64 mg
Almidón Glicolato de sodio	5,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
Alcohol Polivinílico	1,20 mg
Dióxido de Titanio	0,63 mg
Polietilenglicol	0,60 mg
Talco	0,45 mg
Colorante amarillo tartrazina, laca alumínica (CI 19140)	0,06 mg
Óxido de Hierro Amarillo (CI 77492)	0,06 mg

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12157 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Acción Terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa, código ATC: L01XE24

ADVERTENCIA: EVENTOS OCLUSIVOS ARTERIALES, EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS, INSUFICIENCIA CARDÍACA, y HEPATOTOXICIDAD

Eventos Oclusivos Arteriales:

• Se han producido eventos oclusivos arteriales (AOEs), incluso muertes, en los pacientes tratados con Ponatinib. Los AOEs incluyeron infarto de miocardio mortal, accidente cerebrovascular, estenosis de los grandes vasos arteriales del cerebro, enfermedad vascular periférica grave, y la necesidad de procedimientos de revascularización urgentes. Los pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular, incluidos los pacientes de 50 años o menos, experimentaron estos eventos. Monitorear la evidencia de AOEs. Interrumpir o discontinuar Nibclus basándose en la gravedad. Considerar el riesgo-beneficio para orientar la decisión de reiniciar Nibclus (Ver "Posología y Administración" y "Advertencias y Precauciones").

Eventos Tromboembólicos Venosos:

• Se han producido eventos tromboembólicos venosos (VTEs) en los pacientes tratados con Ponatinib. Monitorear la evidencia de VTEs. Interrumpir o discontinuar Nibclus basándose en la gravedad (Véase "Posología y Administración" y "Advertencias y Precauciones").

Insuficiencia Cardíaca:

• Se produjo insuficiencia cardíaca, incluso muertes, en los pacientes tratados con Ponatinib. Monitorear la insuficiencia cardíaca y tratar a los pacientes según lo indicado clínicamente. Interrumpir o discontinuar Nibclus por insuficiencia cardíaca nueva o empeoramiento de la ya existente (Ver "Posología y Administración" y "Advertencias y Precauciones").

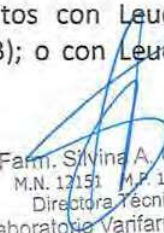
Hepatotoxicidad:

• Se han producido casos de hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, y muerte en los pacientes tratados con Ponatinib. Monitorear las pruebas de función hepática. Interrumpir o discontinuar Nibclus basándose en la gravedad (Ver "Posología y Administración" y "Advertencias y Precauciones").

Indicaciones terapéuticas

Ponatinib 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.

Ponatinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB); o con Leucemia


Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Linfoblástica Aguda positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+ LLA), para los cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la quinasa.

Ponatinib 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+.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

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

Propiedades farmacodinámicas

En el estudio 2, la relación intensidad-seguridad indicó que hay aumentos significativos en reacciones adversas de Grado ≥ 3 (hipertensión, trombocitopenia, pancreatitis, neutropenia, erupción cutánea, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de la lipasa, mielosupresión) en el rango de dosis de 15 mg a 45 mg. Además de la dosis, el aumento de la edad y los antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hipercolesterolemia también fueron factores que contribuyeron a una mayor incidencia de AOE.

En el estudio 1, se observó una relación exposición-respuesta entre la exposición a Ponatinib y la tasa de respuesta molecular a los 12 meses. Se observó una relación entre una mayor exposición a Ponatinib y una mayor incidencia de reacciones adversas, incluso trombocitopenia (Grado ≥ 3) y AOE.

In vitro, no hubo una inhibición significativa de la agregación plaquetaria con Ponatinib a concentraciones observadas clínicamente y hasta 0,7 mcg/mL (1,23 μ M).

Electrofisiología Cardíaca

Se investigó una posible prolongación del intervalo con ponatinib en 39 pacientes con leucemia que recibieron 30 mg, 45 mg o 60 mg de este medicamento una vez al día. No se



VARIFARMA
Compromiso con la calidad.

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

detectaron variaciones clínicamente importantes del intervalo QTc medio (es decir, > 20 ms) con respecto al momento basal en el estudio

Propiedades farmacocinéticas

Ponatinib administrado a pacientes con cáncer exhibió aumentos aproximadamente proporcionales a la dosis tanto en la $C_{m\acute{a}x}$ como en el AUC en estado estacionario en el rango de dosis de 2 mg a 60 mg (0,04 a 1,33 veces la dosis inicial recomendada aprobada). Las medias (CV%) de $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{(0-24)}$ de Ponatinib 45 mg por vía oral una vez al día en presunto estado estacionario en los pacientes con neoplasias malignas hematológicas avanzadas fueron 73 ng/mL (74%) y 1253 ng•hr/mL (73 %), respectivamente. La exposición aumentó aproximadamente un 90% (mediana) [rango: 20% - 440%] entre la primera dosis y el presunto estado estacionario.

Absorción

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

Efecto de los Alimentos: Después de la ingestión de alimentos ricos en grasas o pobre en grasas por 22 voluntarios sanos, las exposiciones plasmáticas de Ponatinib (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) no difirieron de las observadas en ayunas.

Distribución

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

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

Eliminación

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

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

Metabolismo

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 / P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Al menos el 64% de una dosis se somete a metabolismo de Fase I y Fase II. CYP3A4 y, en menor medida, CYP2C8, CYP2D6 y CYP3A5 están implicadas en el metabolismo de Fase I de Ponatinib *in vitro*.

Ponatinib también se metaboliza por la acción de esterasas y/o amidasas.

Poblaciones Específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Ponatinib según: edad (19 a 85 años), peso corporal (41 a 152 kg), e insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina de 30 a 89 mL/ min, estimado por la Ecuación de Cockcroft-Gault).

Insuficiencia Hepática

Se administró 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]. En comparación con los sujetos con función hepática normal, no hubo una tendencia de aumento de la exposición a Ponatinib en sujetos con insuficiencia hepática. 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.

Insuficiencia Renal

Ponatinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave. Aunque la excreción renal no es una vía principal de eliminación de Ponatinib, no se ha determinado la posibilidad de que la insuficiencia renal grave afecte a la eliminación hepática.

Estudios de Interacción con Otros Fármacos

Inhibidores potentes de CYP3A: La administración concomitante de Ponatinib con múltiples dosis de ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A) aumentó el AUC_{0-12h} y la $C_{máx}$ de Ponatinib un 78% y 47%, respectivamente.

Inductores potentes de CYP3A: La administración concomitante de Ponatinib con múltiples dosis de rifampin (inhibidor potente de CYP3A) disminuyó el AUC_{0-12h} y la $C_{máx}$ de Ponatinib un 62% y 42%, respectivamente.

Agentes reductores del ácido gástrico: La administración concomitante de Ponatinib con múltiples dosis de lansoprazol (inhibidor de la bomba de protones) disminuyó el AUC_{0-12h} y la $C_{máx}$ de Ponatinib un 6% y 25%, respectivamente.

Estudios In Vitro

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 11151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Sistemas Transportadores: Ponatinib es un sustrato débil tanto para la glicoproteína-P (P-gp) como para la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Ponatinib no es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3), ni del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1).

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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, se administraron a ratas machos y hembras dosis orales diarias de Ponatinib de 0,05 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día, 0,2 mg/kg/día y 0,2 mg/kg/día, 0,4 mg/kg/día y 0,8 mg/kg/día, respectivamente. Las exposiciones en animales a la dosis más alta puesta a prueba fueron de 0,3 a 0,8 veces la exposición humana (basándose en el AUC) a dosis de 15 mg y 45 mg al día. Ponatinib indujo un aumento estadísticamente significativo de neoplasias malignas de células escamosas en la glándula del clítoris en mujeres a 0,8 mg/kg/día.

Ponatinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagénesis bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, ni fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos de ratón in vivo a dosis orales de hasta 2000 mg/kg.

Ponatinib puede afectar la fertilidad femenina. En un estudio de fertilidad en ratas macho y hembra, los parámetros de fertilidad de las hembras se redujeron a 1,5 mg/kg/día con una exposición equivalente a 0,43 veces y 1,23 veces el AUC diario en estado estacionario en humanos a la dosis recomendada de 45 mg/día (AUC = 1296 h•ng/mL) y 15 mg/día (451,8 h•ng/mL), respectivamente. Se observó evidencia de pérdida de embriones antes y después de la implantación en ratas hembra. Si bien no hubo efectos sobre los parámetros de fertilidad masculina en el estudio de fertilidad en ratas, los estudios de toxicología a dosis repetidas en monos mostraron degeneración del epitelio de los testículos a exposiciones aproximadamente 3,3 veces la exposición plasmática al fármaco (AUC) en los pacientes que recibieron la dosis recomendada de 45 mg/día.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12751 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO
LMC - FC

La eficacia de Ponatinib se evaluó en el estudio 1, un ensayo de optimización de dosis. Los pacientes elegibles tenían LMC - FC cuya enfermedad se consideró resistente o resistente/intolerante a al menos 2 inhibidores de la quinasa previos o tenían la mutación T315I. La resistencia en LMC - FC bajo tratamiento previo con un inhibidor de la quinasa se definió como la imposibilidad de lograr una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética menor (a los 6 meses), una respuesta citogenética mayor (a los 12 meses), o desarrollo de una nueva mutación del dominio de la quinasa de BCR-ABL1 o nueva evolución clonal. Los pacientes debían tener > 1% de BCR-ABL1IS (por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) al ingresar al ensayo. Los pacientes recibieron una de las tres dosis iniciales: 45 mg/ día, 30 mg/ día, o 15 mg/ día. Los pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg o 30 mg tuvieron una reducción de dosis a 15 mg una vez al día al lograr \leq 1% de BCR-ABL1IS. La principal medida de resultado de eficacia fue \leq 1% de BCR-ABL1IS a los 12 meses. Al momento del análisis, la mediana de duración del seguimiento para la cohorte de 45 mg fue de 28,5 meses. A continuación, solo se describen los resultados de eficacia para la dosis inicial recomendada de 45 mg.

Un total de 282 pacientes recibieron Ponatinib: 94 recibieron una dosis inicial de 45 mg, 94 recibieron una dosis inicial de 30 mg, y 94 recibieron una dosis inicial de 15 mg. Las características demográficas iniciales se describen en la Tabla 1 para los pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg.

Tabla 1: Datos demográficos y características de la enfermedad para el estudio 1	
Características de los Pacientes al Ingreso	Ponatinib 45 mg \rightarrow 15 mg (N= 94)
Edad	
Mediana de años (rango)	46 (10,4 a 81)
Sexo, n (%)	
Masculino	50 (53%)
Raza, n (%)	
Blancos	73 (78%)
Asiáticos	16 (17%)
Otros / Desconocido	4 (4%)



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Negros o Afroamericanos	1 (1%)
Estado Funcional ECOG, n (%)	
ECOG 0 o 1	93 (99%)
Historia de la Enfermedad	
La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (rango)	5,5 (1 a 21)
Resistente al Inhibidor de la Quinasa Previo, n (%)	92 (98%)
Presencia de una o más mutaciones del dominio de la quinasa BCR-ABL, n (%)	41 (44%)
Cantidad de Inhibidores de la Quinasa Previos, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
Mutación T315I al inicio del tratamiento	25 (27%)
Comorbilidades	
Hipertensión	29 (31%)
Diabetes	5 (5%)
Hipercolesterolemia	3 (3%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	3 (3%)

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de eficacia en los pacientes con LMC - FC que recibieron Ponatinib a la dosis inicial de 45 mg en el estudio 1	
	Iclusig 45 mg → 15 mg (N= 93)^(a)
Respuesta Molecular a 12 meses^(b)	
Tasa global de BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 1% % (n/N) (CI del 95%) ^(c)	42% (37/88)^(d) (32%; 53%)

Farré Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 4606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

**NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

Pacientes con mutación T315I % (n/N) (CI del 95%)	42% (10/24) (22%; 63%)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (CI del 95%)	42% (26/62) ^(e) (30%; 55%)
Respuesta Citogenética a 12 meses	
Importante (MCyR) ^(f) % (n/N) (CI del 95%)	49% (42/86) ^(g) (38%; 60%)
Pacientes con mutación T315I % (n/N) (CI del 95%)	50% (12/24) (29%; 71%)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (CI del 95%)	48% (29/61) ^(h) (36%; 61%)

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

(b) El criterio de valoración primario fue la tasa de BCR-ABL1IS \leq 1% a los 12 meses. Definido como una proporción del \leq 1% de transcripciones de BCR ABL a ABL en la Escala Internacional (IS) (es decir, BCR-ABLIS del \leq 1%; los pacientes deben tener la transcripción b2a2 / b3a2 (p210)), en sangre periférica medida por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT PCR).

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

(d) Cinco pacientes fueron excluidos del análisis porque no habían logrado el intervalo de tiempo de 12 meses en el estudio.

(e) De los 88 pacientes, dos pacientes no tuvieron una evaluación de mutaciones al inicio del tratamiento y fueron excluidos de la respuesta mediante el análisis de mutaciones.

(f) El criterio de valoración secundario fue MCyR a 12 meses, que combina respuestas citogenéticas tanto completas (sin células Ph+ detectables) como parciales (del 1% al 35% de células Ph+ en al menos 20 metafases).

(g) El análisis se basa en la población citogenética ITT (N= 92) definida como los pacientes que tuvieron una evaluación citogenética al inicio del tratamiento con al menos 20 metafases examinadas. Cinco pacientes que no habían logrado el intervalo de tiempo de 12 meses en el estudio y un paciente que tuvo una respuesta citogenética completa al inicio del tratamiento fueron excluidos del análisis.

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 7215 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

(h) De los 86 pacientes, un paciente no tuvo una evaluación de mutaciones al inicio del tratamiento y fue excluido de la respuesta mediante el análisis de mutaciones.

Al momento del análisis, el 73% de los pacientes mantuvieron la respuesta a la dosis reducida de 15 mg. No se logró la mediana de duración de la respuesta (MR2).

LMC - FC, LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL

La eficacia de Ponatinib se evaluó en el estudio 1, un ensayo multicéntrico internacional, abierto, de una sola rama. Los pacientes elegibles tuvieron LMC y Ph+ ALL cuya enfermedad se consideró resistente o intolerante a un inhibidor de la quinasa previo. Los pacientes fueron asignados a una de las seis cohortes según la fase de la enfermedad (LMC - FC, LMC - FA o LMC - FB /Ph+ ALL), resistencia o intolerancia (R/I) a inhibidores de la quinasa previos, y según la presencia de la mutación T315I.

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

La resistencia en LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL se definió como la imposibilidad de lograr una respuesta hematológica mayor (a los 3 meses en LMC - FA, y al mes en LMC - FB y Ph+ ALL), pérdida de respuesta hematológica mayor (en cualquier momento), o desarrollo de una mutación del dominio quinasa en ausencia de una respuesta hematológica mayor completa bajo tratamiento con un inhibidor de quinasa previo. La intolerancia se definió como la interrupción de un inhibidor de quinasa previo debido a toxicidades a pesar de un manejo óptimo en ausencia de una respuesta citogenética completa en pacientes con LMC - FC o una mayor hematológica mayor para los pacientes con LMC - FA, LMC - FB, o Ph+ ALL.

Los pacientes recibieron una dosis inicial de Ponatinib de 45 mg por vía oral una vez al día. La principal medida de los resultados de eficacia para los pacientes con LMC - FC fue la respuesta citogenética mayor (MCyR), que incluyó respuestas citogenéticas completas y parciales (CCyR y PCyR). La principal medida de resultado de eficacia para los pacientes con LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL fue la respuesta hematológica mayor (MaHR), definida como una respuesta hematológica completa (CHR) o sin evidencia de leucemia (NEL).

Farré, Silvana A. Gosis
M.N. 17151 / M.P. 14506
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

El ensayo incluyó a 449 pacientes, de los cuales 444 fueron elegibles para el análisis de eficacia: 267 pacientes con LMC - FC (cohorte R/I: N=203, T315I: N=64), 83 pacientes con LMC - FA, 62 pacientes con LMC - FB y 32 pacientes con Ph+ ALL. Cinco pacientes no fueron elegibles para el análisis de eficacia debido a la falta de confirmación del estado de la mutación T315I, y estos pacientes no habían recibido dasatinib o nilotinib previamente. Al finalizar el estudio, la mediana de duración del seguimiento del ensayo (todas las cohortes) fue de 40,5 meses (rango: 0,1 meses a 79,5 meses). La mediana de duración del tratamiento con Ponatinib fue de 35 meses en los pacientes con LMC - FC, 21,1 meses en los pacientes con LMC - FA, 3,2 meses en los pacientes con LMC - FB y 2,9 meses en los pacientes con Ph+ ALL. Las características demográficas al inicio del tratamiento se describen en la Tabla 3.

Tabla 3: Datos demográficos y características de la enfermedad para el estudio 2	
Características de los Pacientes al Ingreso	Población de Eficacia (N= 444)
Edad	
Mediana, años (rango)	59 (18 a 94)
Sexo, n (%)	
Masculino	236 (53%)
Raza, n (%)	
Blancos	349 (79%)
Asiáticos	57 (13%)
Negros o Afroamericanos	25 (6%)
Otros / Desconocido	13 (3%)
Estado Funcional ECOG, n (%)	
ECOG = 0 o 1	409 (92%)
Historia de la Enfermedad	
La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (rango)	6,1 (0,3 a 29)
Resistente al Inhibidor de la Quinasa Previo, n (%)	374 (88%)

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

Presencia de una o más mutaciones del dominio de la quinasa BCR-ABL*, n (%)	244 (55%)
Cantidad de Inhibidores de la Quinasa Previos, n (%)	
1	29 (7%)
2	166 (37%)
≥ 3	249 (56%)
Mutación T315I al inicio del tratamiento	128 (29%)
Comorbilidades	
Hipertensión	159 (35%)
Diabetes	57 (13%)
Hipercolesterolemia	100 (22%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	67 (15%)

* De los pacientes con una o más mutaciones del dominio de la quinasa BCR-ABL detectadas al ingreso, se detectaron 37 mutaciones únicas.

Los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 4 y 5.

	Global (N= 267)	Cohorte	
		Cohorte R/I (N= 203)	Cohorte T315I (N= 64)
Respuesta Citogenética			
Importante ^(a) (MCyR) (CI del 95%)	55% (49%; 62%)	51% (44%; 58%)	70% (58%; 81%)
Completa (CCyR) (CI del 95%)	46% (40%; 52%)	40% (33%; 47%)	66% (53%; 77%)
Respuesta Molecular Importante (CI del 95%)	40% (35%; 47%)	35% (28%; 42%)	58% (45%; 70%)

(a) El criterio de valoración primario para las cohortes LMC – FC fue MCyR a 12 meses, que combina respuestas citogenéticas tanto completas (sin células Ph+ detectables) como parciales (del 1% al 35% de células Ph+ en al menos 20 metafases).

(b) El criterio de valoración secundario para las cohortes LMC - FC fue MMR (proporción de pacientes que cumplieron los criterios para MMR al menos una vez después del inicio del

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 / M.P. 14506
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

tratamiento del estudio) medido en sangre periférica. Definido como una proporción del $\leq 0,1\%$ de transcripciones de BCR ABL a ABL en la Escala Internacional (IS) (es decir, BCR-ABLIS del $\leq 0,1\%$; los pacientes deben tener la transcripción b2a2 / b3a2 (p210)), en sangre periférica medida por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT PCR).

En los pacientes con LMC - FC que lograron MCyR o MMR, la mediana del tiempo de respuesta fue de 3 meses (rango: 1,8 a 12,3 meses) y 6 meses (rango: 2 a 60,2 meses), respectivamente. Con un seguimiento mínimo de 60 meses, aún no se habían alcanzado las medianas de duración de MCyR (rango: 1 día a 70,1 meses) y MMR (rango: 1 día a 67,8 meses).

Tabla 5: Eficacia de Ponatinib en pacientes con enfermedad avanzada resistente o Intolerante (incluye las cohortes R/I y T315I) en el estudio 2

	LMC - FA Global (N= 83)	LMC - FB Global (N= 62)	Ph+ ALL Global (N= 32)
Respuesta Hematológica			
Importante ^(a) (MaHR) (CI del 95%)	57% (45%; 68%)	31% (20%; 44%)	41% (24%; 59%)
Completa ^(b) (CHR) (CI del 95%)	51% (39%; 62%)	21% (12%; 33%)	34% (19%; 53%)

(a) El criterio de valoración primario para los pacientes con LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL fue MaHR a los 6 meses, que combina respuestas hematológicas completas y sin evidencia de leucemia.

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

La mediana de tiempo hasta MaHR en los pacientes con LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL fue de 0,8 meses (rango: 0,4 a 6,3 meses), 1,0 mes (rango: 0,4 a 4 meses), y 0,7 meses (rango: 0,4 a 6 meses), respectivamente. La mediana de duración hasta MaHR para los pacientes con LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL fue de 14 meses (rango: 1,3 a 74,3 meses), 6,5 mes (rango: 1,9 a 64,7 meses), y 3,5 meses (rango: 1,9 a 13,7 meses), respectivamente.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12157 M.P. 19606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO**Posología**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 6 muestra las modificaciones de dosis recomendadas de Nibclus para reacciones adversas y en la Tabla 7, se observan las reducciones de dosis recomendadas de Nibclus para reacciones adversas.

Tabla 6: Modificaciones de Dosis Recomendadas de Nibclus para Reacciones Adversas		
Reacciones	Gravedad	Modificaciones de Dosis

PROYECTO DE PROSPECTO

Adversas		
AOE: cardiovascular o cerebrovascular	Grado 1	Interrumpir Nibclus hasta que se resuelva, luego reanudar a la misma dosis.
	Grado 2	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. Discontinuar Nibclus si reaparece.
	Grado 3 o 4	Discontinuar Nibclus.
AOE: vascular periférico y otros o VTE	Grado 1	Interrumpir Nibclus hasta que se resuelva, luego reanudar con la misma dosis.
	Grado 2	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la misma dosis. En caso de recurrencia, interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja.
	Grado 3	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. Discontinuar Nibclus si reaparece.
	Grado 4	Discontinuar Nibclus.
Insuficiencia Cardiaca	Grado 2 o 3	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja. Discontinuar Nibclus si reaparece.
	Grado 4	Discontinuar Nibclus.
Hepatotoxicidad	AST o ALT más de 3 veces el ULN	Interrumpir Nibclus 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	Discontinuar Nibclus.

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

	el ULN y fosfatasa alcalina menos de 2 veces el ULN	
Pancreatitis y Aumento de la Lipasa	Lipasa sérica más de 1 a 1,5 veces el ULN	Considerar la interrupción Nibclus 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 Nibclus hasta Grado 0 o 1 (menos de 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 Nibclus 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 Nibclus.
Mielosupresión	RAN inferior a $1 \times 10^9/L$ o plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$	Interrumpir Nibclus 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 Nibclus hasta resolución, luego reanudar con la siguiente dosis más baja.
Otras Reacciones Adversas No Hematológicas	Grado 1	Interrumpir Nibclus hasta que se resuelva, luego reanudar con la misma dosis.
	Grado 2	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la misma dosis. En caso de recurrencia, interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1, luego reanudar con la siguiente dosis más baja.
	Grado 3 o 4	Interrumpir Nibclus hasta Grado 0 o 1,

Firma Silvia A. Gosis
M.N. 1715 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

		luego reanudar con la siguiente dosis más baja. Discontinuar Nibclus 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 7: Reducciones de Dosis Recomendadas de Nibclus 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 Ponatinib en los pacientes que no puedan tolerar 15 mg por vía oral una vez al día.
Reducción Subsecuente	Interrumpir permanentemente Ponatinib en los pacientes que no puedan tolerar 10 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 Nibclus con inductores potentes de CYP3A. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente de CYP3A, reducir la dosis de Nibclus 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 Nibclus que fue tolerada antes de iniciar el inhibidor potente de CYP3A.

Tabla 8: Posología recomendada de Nibclus para la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A

Posología de Nibclus vigente	Posología recomendada de Nibclus con un inhibidor
------------------------------	---

Farm. Silvana A. Gosis
M.A. 1215, M.O. 14506
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

	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 Nibclus con un inductor potente de CYP3A.

Posología para los pacientes con insuficiencia hepática

Reducir la dosis inicial de Nibclus 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).

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Eventos oclusivos arteriales

Se han informado eventos oclusivos arteriales (AOEs), incluso muertes, en los pacientes que recibieron Ponatinib en el estudio 1 y en el estudio 2.

En el estudio 1 de los 94 pacientes que han recibido una dosis inicial de 45 mg (45 mg → 15 mg), el 13% experimentó AOEs, de los cuales el 9%, 2,1%, y 2,1% experimentaron AOEs cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición del primer evento cardiovascular, cerebrovascular, o vascular periférico fue de 4,5 meses (rango: 12 días a 2,1 años), 1 año (rango: 5,9 meses a 1,6 años), y 3,6 meses (rango: 23 días a 6,3 meses), respectivamente.

Se produjeron AOEs de Grado 3 o 4 en el 5% de los pacientes; los AOEs de Grado 3 o 4 más frecuentes fueron infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, trombosis arterial, ictus isquémico, e infarto cerebral isquémico (1,1% cada uno). Se produjeron AOEs mortales en 2 pacientes (2,1%); ambos fueron muerte súbita. Los AOEs fueron más frecuentes con el aumento de la edad.

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12751 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

En el estudio 2, el 26% de 449 pacientes experimentaron AOE, de los cuales el 15%, 7%, y 11% experimentaron AOE cardiovasculares, cerebrovasculares, y vasculares periféricos, respectivamente. Algunos pacientes experimentaron oclusión vascular recurrente o multisitio. La mediana de tiempo hasta la aparición de los primeros AOE cardiovasculares, cerebrovasculares, y vasculares periféricos fue de 1 año (rango: 1 día a 4,1 años), 1,4 años (rango: 2 días a 4,5 años), y 2 años (rango: 10 días a 4,9 años), respectivamente. Se produjeron AOE de Grado 3 o 4 en el 14% de los pacientes; los AOE de Grado 3 o 4 más frecuentes fueron enfermedad arterial oclusiva periférica (3,1%), infarto de miocardio (2%), enfermedad arterial coronaria (1,6%), e infarto cerebral (1,6%). Se produjeron AOE mortales en 9 pacientes (2%); el AOE mortal más frecuente fue paro cardíaco (0,9%).

En el estudio 2, se produjeron AOE mortales y potencialmente mortales dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento con 45 mg, y a niveles de dosis tan bajos como 15 mg por día. Los pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular, incluidos los pacientes de 50 años o menos, experimentaron AOE. Los AOE fueron más frecuentes con el aumento de la edad y en pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes, o hipercolesterolemia. Los factores de riesgo más comunes en pacientes con AOE fueron antecedentes de hipertensión (67%; 77/115), hipercolesterolemia (59%; 68/115), y enfermedad cardíaca no isquémica (43%; 49/115).

En el estudio 2, los pacientes desarrollaron insuficiencia cardíaca concurrente o posterior a un evento isquémico miocárdico. Los pacientes requirieron procedimientos de revascularización (coronaria, cerebrovascular, y arterial periférica). Ponatinib causó estenosis en múltiples segmentos en los principales vasos arteriales que irrigan el cerebro (p.ej., arteria carótida, vertebral, cerebral media). Los pacientes desarrollaron necrosis en la parte digital o distal de las extremidades que requirieron amputaciones. En algunos pacientes tratados con Ponatinib se produjo estenosis de la arteria renal asociada con empeoramiento, hipertensión lábil, o resistente al tratamiento.

En el estudio 1, los pacientes con hipertensión no controlada o diabetes y los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, no controlada o activa, incluidos los antecedentes de infarto de miocardio, infarto vascular periférico, procedimiento de revascularización, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolismo venoso o arritmias auriculares / ventriculares clínicamente

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12753 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

significativas, fueron excluidos. En el estudio 2, los pacientes con hipertrigliceridemia no controlada y los pacientes con enfermedad cardiovascular activa o clínicamente significativa, incluido cualquier historial de arritmias auriculares / ventriculares clínicamente significativas o antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva dentro de los 3 meses previos a la primera dosis de Ponatinib, fueron excluidos. Considerar si se espera que los beneficios de Nibclus superen los riesgos.

Monitorear la evidencia de AOE. Interrumpir, luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la recurrencia / gravedad. Considerar el riesgo-beneficio para orientar la decisión de reiniciar Nibclus.

Eventos tromboembólicos venosos

Se han producido VTEs serios o graves en los pacientes que recibieron Ponatinib.

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, 1 paciente experimentó un una VTE (oclusión de la vena retiniana de Grado 1).

En el estudio 2, se produjeron VTEs en el 6% de 449 pacientes, incluso serios o graves (Grado 3 o 4) en el 5,8%. Las VTEs incluyeron trombosis venosa profunda (2,2%), embolia pulmonar (1,8%), tromboflebitis superficial (0,7%), oclusión de la vena retiniana (0,7%), y trombosis de la vena retiniana (0,4%) con pérdida de visión. Se produjeron VTEs en el 10% de los 62 pacientes con LMC - FB, 9% de los 32 pacientes con Ph+ ALL, 6% de los 270 pacientes con LMC - FC, y 3,5% de los 85 pacientes con LMC - FA.

Monitorear la evidencia de VTEs. Interrumpir, luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la recurrencia / gravedad.

Insuficiencia cardíaca

Se han producido eventos de insuficiencia cardíaca mortal, seria o grave en los pacientes que recibieron Ponatinib.

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjeron eventos de insuficiencia cardíaca en el 12% de los pacientes; el 1,1% experimentó insuficiencia cardíaca seria o grave (Grado 3 o 4). Los eventos de insuficiencia cardíaca informaron más frecuentemente (> 1 paciente cada uno) fueron hipertrofia ventricular izquierda (2,1%) y aumento de BNP (2,1%).

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 1715 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

En el estudio 2, se produjo una insuficiencia cardíaca grave o mortal. Se produjeron eventos de insuficiencia cardíaca en el 9% de 449 pacientes; el 7% experimentó insuficiencia cardíaca seria o grave (Grado 3 o superior). Los eventos de insuficiencia cardíaca informados más frecuentemente ($\geq 2\%$) fueron insuficiencia cardíaca congestiva (3,1%), fracción de eyección reducida (2,9%), e insuficiencia cardíaca (2%). Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas compatibles con insuficiencia cardíaca y controlar la insuficiencia cardíaca según lo indicado clínicamente. Interrumpir, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida o suspender Nibclus en caso de insuficiencia cardíaca nueva o empeoramiento de la ya existente.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Nibclus, se debe evaluar este riesgo de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Hepatotoxicidad

Ponatinib puede causar hepatotoxicidad, incluso insuficiencia hepática y muerte. En 3 pacientes se produjo insuficiencia hepática fulminante que provocó la muerte, y en uno de estos pacientes se produjo insuficiencia hepática dentro de la semana siguiente al inicio de Ponatinib. Estos casos mortales se produjeron en pacientes con LMC - FB o Ph+ ALL.

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo hepatotoxicidad en el 25% de los pacientes; el 6% experimentó hepatotoxicidad de Grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hepatotoxicidad fue de 1,9 meses, con un rango de 3 días a 1,9 años. Los eventos hepatotóxicos más frecuentes fueron aumentos de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, y gamma-glutamil transferasa (GGT). En el 22% de los 18 pacientes que informaron aumento de ALT o AST, el evento no se resolvió a la fecha del último seguimiento.

En el estudio 2, se produjo hepatotoxicidad en el 32% de 449 pacientes; el 13% experimentó hepatotoxicidad de Grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hepatotoxicidad fue de 3,1 meses, con un rango de 1 día a 4,9 años. Los eventos hepatotóxicos más frecuentes fueron aumentos de ALT, AST, GGT, bilirrubina, y



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

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

PROYECTO DE PROSPECTO

fosfatasa alcalina. En el 9% de los 88 pacientes que informaron aumento de ALT o AST, el evento no se resolvió a la fecha del último seguimiento.

Controlar las pruebas de función hepática al inicio del tratamiento, luego al menos una vez al mes o según lo indicado clínicamente. Interrumpir, luego reanudar con una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la recurrencia / gravedad.

Hipertensión

Se ha producido hipertensión seria o grave, incluidas crisis hipertensivas, en los pacientes que recibieron Ponatinib.

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjeron eventos de hipertensión en el 32% de los pacientes; el 10% experimentó hipertensión seria o grave. En el 26% de 94 pacientes, se produjo cualquier aumento de la presión arterial sistólica o diastólica (definida como un aumento de la presión arterial sistólica ≤ 120 mmHg hasta ≥ 140 mmHg o en la presión arterial diastólica ≤ 80 mmHg a ≥ 90 mmHg o el desarrollo de un aumento de la presión arterial de Grado 2 o superior en pacientes con presión arterial normal al inicio) después del inicio del tratamiento. El aumento de la FB de Grado 1 se produjo en el 57%, la FB de Grado 2 en el 35%, y la FB de Grado 3 en el 15%.

Dos pacientes (2,1%) experimentaron hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensivas).

En el estudio 2, se informaron eventos de hipertensión en el 32% de 449 pacientes; el 13% experimentó hipertensión seria o grave. Se produjeron aumentos de la FB sistólica o diastólica de Grado 2 o superior, posteriores al tratamiento, en pacientes con presión arterial normal al inicio del tratamiento en el 44% de 449 pacientes. El aumento de la FB de Grado 1 se produjo en el 26%, la FB de Grado 2 en el 45%, y la FB de Grado 3 en el 26%. Dos pacientes (< 1%) experimentaron hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensivas).

Los pacientes pueden requerir una intervención clínica urgente para la hipertensión asociada con confusión, dolor de cabeza, dolor de pecho, o dificultad para respirar. Monitorear la presión arterial al inicio del tratamiento y gestionar la hipertensión según lo indicado clínicamente. Interrumpir, reducir la dosis, o detener Nibclus si la hipertensión no está médicamente controlada. En caso de hipertensión con empeoramiento significativo, lábil o resistente al tratamiento, interrumpir Nibclus y considerar la posibilidad de evaluar la estenosis de la arteria renal.

Pancreatitis

Farm. Silvana A. Gósis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Se ha producido pancreatitis seria o grave en los pacientes que recibieron Ponatinib. En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo pancreatitis en el 23% de los pacientes; el 15% experimentó pancreatitis seria o grave (Grado 3 o 4). La pancreatitis provocó la discontinuación del tratamiento en el 1,1% de los pacientes y la interrupción y/o reducción en el 20% de los pacientes. La mediana de tiempo de aparición de la pancreatitis fue de 23 días (rango: 3 días a 5,6 meses). Tres de los cuatro casos de pancreatitis clínica que condujeron a la modificación de la dosis o a la discontinuación del tratamiento se resolvieron en 2 semanas. Las anomalías de laboratorio de aumento de la amilasa se produjeron en el 11% de los pacientes, mientras que el aumento de la lipasa se produjo en el 34% de los pacientes.

En el estudio 2, se produjo pancreatitis en el 26% de 449 pacientes, el 17% experimentó pancreatitis seria o grave (Grado 3 o 4). La pancreatitis provocó la discontinuación del tratamiento en el 0,4% de los pacientes y la interrupción y/o reducción en el 17% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la pancreatitis fue de 29 días (rango: 1 día a 4 años). Diecinueve de los 28 casos de pancreatitis clínica que condujeron a la modificación de la dosis o a la discontinuación del tratamiento se resolvieron en 2 semanas. Las anomalías de laboratorio de aumento de la amilasa se produjeron en el 18% de los pacientes, mientras que los aumentos de la lipasa se produjeron en el 39% de los pacientes.

Monitorear la lipasa sérica cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y luego mensualmente a partir de entonces o según lo indicado clínicamente. Considerar el monitoreo adicional de la lipasa sérica en los pacientes con antecedentes de pancreatitis o abuso de alcohol. Interrumpir, luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la gravedad. Evaluar la pancreatitis cuando el aumento de la lipasa esté acompañado de síntomas abdominales.

Aumento de Toxicidad para CML en Fase Crónica recientemente diagnosticada

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado en el tratamiento de primera línea de pacientes recientemente diagnosticados con LMC - FC, Ponatinib 45 mg una vez al día como agente único aumentó el riesgo de reacciones adversas serias al doble en comparación con imatinib 400 mg como agente único una vez al día. La mediana de exposición para el tratamiento fue de menos de 6 meses. El ensayo se detuvo por seguridad.

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12.151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

Las trombosis y oclusiones arteriales y venosas se produjeron al menos con el doble de frecuencia en la rama de Ponatinib en comparación con la rama de imatinib. En comparación con los pacientes tratados con imatinib, los pacientes tratados con Ponatinib mostraron una mayor incidencia de mielosupresión, pancreatitis, hepatotoxicidad, insuficiencia cardíaca, hipertensión, y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Nibclus no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de los pacientes recientemente diagnosticados con LMC - FC.

Neuropatía

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo hepatotoxicidad en el 7% de los pacientes. Se produjo neuropatía periférica en el 6% de los pacientes. Las neuropatías periféricas informadas más frecuentemente fueron hipoestesia (2,1%), debilidad muscular (2,1%), y parestesia (2,1%).

Se desarrolló neuropatía craneal en 1 paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición de neuropatía periférica fue de 7,7 meses (rango: 1,5 meses a 1,4 años).

En el estudio 2, se produjo neuropatía en el 22% de los pacientes; el 2,4% experimentó neuropatía de Grado 3 o 4. Se produjo neuropatía periférica en el 20% de 449 pacientes; el 1,8% experimentó neuropatía periférica de Grado 3 o 4. Las neuropatías periféricas informadas más frecuentemente fueron parestesia (5%), neuropatía periférica (4,5%), e hipoestesia (3,6%). Se produjo neuropatía craneal en el 3% de los pacientes; el 0,7% fueron de Grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta la aparición de neuropatía periférica y neuropatía craneal fue de 5,3 meses (rango: 1 día a 4,1 años) y 1,2 años (rango: 18 días a 4 años), respectivamente.

Monitorear a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía, tales como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, sensación de ardor, dolor neuropático, o debilidad. Interrumpir, luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la recurrencia / gravedad.

Toxicidad Ocular

En los pacientes tratados con Ponatinib se han producido toxicidades oculares serias que conducen a ceguera o visión borrosa.

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjeron toxicidades oculares en el 11% de los pacientes; el 1,1% experimentó una toxicidad ocular seria o grave. Las toxicidades oculares más frecuentes fueron visión borrosa y dolor ocular. En el 2,1% de los pacientes, se produjeron toxicidades

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 17151 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

retinianas, incluida la degeneración macular relacionada con la edad y la oclusión de las venas retinianas.

En el estudio 2, se produjeron toxicidades oculares en el 30% de 449 pacientes; el 3,6% experimentó una toxicidad ocular seria o grave. Las toxicidades oculares más frecuentes fueron ojo seco, visión borrosa, y dolor ocular. Se produjeron toxicidades retinianas en el 3,6% de los pacientes. Las toxicidades retinianas más frecuentes fueron edema macular, oclusión de la vena retiniana, hemorragia retiniana, y flotadores vítreos (0,7% cada uno).

Llevar a cabo exámenes exhaustivos de la vista al inicio y periódicamente durante el tratamiento.

Hemorragias

Se han producido eventos de hemorragia mortal y seria en los pacientes que recibieron Ponatinib.

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

En el estudio 2, se produjo hemorragia en el 28% de 449 pacientes, el 6% experimentó hemorragia seria y el 1,3% experimentó hemorragia mortal. La incidencia de eventos hemorrágicos serios fue mayor en pacientes con LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL. Hemorragia gastrointestinal y hematoma subdural fueron las hemorragias serias informadas más frecuentemente, cada una de las cuales se produjo en el 0,9% de los pacientes. La mayoría de las hemorragias se produjeron en pacientes con trombocitopenia de Grado 4.

Monitorear la hemorragia y tratar a los pacientes según lo indicado clínicamente. Interrumpir, luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la recurrencia / gravedad.

Retención de Líquidos

Se han producido eventos de retención de líquidos mortal y seria en los pacientes que recibieron Ponatinib.

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

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 17151 M.P. 14506
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Monitorear la retención de líquidos y tratar a los pacientes según lo indicado clínicamente. Interrumpir, luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la recurrencia / gravedad.

Arritmias Cardíacas

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, 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 2, se produjeron arritmias cardíacas 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, siendo un evento de Grado 3 o 4. Las bradiarritmias sintomáticas que condujeron al implante de marcapasos ocurrieron en el 1% de los pacientes. La fibrilación auricular fue la arritmia cardíaca más frecuente (8%), siendo el 3,3% de Grado 3 o 4. Otros eventos de arritmia de Grado 3 o 4 incluyeron síncope (2%), taquicardia y bradicardia (0,4% cada 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). Para 31 pacientes, la arritmia condujo a la hospitalización.

Monitorear los signos y síntomas que sugieran una frecuencia cardíaca lenta (desmayos, mareos) o una frecuencia cardíaca rápida (dolor de pecho, palpitaciones o mareos), y gestionar a los pacientes según lo clínicamente indicado. Interrumpir, luego reanudar con la misma dosis o una dosis reducida, o discontinuar Nibclus basándose en la recurrencia / gravedad.

Mielosupresión

Farm. Silvina A. Gosís
M.N. 12151 / P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo neutropenia en el 53% (Grado 3 o 4 en el 22%), trombocitopenia en el 65% (Grado 3 o 4 en el 31%), y anemia en el 35% (Grado 3 o 4 en el 14%). La mediana de tiempo hasta la aparición de mielosupresión de Grado 3 o 4 fue de 1,4 meses (rango: 1 día a 1,2 años).

En el estudio 2, se produjo neutropenia en el 56% (Grado 3 o 4 en el 34%), trombocitopenia en el 63% (Grado 3 o 4 en el 40%), y anemia en el 52% de los pacientes (Grado 3 o 4 en el 20%). La incidencia de mielosupresión fue mayor en los pacientes con LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL que en los pacientes con LMC - FC. Se observó mielosupresión grave (Grado 3 o 4) al principio del tratamiento, con una mediana de tiempo de aparición de 29 días (rango: 1 día a 4,1 años).

Obtener recuentos sanguíneos completos cada 2 semanas durante los primeros 3 meses y luego mensualmente o según lo indicado clínicamente. Si RAN es inferior a $1 \times 10^9/L$ o plaquetas es inferior a $50 \times 10^9/L$, interrumpir Nibclus hasta que RAN sea de al menos $1,5 \times 10^9/L$, y plaquetas de al menos $75 \times 10^9/L$, luego reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida.

Síndrome de Lisis Tumoral

En el estudio 1 de los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg, se produjo síndrome de lisis tumoral (TLS) serio en el 1,1% de los pacientes. Se produjo hiperuricemia en el 2,1% de los pacientes.

En el estudio 2, el 0,4% de 449 pacientes desarrolló TLS serio. Un caso se produjo en un paciente con LMC - FA avanzada y 1 caso se produjo en un paciente con LMC - FB. Se produjo hiperuricemia en el 7% de los pacientes.

Garantizar una hidratación adecuada y tratar los niveles altos de ácido úrico antes de iniciar Nibclus.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible

Se han informado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS; también conocido como Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible) en pacientes que recibieron Ponatinib. Los pacientes pueden presentar hipertensión, convulsiones, dolor de cabeza, disminución del estado de alerta, alteración del funcionamiento mental, pérdida de la visión, y otras alteraciones visuales y neurológicas. Para confirmar el diagnóstico, es necesaria una resonancia magnética (RM). Interrumpir

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12751 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Nibclus hasta que se resuelva. No se conoce la seguridad al reanudar Pontib en los pacientes tras la resolución del RPLS.

Retraso en la Cicatrización de Heridas y Perforación Gastrointestinal

Se produjo un retraso en la cicatrización de heridas en los pacientes que recibieron Ponatinib. Omitir Nibclus durante al menos 1 semana antes de la cirugía electiva. No administrar durante al menos 2 semanas luego de una cirugía mayor y hasta que la herida cicatrice adecuadamente. No se ha establecido la seguridad al reanudar Nibclus después de la resolución de las complicaciones de cicatrización de las heridas.

Se produjo perforación o fístula gastrointestinal en los pacientes que recibieron Nibclus. Discontinuar permanentemente en pacientes con perforación gastrointestinal.

Toxicidad Embriofetal

En función de su mecanismo de acción y los hallazgos provenientes de estudios en animales, Ponatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración oral de Ponatinib a ratas preñadas durante la organogénesis causó efectos adversos en el desarrollo a exposiciones más bajas a las exposiciones en humanos a la dosis humana recomendada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Advertir a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Nibclus y durante al menos 3 semanas después de la última dosis.

Interacciones con fármacos

Efectos de Otros Fármacos sobre Ponatinib

Inhibidores Potentes de CYP3A

La administración concomitante de Ponatinib con un inhibidor potente de CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de Ponatinib, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas con Nibclus. Evitar la administración concomitante de Nibclus con inductores potentes de CYP3A. Si no se puede evitar la administración concomitante de Nibclus con inhibidores potentes de CYP3A, reducir la dosis de Nibclus.

Inductores Potentes de CYP3A

Farm. Silvana A. Gosis
M.X. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

La administración concomitante de Ponatinib con un inductor potente de CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de Ponatinib. Evitar la administración concomitante de Nibclus con inductores potentes de CYP3A a menos que el beneficio supere el riesgo de una menor exposición a Ponatinib. Monitorear a los pacientes para detectar una eficacia reducida. Se recomienda la selección de medicación concomitante con potencial de inducción de CYP3A nulo o mínimo.

Poblaciones especiales**Embarazo**

Según en los hallazgos en animales y en el mecanismo de Ponatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No existen datos disponibles sobre el uso de Ponatinib en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración oral de Ponatinib a ratas preñadas durante la organogénesis causó efectos adversos en el desarrollo a exposiciones más bajas a las exposiciones en humanos a la dosis humana recomendada. Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo histórico estimado de los principales defectos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos presentan un riesgo histórico de defecto de nacimiento, pérdida, u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., los antecedentes de riesgo de importantes defectos de nacimiento es del 2% - 4% y de aborto espontáneo es del 15% - 20% para los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos en Animales

Se estudiaron los efectos de Ponatinib sobre el desarrollo embrionario en las ratas preñadas que recibieron dosis orales de 0,3 mg/kg/día, 1 mg/kg/día, y 3 mg/kg/día durante la organogénesis (25 ratas por grupo). A la dosis tóxica para la madre de 3 mg/kg/día (equivalente al AUC en pacientes que recibieron la dosis recomendada de 45 mg/día), Ponatinib causó toxicidad embrionaria como se muestra por un aumento de las resorciones, reducción del peso corporal, alteraciones externas, múltiples alteraciones de los tejidos blandos y esqueléticos, y reducción de la osificación. También se observaron toxicidades embrionarias a 1 mg/kg/día (aproximadamente el 24% del AUC en pacientes que recibieron la dosis recomendada) e involucraron múltiples alteraciones del tejido blando y esquelético fetal, incluida una reducción de la osificación.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de Ponatinib en la leche materna, los efectos en el lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

en el lactante debido a Ponatinib, aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con Nibclus y durante los 6 días posteriores a la última dosis.

Mujeres y Hombres en Edad Fértil

Ponatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Pruebas de Embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar Nibclus.

Anticoncepción

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Nibclus y durante 3 semanas después de la última dosis.

Infertilidad

Según los datos en animales, Ponatinib puede afectar la fertilidad en las mujeres con edad fértil. No se sabe si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

Uso Pediátrico

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

Datos de Toxicidad en Animales Jóvenes

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes de 15 días con la administración oral diaria de Ponatinib por sonda a 0,75 mg/kg/día, 1,5 mg/kg/día, o 3 mg/kg/día durante 21 días. No se observaron efectos adversos debido a Ponatinib sobre los parámetros de desarrollo de las ratas jóvenes (apertura vaginal, separación del prepucio, o medidas óseas) en este estudio. La administración oral una vez al día de 3 mg/kg/día de Ponatinib a ratas jóvenes a partir del día 15 después del parto (pp) dio como resultado la mortalidad relacionada con los efectos inflamatorios a los 6 a 7 días tras el 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

De los 94 pacientes con CP-CML que recibieron Iclusig a una dosis inicial de 45 mg en el estudio 1, el 17% tenía 65 años o más y el 2,1% tenía 75 años o más. Los pacientes de 65 años o más presentaron una tasa de BCR-ABL1IS menor al $\leq 1\%$ a los 12 meses (29%) en comparación con los pacientes menores de 65 años (45%). Se produjeron AOE en el 38% (6/16) de los pacientes de 65 años o más y en el 8% (6/78) de los pacientes menores de 65 años (Ver "Advertencias y Precauciones").

De los 449 pacientes que recibieron Ponatinib en el estudio 2, el 35% tenían 65 años o más y el 8% tenían 75 años o más. En los pacientes con LMC - FC, aquellos de 65 años o

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 72157 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

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

PROYECTO DE PROSPECTO

más presentaron una tasa de respuesta citogenética mayor más baja (40%) en comparación con los pacientes menores de 65 años (65%). En los pacientes con LMC - FA, LMC - FB y Ph+ ALL, aquellos de 65 años o más presentaron una tasa de respuesta hematológica similar (45%) en comparación con los pacientes menores de 65 años (44%). Se produjeron AOE en el 35% (54/155) de los pacientes de 65 años o más y en el 21% (61/294) de los pacientes menores de 65 años (Ver "Advertencias y Precauciones").

Los pacientes de 65 años o más tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas que incluyen oclusión vascular, disminución del recuento de plaquetas, edema periférico, aumento de la lipasa, disnea, astenia, espasmos musculares, y disminución del apetito. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, ya que refleja una mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal, o cardíaca, y del tratamiento concomitante (o con otro fármaco) de la enfermedad.

Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas en comparación con los pacientes con función hepática normal. Reducir la dosis inicial de Nibclus para los pacientes con insuficiencia hepática preexistente (Child-Pugh A, B, o C). No se ha estudiado la seguridad de dosis múltiples, o dosis superiores a 30 mg, en los pacientes con insuficiencia hepática.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ponatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han relacionado con ponatinib reacciones adversas como letargo, mareo y visión borrosa. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Eventos Oclusivos Arteriales (Ver "Advertencias y Precauciones")

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

- Eventos Tromboembólicos Venosos (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Insuficiencia Cardíaca (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Aneurismas y disecciones arteriales (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Hepatotoxicidad (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Hipertensión (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Pancreatitis (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Neutropenia (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Toxicidad Ocular (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Hemorragia (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Retención de Líquidos (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Arritmias Cardíacas (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Mielosupresión (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Síndrome de Lisis Tumoral (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (Ver "Advertencias y Precauciones")
- Retraso en la Cicatrización de Heridas y Perforación Gastrointestinal (Ver "Advertencias y Precauciones")

Las reacciones adversas más frecuentes identificadas en los Aspectos Destacados de la Información de Prescripción provienen de una población de seguridad combinada de 543 pacientes con LMC o Ph+ ALL que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg por vía oral una vez al día. En esta población de seguridad combinada, las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron erupción y afecciones relacionadas, artralgia, dolor abdominal, dolor de cabeza, constipación, piel seca, hipertensión, fatiga, retención de líquidos y edema, pirexia, náuseas, pancreatitis / aumento de la lipasa, hemorragia, anemia, disfunción hepática, y AOE. Las anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 más frecuentes (> 20%) fueron disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos, y disminución de glóbulos blancos.

Firma: Silvina A. Gosis
M.N. 12153 M.P. 14506
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

CLM - FC tratada previamente

La seguridad de Ponatinib se evaluó en el estudio 1. Los pacientes recibieron una de las tres dosis iniciales de Ponatinib: 45 mg por vía oral una vez al día (n= 94), 30 mg por vía oral una vez al día (n= 94), o 15 mg por vía oral una vez al día (n= 94). Los pacientes con hipertensión o diabetes no controlada y los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, no controlada o activa, incluidos los antecedentes de infarto de miocardio, infarto vascular periférico, procedimiento de revascularización, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolismo venoso, o arritmias auriculares / ventriculares clínicamente significativas, fueron excluidos. A continuación, solo se describe la información de seguridad para la dosis inicial recomendada (45 mg). Los pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg de Ponatinib por vía oral una vez al día tuvieron una reducción de dosis obligatoria a 15 mg una vez al día al lograr $\leq 1\%$ de BCR-ABL1IS. De estos pacientes, el 70% estuvo expuesto durante 1 año o más y el 37% estuvo expuesto durante más de dos años. La mediana del tiempo transcurrido hasta la reducción de la dosis basada en la respuesta a 15 mg fue de 6,4 meses (rango: 3,1 meses a 1,8 años).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 32% de los pacientes que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg. Las reacciones adversas serias en el $> 2\%$ de los pacientes incluyeron AOE (7%; de los cuales 2,1% fueron muerte súbita), arritmias cardíacas (6%), trombocitopenia (5%), pirexia (4,3%), anemia (3,2%), dolor abdominal (3,2%), pancreatitis / aumento de la lipasa (2,1%), neutropenia (2,1%), e hipertensión (2,1%). Se produjeron reacciones adversas mortales en 2 pacientes (2,1%); ambos fueron muerte súbita.

La discontinuación permanente de Ponatinib debido a una reacción adversa se produjo en el 18% de los pacientes que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente en el $> 2\%$ de los pacientes incluyeron AOE, trombocitopenia, hipertensión, y muerte súbita.

Se produjeron modificaciones de la dosis (interrupción o reducción de la dosis) de Ponatinib debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones o reducciones de la dosis en el $> 5\%$ de los pacientes incluyeron trombocitopenia, pancreatitis / aumento de la lipasa, neutropenia, disfunción hepática, erupción cutánea y afecciones relacionadas, y anemia.

Las reacciones adversas más frecuentes ($> 20\%$) fueron exantema y afecciones relacionadas, hipertensión, artralgia, hiperlipidemia, disfunción hepática, pancreatitis,

PROYECTO DE PROSPECTO

y dolor abdominal. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (> 20%) fueron disminución del recuento de plaquetas y disminución del recuento de células de neutrófilos.

La Tabla 9 resume las reacciones adversas en el estudio 1 para los pacientes que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg.

Tabla 9: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con CLM - FC que recibieron Ponatinib a la dosis inicial de 45 mg seguido de reducción a 15 mg después de lograr $\leq 1\%$ de BCR-ABL1IS en el estudio 1

Reacciones Adversas	Ponatinib 45 mg → 15 mg (N= 94)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Erupción y afecciones relacionadas	51	3,2
Sequedad de la piel	12	0
Trastornos Vasculares		
Hipertensión	32	10
Eventos oclusivos arteriales	13	5
Hemorragia	12	2,1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		
Artralgia ^(a)	28	0
Trastornos Metabólicos y Nutricionales		
Hiperlipidemia ^(b)	28	2,1
Trastornos Gastrointestinales		
Dolor abdominal ^(c)	25	3,2
Pancreatitis / Aumento de la lipasa	23	15
Constipación	11	0
Trastornos Hepatobiliares		

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

Hepatotoxicidad	25	6
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	17	0
Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración		
Pirexia	16	1,1
Fatiga o astenia	10	1,1
Trastornos Cardíacos		
Arritmias cardíacas	15	4,3
Insuficiencia cardíaca	12	1,1

(a) Artralgia incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, degeneración del disco intervertebral, osteoartritis, dolor, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor de piel, ciática, dolor de columna, tendinitis, tenosinovitis.

(b) Hiperlipidemia incluye aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento de las lipoproteínas de baja densidad.

(c) Dolor abdominal incluye malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, gastritis crónica, colitis, enteritis, enterocolitis, úlcera gástrica, gastritis, gastroenteritis, dolor gastrointestinal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastritis por Helicobacter.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en el $\leq 10\%$ de los pacientes que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg: neuropatía (7%), retención de líquidos y edema (5%), e hipotiroidismo (3,2%)

La Tabla 10 resume las anomalías de laboratorio en el estudio 1 para los pacientes que recibieron Ponatinib a una dosis inicial de 45 mg.

Tabla 10: Selección de anomalías de laboratorio (> 20%) que empeoraron desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LMC - FC que recibieron Ponatinib a la dosis inicial de 45 mg en el estudio 1

Anomalía de Laboratorio	Ponatinib 45 mg → 15 mg (N= 94)
--------------------------------	--

Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos****PROYECTO DE PROSPECTO**

	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Pruebas Hematológicas de Laboratorio		
Disminución del recuento de plaquetas	65	31
Disminución de glóbulos blancos	56	13
Disminución del recuento de células de neutrófilos	53	22
Disminución de linfocitos	42	7
Disminución de hemoglobina	35	14
Pruebas de la Función Hepática		
Aumento de ALT	49	1,1
Aumento de AST	40	0
Aumento de fosfatasa alcalina	23	1,1
Química		
Aumento de glucosa	46	1,1
Aumento de triglicéridos	42	3,2
Disminución de fosfato	27	3,2
Disminución de bicarbonato	27	0
Enzimas Pancreáticas		
Aumento de lipasa	34	12

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa

Clasificado según CTCAE v5.0 (excepto por el aumento de glucosa que se clasifica según CTCAE v4.03)

LMC o Ph+ ALL tratadas previamente

La seguridad de Ponatinib se evaluó en el estudio 2. Los pacientes elegibles tenían LMC o Ph+ ALL cuya enfermedad fue considerada resistente o intolerante a un inhibidor de la quinasa previo, incluidos aquellos con mutación T315I en el dominio BCR-ABL. Los pacientes con hipertrigliceridemia no controlada y los pacientes con enfermedad cardiovascular activa o clínicamente significativa, incluido cualquier antecedente de arritmias auriculares/ventriculares clínicamente significativas o antecedentes de

Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12.151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

infarto de miocardio, angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva dentro de los 3 meses previos a la primera dosis de Ponatinib, fueron excluidos.

Los pacientes recibieron una dosis inicial de Ponatinib de 45 mg por vía oral una vez al día (N= 449). Se permitieron reducciones de dosis a 30 mg por vía oral una vez al día o 15 mg por vía oral una vez al día para la gestión de las reacciones adversas. Después de aproximadamente 2 años de seguimiento, se recomendó a los pacientes que aún tomaban una dosis de 45 mg por vía oral una vez al día que se sometieran a una reducción de la dosis en respuesta a la aparición continua de AOE y VTEs en el ensayo clínico (Ver "Advertencias y Precauciones"). Al finalizar el estudio (60 meses de seguimiento), la mediana de duración del tratamiento con Ponatinib fue de 32 meses en los pacientes con LMC - FC, 19 meses en los pacientes con LMC - FA, 2,9 meses en los pacientes con LMC - FB y 2,7 meses en los pacientes con Ph+ ALL.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 69% de los pacientes que recibieron Ponatinib. Las reacciones adversas serias en el > 2% de los pacientes incluyeron AOE (20%), neumonía (10%), arritmias cardíacas (8%), pancreatitis / aumento de la lipasa (7%), dolor abdominal (6%), insuficiencia cardíaca (6%), hemorragia (6%), sepsis (5%), VTEs (5%), retención de líquidos y edema (4,5%), pirexia (4,5%), neoplasias malignas secundarias (5%), anemia (3,3%), hipertensión (3,1%), trombocitopenia (3,1%), neutropenia febril (2,9%), celulitis (2,7%), y artralgia (2,2%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 9% de los pacientes que recibieron Ponatinib; las reacciones adversas mortales más frecuentes fueron AOE (2%), sepsis (1,6%), y hemorragia (1,3%).

Se produjo la discontinuación permanente de Ponatinib debido a una reacción adversa en el 21% de los pacientes con LMC - FC, 12% de los pacientes con LMC - FA, 15% de los pacientes con LMC - FB, y 9% de los pacientes con Ph+ ALL. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron trombocitopenia (4,5%) y AOE (4%).

La interrupción de la dosis de Ponatinib durante más de 3 días debido a una reacción adversa se produjo en el 71% de los pacientes y la reducción de la dosis de Ponatinib debido a una reacción adversa se produjo en el 68% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron una interrupción o reducción de la dosis en el > 5% de los pacientes incluyeron trombocitopenia (31%), pancreatitis / aumento de la lipasa (17%), dolor abdominal (14%), erupción y afecciones relacionadas (14%), neutropenia (14%),

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12.51 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

disfunción hepática (12%), AOE (10%), artralgia (8%), anemia (7%), aumento de ALT (6%), y aumento de AST (5%).

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

La Tabla 11 resume las reacciones adversas en el estudio 2.

Tabla 11: Reacciones adversas (> 10%) en los pacientes con LMC o Ph+ ALL que recibieron Ponatinib en el estudio 2								
Reacciones Adversas	LMC - FC (N= 270)		LMC - FA (N= 85)		LMC - FB (N= 62)		Ph+ ALL (N= 32)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo								
Erupción y afecciones relacionadas	75	9	68	12	55	7	50	3,1
Sequedad de la piel	42	3,3	32	1,2	26	1,6	25	0
Alopecia	8	0	11	0	8	0	6	0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo								
Artralgia	61	9	58	6	52	4,8	41	0
Mialgia	24	1,1	21	0	18	0	6	0
Espasmos musculares	14	0	7	0	4,8	0	13	0
Dolor de huesos	14	0,4	13	1,2	11	3	9	3
Dolor musculoesquelético	11	1,5	7	0	8,1	0	6	3
Trastornos Gastrointestinales								
Dolor abdominal	54	11	49	9	45	13	34	6
Constipación	42	2,6	29	2,4	27	0	53	3,1
Pancreatitis / Aumento de la lipasa	32	19	21	15	19	16	9	6
Náuseas	29	0,7	32	0	34	1,6	22	0
Diarrea	20	0,7	29	2,4	24	3,2	13	3,1
Vómitos	19	1,5	27	0	27	1,6	25	0
Mucositis oral ^(a)	16	1,1	20	1,2	24	0	9	3,1
Trastornos Generales								
Fatiga o astenia	44	3,7	47	8	36	4,8	34	3,1
Retención de líquidos y edema	31	3,7	37	3,5	32	4,8	41	6
Pirexia	26	1,1	40	7	37	3,2	25	0
Escalofríos	8	0	12	0	13	1,6	9	0
Trastornos del sistema nervioso								
Dolor de cabeza	43	3,3	31	1,2	31	3,2	25	0
Neuropatía	26	3,3	18	2,4	13	0	13	0
Mareos	17	0,4	11	0	4,8	0	3,1	0
Trastornos Vasculares								
Hipertensión ^(b)	42	30	53	28	48	6	31	25
Eventos oclusivos arteriales	31	17	22	12	13	10	13	6
Hemorragia	23	3	38	12	37	8	31	13
Trastornos Hepatobiliares								
Hepatotoxicidad	32	10	39	14	34	19	16	13
Trastornos Cardíacos								
Arritmias cardíacas	19	7	17	4,7	24	8	25	6
Insuficiencia cardíaca	9	5	8	4,7	16	10	6	3,1
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y Mediastínicos								
Tos ^(c)	19	0	24	0	21	0	6	0
Disnea ^(d)	19	3	20	3,5	23	6	16	0



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Infecciones								
Infección del tracto respiratorio sup. ^(a)	14	1,1	13	0	13	1,6	3,1	0
Infección del tracto urinario ^(b)	12	2,2	14	3,5	1,6	1,6	9	0
Nasofaringitis	12	0	18	0	3,2	0	3,1	0
Neumonía	8	4,8	18	11	18	13	22	16
Celulitis	4,4	1,9	8	3,5	13	4,8	0	0
Sepsis ^(g)	2,6	1,9	11	6	18	6	28	25
Trastornos Metabólicos y Nutricionales								
Disminución del apetito	13	0,4	14	1,2	8	0	31	0
Hiperlipidemia	13	0,7	7	0	3,2	0	3,1	0
Investigaciones								
Disminución de peso	10	0,4	9	0	4,8	0	13	0
Trastornos Psiquiátricos								
Insomnio	11	0	13	0	11	0	13	0
Ansiedad	4,8	0	18	0	8	0	6	0
Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático								
Neutropenia febril	1,1	1,1	4,7	4,7	13	13	25	25

Clasificado según CTCAE v4.03

(a) La mucositis oral incluye úlcera aftosa, dolor gingival, ampolla labial, dolor labial, hinchazón labial, ulceración oral, dolor orofaríngeo, ampollas en la mucosa oral, erupción de la mucosa oral, dolor oral, úlcera faríngea, estomatitis, y úlcera en la lengua.

(b) Derivado de la medición de la presión arterial (BP)

(c) Tos incluye tos, tos productiva, y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores

(d) Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo

(e) Infección del tracto respiratorio superior incluye infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior

(f) Infección del tracto urinario incluye infección del tracto urinario por escherichia, infección del tracto urinario, e infección bacteriana del tracto urinario

(g) Sepsis incluye sepsis abdominal, bacteriemia, sepsis relacionada con el dispositivo, bacteriemia por escherichia, fungemia, bacteriemia por Klebsiella, sepsis por Klebsiella, sepsis neutropénica, sepsis, choque séptico, bacteriemia estafilocócica, sepsis estafilocócica, bacteriemia por estreptococo, y urosis.

Reacciones adversas clínicamente relevantes que se producen en el $\leq 10\%$ de los pacientes: tolerancia alterada a la glucosa (9%)*, eventos tromboembólicos venosos (6%)*, neoplasias malignas secundarias* (6%), hipotiroidismo (3%), aneurismas y disecciones arteriales (frecuencia no conocida) y paniculitis, incluido el eritema nodoso (raro, $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

* Términos agrupados: neoplasias malignas secundarias incluye carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas de piel, melanoma, leucemia mielomonocítica crónica, cáncer de colon, mesotelioma epitelióide, cáncer de pulmón de células no pequeñas, neoplasia pulmonar, ascitis maligna, síndrome mielodisplásico, carcinoma neuroendocrino metastásico, Linfoma no Hodgkin, cáncer

Farm. Sylvania A. Gosis
M.N. 17121 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

de páncreas, neoplasia maligna de tiroides, cáncer de vulva; eventos tromboembólicos venosos incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, oclusión de la vena retiniana, trombosis de la vena retiniana, tromboflebitis superficial, embolia venosa, enfermedad hepática venooclusiva, trombosis de la vena porta; intolerancia a la glucosa incluye aumento de la glucosa en sangre, diabetes mellitus, tolerancia alterada a la glucosa, aumento de la hemoglobina glicosilada, hiperglucemia, resistencia a la insulina, y diabetes mellitus tipo 2

Las Tablas 12 y 13 resumen las anomalías hematológicas de laboratorio de Grado 3 o 4 o todos los grados de anomalías no hematológicas en el estudio 2.

Tabla 12: Selección de anomalías hematológicas de laboratorio de grado 3 o 4* en los pacientes que recibieron Ponatinib en el estudio 2

Anomalía de Laboratorio	LMC - FC (N= 270) (%)	LMC - FA (N= 85) (%)	LMC - FB (N= 62) (%)	Ph+ ALL (N= 32) (%)
Hematología				
Disminución del recuento de plaquetas	35	49	45	47
Disminución del recuento de células de neutrófilos	23	52	48	59
Disminución de glóbulos blancos	12	37	48	63
Disminución de linfocitos	10	25	32	19
Disminución de hemoglobina	8	31	52	34

* Clasificado según CTCAE v4.03

Tabla 13: Selección de anomalías no hematológicas de laboratorio ($\geq 20\%$) en los pacientes que recibieron Ponatinib en el estudio 2

Anomalía de Laboratorio	Población de Seguridad Combinada (N= 449)	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3 o 4 (%)
Química		
Aumento de glucosa	54	7

PROYECTO DE PROSPECTO

Disminución de fosfato	34	10
Disminución de calcio	30	0,9
Disminución de sodio	27	4,9
Aumento de creatinina	21	0,2
Aumento de potasio	20	2,2
Disminución de bicarbonato	20	0,2
Pruebas de la Función Hepática		
aumento de ALT	41	6
Aumento de fosfatasa alcalina	40	2
Aumento de AST	35	3,6
Disminución de albúmina	28	0,2
Aumento de bilirrubina	13	0,9
Enzimas Pancreáticas		
Aumento de lipasa	40	14
Aumento de amilasa	18	3,6

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa

* Clasificado según CTCAE v4.03

Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de Ponatinib. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco: síndrome urémico hemolítico (HUS), perforación gastrointestinal, pericarditis.

Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático: Microangiopatía Trombótica

Trastornos Endócrinos: Hipertiroidismo

Trastornos Gastrointestinales: Perforación gastrointestinal, fístula

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición: Deshidratación

Trastornos del Sistema Nervioso: Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS)



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo: Reacción cutánea grave (p.ej., eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson), retraso en la cicatrización de heridas
Trastornos Vasculares: Aneurismas, disecciones, y roturas arteriales (incluida la aórtica)

Sobredosis

Se han notificado en ensayos clínicos casos de sobredosis involuntaria con Ponatinib. Se estimó que a un paciente se le habían administrado 540 mg por sonda nasogástrica. Dos horas después de la sobredosis, el paciente tenía un intervalo QT sin corregir de 520 ms. Los ECGs posteriores mostraron ritmo sinusal normal con intervalos QT no corregidos de 480 ms y 400 ms. El paciente falleció 9 días después de la sobredosis por neumonía y sepsis. Otro paciente se autoadministró 165 mg en el Día 2 del Ciclo 1. El paciente experimentó fatiga y dolor torácico no cardíaco el Día 3. La administración de dosis múltiples de 90 mg/día durante 12 días en un paciente causaron neumonía, respuesta inflamatoria sistémica, fibrilación auricular, y derrame pericárdico moderado.

En caso de sobredosis, suspender Nibclus, se debe observar al paciente, y administrar el tratamiento de soporte según corresponda.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655


PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos para la presentación de 15 mg.

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos para la presentación de 45 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

CONSERVACIÓN


Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 17151 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

Conservar el medicamento en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener el desecante dentro del frasco.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.001

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica



Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 17151 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-77216795 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 43 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 07:13:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 07:13:55 -03:00



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Prospecto: información para el paciente

NIBCLUS
PONATINIB 15 mg comprimidos recubiertos
PONATINIB 45 mg comprimidos recubiertos

Vía Oral - Venta Bajo receta archivada – Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a comenzar a utilizar este medicamento.

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

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

Nibclus puede causar efectos secundarios serios, como:

- **Coágulos de sangre u obstrucción en los vasos sanguíneos (arterias y venas). Los coágulos de sangre o la obstrucción de los vasos sanguíneos pueden provocar un ataque cardíaco, un derrame cerebral, o la muerte. Un coágulo de sangre o una obstrucción de los vasos sanguíneos pueden impedir el flujo sanguíneo adecuado a su corazón, cerebro, intestinos, piernas, ojos, y otras partes de su cuerpo. Es posible que necesite cirugía o tratamiento de emergencia en un hospital. Busque atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:**
 - dolor o presión en el pecho
 - hinchazón de las piernas
 - dolor en brazos, piernas, espalda, cuello o mandíbula

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12751 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- dificultad al hablar
- dificultad al respirar
- dolor de cabeza
- entumecimiento o debilidad en un lado de su cuerpo
- mareo
- dolor intenso en el área del estómago
- disminución o pérdida de la visión

Los coágulos de sangre o la obstrucción de los vasos sanguíneos se pueden producir en personas con o sin factores de riesgo de enfermedad cardíaca y de los vasos sanguíneos, incluidas las personas de 50 años. Los factores de riesgo más frecuentes para estos problemas son los antecedentes de presión arterial alta (hipertensión), colesterol alto, y enfermedades cardíacas. Los coágulos de sangre o las obstrucciones de los vasos sanguíneos se producen con más frecuencia en las personas a medida que envejecen y en las personas con antecedentes de disminución del flujo sanguíneo, presión arterial alta, diabetes o colesterol alto.

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

Problemas hepáticos. Nibclus puede causar problemas hepáticos, incluso insuficiencia hepática, que puede ser grave y provocar la muerte. Su médico le realizará análisis de sangre antes y durante su tratamiento con Nibclus para detectar problemas hepáticos. Busque atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos durante el tratamiento:

- coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos

Farm. Silvana A. Góss
M.N. 12151 M.V. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- orina oscura "color té"
- somnolencia
- pérdida de apetito
- sangrado o formación de hematomas

Ver sección 4 "Posibles efectos secundarios" para obtener información sobre los efectos secundarios.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es NIBCLUS y para qué se utiliza

NIBCLUS se utiliza para tratar a pacientes adultos con:

Ponatinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en su fase crónica (FC) que no toleraban o ya no se beneficiaban del tratamiento con al menos dos medicamentos inhibidores de la quinasa previos.

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

Ponatinib 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+.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Nibclus no se usa para tratar a personas con LMC en fase crónica recién diagnosticada. No se sabe si Nibclus es seguro y eficaz en niños.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar NIBCLUS

No tome NIBCLUS

Si es alérgico a ponatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. (Ver Sección 6. "Contenido del envase e información adicional")

¿Qué debería decirle a mi médico antes de tomar Nibclus?

Antes de tomar Nibclus, informe a su médico de todas sus condiciones médicas, incluido si:

- si tiene antecedentes de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos (arterias o venas)
 - tiene problemas de corazón, como insuficiencia cardíaca, latidos irregulares o prolongación del intervalo QT
 - tiene diabetes
 - tiene antecedentes de colesterol alto
 - tiene problemas de hepáticos
 - ha tenido inflamación del páncreas (pancreatitis)
 - tiene la tensión arterial alta
 - tiene antecedentes de trastornos hemorrágicos
 - tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo
 - planea someterse a una cirugía o ha tenido una cirugía reciente. Usted debe dejar de tomar Nibclus al menos 1 semana antes de la cirugía planificada (Ver sección 4 "Posibles efectos secundarios")
 - es intolerante a la lactosa (azúcar de la leche). Nibclus contiene lactosa.
 - come pomelo o bebe zumo de pomelo (Ver sección 3 "Cómo debo tomar Nibclus")
 - está embarazada o planea quedar embarazada. Nibclus puede dañar a su bebé nonato.
- Su médico debe hacer una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Nibclus.
- No debe quedarse embarazada durante el tratamiento con Nibclus.
- **Para mujeres que pueden quedar embarazadas:**

Fanny Silvina A. Gosis
M.N. 1715 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- Utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 semanas después de su última dosis de Nibclus.
- Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o cree que está embarazada durante el tratamiento con Nibclus.
- Nibclus puede afectar su capacidad para tener hijos. Hable con su médico si esto le preocupa.
 - está amamantando o planea amamantar. No se sabe si Nibclus pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y durante 6 días después de su última dosis de Nibclus.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso medicamentos con y sin receta, vitaminas, y suplementos herbarios. Nibclus y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y causar efectos secundarios.

Conozca los medicamentos que toma. Tenga un listado de sus medicamentos para mostrárselo a su médico al adquirir un nuevo medicamento.

NIBCLUS contiene lactosa.

Si usted tiene conocimiento de que tiene intolerancia al azúcar de la leche (lactosa), póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar NIBCLUS

- Tome Nibclus exactamente como su médico le ha indicado.
- No cambie su dosis ni deje de tomar Nibclus a menos que se lo indique su médico.
- Trague los comprimidos de Nibclus enteros. No triture, rompa, corte, ni mastique los comprimidos de Nibclus.
- Tome Nibclus con o sin alimentos.
- No coma pomelo ni beba zumo de pomelo durante el tratamiento con Nibclus.
- Si se olvida una dosis de Nibclus, tome la próxima dosis al día siguiente a la hora programada regularmente. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada.

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 1215 / M.P. 4606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- Si toma más Nibclus que lo indicado, llame a su médico o concurra a la sala de emergencias del hospital más cercano inmediatamente.

4. Posibles efectos adversos

Nibclus puede causar efectos secundarios serios, como:

- Ver "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Nibclus?"
- Presión arterial alta (hipertensión). Nibclus puede causar hipertensión arterial nueva o empeoramiento de la ya existente. Se debe controlar su presión arterial con regularidad y se debe tratar cualquier presión arterial alta durante el tratamiento con Nibclus. Informe a su médico de inmediato si tiene confusión, dolores de cabeza, mareos, dolor en el pecho, o dificultad para respirar.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis). Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas: dolor o malestar repentino en el área del estómago, náuseas, y vómitos. Su médico debe realizarle análisis de sangre para detectar pancreatitis durante el tratamiento con Nibclus.
- Neuropatía. Nibclus puede dañar los nervios de brazos, cerebro, manos, piernas, o pies (neuropatía). Informe a médico de inmediato si presenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Nibclus: o Debilidad muscular, hormigueo, ardor, dolor, malestar o pérdida de sensibilidad en manos y pies o Visión doble y otros problemas de la vista, dificultad para mover el ojo, caída de parte de la cara, párpados hundidos o caídos, o cambio en el gusto
- Problemas oculares. Con Nibclus se pueden producir problemas oculares serios que pueden provocar ceguera o visión borrosa. Informar a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas: sangrado en el ojo, destellos de luz percibidos, sensibilidad a la luz, moscas volantes, visión borrosa, ojos secos, inflamados, hinchados o con comezón, o dolor en los ojos. Su médico monitoreará su visión antes y durante su tratamiento con Nibclus.
- Sangrado serio. Nibclus puede provocar hemorragias que pueden ser serias y provocar la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene algún signo de sangrado durante el tratamiento con Nibclus, incluso:
 - Vómitos con sangre o si el vómito parece café molido

Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 17151 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- Orina rosada o marrón
- Heces rojas o negras (parecen alquitrán)
- Toser con sangre o coágulos de sangre
- Sangrado inusual o hematomas en la piel
- Sangrado menstrual más abundante de lo normal
- Sangrado vaginal inusual
- Hemorragias nasales frecuentes
- Somnolencia o dificultad para despertar
- Confusión
- Dolor de cabeza
- Cambios en el habla
- Retención de líquidos. Su cuerpo puede retener demasiado líquido (retención de líquidos), lo que puede ser grave y provocar la muerte. Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Nibclus:
 - Hinchazón de manos, tobillos, pies, cara o todo el cuerpo
 - Aumento de peso
 - Dificultad para respirar y tos
- Latidos irregulares del corazón. Nibclus puede causar latidos irregulares del corazón. Informe a su médico de inmediato si experimenta pérdida de conocimiento, desmayos, mareos, dolor en el pecho, o palpitaciones.
- Bajos recuentos de células sanguíneas. Nibclus puede causar bajos recuentos de células sanguíneas, que pueden ser graves.
- Síndrome de Lisis Tumoral (TLS). El TLS es causado por una rápida degradación de las células cancerosas. El TLS puede hacer que usted tenga:

Farré Silvana A. Gosis
M.N. 12117 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- Insuficiencia renal y necesidad de tratamiento de diálisis
- Latidos anormales del corazón

Su médico puede realizarle análisis de sangre para detectar TLS. Beba mucha agua durante el tratamiento con Nibclus para ayudar a reducir su riesgo de contraer TLS.

- Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS - también conocido como Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible) Nibclus puede desencadenar una afección llamada RPLS. Llame a su médico de inmediato si tiene dolores de cabeza, convulsiones, confusión, cambios en la visión, o problemas para pensar.

- Problemas de cicatrización de heridas. Se han producido problemas de cicatrización de heridas en algunas personas que toman Nibclus. Informe a su médico si planea someterse a alguna cirugía antes o durante el tratamiento con Nibclus.

- Debe dejar de tomar Nibclus al menos 1 semana antes de la cirugía planificada.

- Su médico debe informarle cuándo puede comenzar a tomar Nibclus nuevamente después de la cirugía.

- Desgarro en su estómago o pared intestinal (perforación). Informe a su médico de inmediato si tiene:

- Dolor intenso en el área del estómago (abdomen)

- Hinchazón del abdomen


- Fiebre alta

- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).

- Bultos rojos dolorosos, dolor cutáneo, enrojecimiento de la piel (inflamación del tejido graso bajo la piel).

Los efectos secundarios más frecuentes de Nibclus incluyen:

- Erupción cutánea
- Dolor de articulaciones


Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad


NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- Dolor en el área del estómago (abdomen)
- Dolor de cabeza
- Constipación
- Sequedad de la piel
- Presión arterial alta
- Cansancio
- Hinchazón de manos, tobillos, pies, cara o todo el cuerpo (retención de líquidos y edema)
- Fiebre
- Náuseas
- Inflamación del páncreas
- Aumento de los niveles de lipasa (un análisis de sangre que se realiza para controlar el páncreas)
- Sangrado
- Hemoglobina baja en sangre (anemia)
- Problemas hepáticos
- Coágulos de sangre u obstrucción en los vasos sanguíneos (arterias)
- Recuentos bajos de plaquetas en sangre
- Niveles bajos de glóbulos blancos en sangre (incluso neutrófilos)

Su médico puede cambiar su dosis, suspender temporalmente o suspender permanentemente el tratamiento con Nibclus si tiene ciertos efectos secundarios.

Comunicación de efectos adversos


Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12151 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso que le moleste o que no desaparezca., consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Nibclus. Para obtener más información, consulte a su médico. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de NIBCLUS

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

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

Conservar el medicamento en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener el desecante dentro del frasco.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de NIBCLUS

El principio activo es ponatinib.


Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene 16.03 mg de ponatinib clorhidrato.

Cada comprimido recubierto de 45 mg contiene 48,10 mg de ponatinib clorhidrato.

Los demás componentes son lactosa monohidrato CD, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, colorante amarillo tartrazina, laca aluminica (CI19140:1), óxido de hierro amarillo (CINº77492), dióxido de titanio.

Aspecto de NIBCLUS y contenido del envase

Los comprimidos son redondos, biconvexos y de color amarillo.


Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 1215 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos

PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

NIBCLUS está disponible en frascos de polietileno de alta densidad, blancos y con tapa de seguridad, cada uno conteniendo un desecante.

Los frascos de NIBCLUS 15 mg contienen 60 comprimidos recubiertos.

Los frascos de NIBCLUS 45 mg contienen 30 comprimidos recubiertos.

No todos los tamaños de envases pueden ser comercializados.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 59.001

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-77216795 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 07:14:07 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 07:14:08 -03:00