



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-4921-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 15 de Mayo de 2018

Referencia: 1-0047-13482-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-13482-17-1 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial ICLUSIG, ingrediente farmacéutico activo Ponatinib, a los fines de su importación a la República Argentina, indicada para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónicas, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin quinasa y pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+T315I+.

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2° de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley 16.463 ha previsto que, a

tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor.”

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 612 a 640 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (Departamento de Farmacovigilancia, Departamento de Evaluación Médica y Departamento de Evaluación farmacéutica) del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que las áreas técnicas informan que los estudios *in vitro* fármaco-dinámicos, Interacciones fármaco-dinámicas, estudios *in vivo*, farmacocinética, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad del desarrollo prenatal y postnatal aportados se consideran adecuados para el producto que se solicita registrar. Asimismo, la documentación aportada para la evaluación farmacéutica cumple satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por las dos áreas técnicas que procedieron a su evaluación (fs. 445 a 512).

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas que la Food and Drug Administration (FDA según sus siglas en inglés) de EEUU aprobó el producto en noviembre de 2016.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 642 a 645, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT N° 4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad y por el particular mecanismo de acción, sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal ICLUSIG.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA PONATINIB y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto ICLUSIG/PONATINIB.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta

adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó los proyecto de rótulo; prospecto, etiqueta, Información para pacientes y Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES).

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo en los pacientes del país, el patrocinante deberá presentar para la re inscripción los resultados del Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, debiendo contener: Información actualizada sobre eficacia y efectividad terapéutica según resultados de pacientes en el país y a nivel mundial, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento ICLUSIG/PONATINIB, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial ICLUSIG/PONATINIB, la que será importada a la República Argentina por la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A., en representación de PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A

ARTICULO 2º - Acéptanse los textos de los proyecto de rótulo, según consta en el anexo IF-2018-11922751-APN-DERM#ANMAT; proyecto de prospecto, según consta en el anexo IF-2018-11922539-APN-DERM #ANMAT; proyecto de etiqueta, según consta en el anexo IF-2018-11922822-APN-DERM #ANMAT; Información para pacientes, según consta en el anexo IF-2018-11922642-APN-DERM#ANMAT y Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), según consta en el anexo IF-2018-11922435-APN-DERM #ANMAT.

ARTICULO 3º - Extiéndase el Certificado de Inscripción en el REM.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6° - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con ICLUSIG/PONATINIB, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7° - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8° - Establécese que la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A., en representación de PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A., deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado según la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente, los resultados deberán presentarse a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos con copia a la Comisión de Asignación y Evaluación de los medicamentos aprobados Bajo Condiciones Especiales.

ARTICULO 9° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10°- Incorpórese el producto ICLUSIG/PONATINIB de la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A., en representación de PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A., al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11°-Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12° -Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ICLUSIG

Nombre/s genérico/s: PONATINIB

Nombre o razón social: CATALYSIS ARGENTINA S.A., en representación de PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A.

Lugar/es elaborador/es: Patheon Inc. 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canadá. (Elaboración, acondicionamiento primario y secundario del Producto Terminado), Catalysis Argentina S.A. Santa Rosa 3.803/07, Florida, Vicente López, Buenos Aires, Argentina.

País de Origen: CANADA

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS – CANADA.

País de Consumo: E.E.U.U.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre comercial: ICLUSIG.

Clasificación ATC: L01XE24

Indicación/es autorizada/s: está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónicas, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin quinasa y pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+T315I+.

Concentración/es: PONATINIB 15 mg (como clorhidrato).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: PONATINIB 15 mg. (como clorhidrato).

Excipientes: Lactosa monohidrato 40.150 mg; celulosa Microcristalina 40.150 mg; Almidón glicolato de sodio 4.000 mg; Dióxido de Silicio coloidal 0.200 mg; Estearato de magnesio 0.500 mg. Componentes de la cubierta: Talco 0.370 mg, Polietilenglicol 0.505 mg; Alcohol polivinílico 1.00 mg; Dióxido de titanio 0.625 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de Polietileno de alta densidad con tapa y desecante de tamiz molecular.

Presentación: ENVASE CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 36 MESES.

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

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónicas, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin quinasa y pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+T315I+.

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre comercial: ICLUSIG

Clasificación ATC: L01XE24

Indicación/es autorizada/s: está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónicas, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin quinasa y pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+T315I+.

Concentración/es: PONATINIB 45 mg (como clorhidrato).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: PONATINIB 45 mg. (como clorhidrato).

Excipientes: Lactosa monohidrato 120.450 mg; celulosa Microcristalina 120.450 mg; Almidón glicolato de sodio 12.000 mg; Dióxido de Silicio coloidal 0.600 mg; Estearato de magnesio 1.500 mg. Componentes de la cubierta: Talco 1.110 mg, Polietilenglicol 1.515 mg; Alcohol polivinílico 3.00 mg; Dióxido de titanio 1.875 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de Polietileno de alta densidad con tapa y desecante de tamiz molecular.

Presentación: ENVASE CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 36 MESES.

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

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónicas, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin quinasa y pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+T315I+.

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Expediente N°: 1-47-0000-13482-17-1.

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.05.15 12:34:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

8.2. PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

ICLUSIG 15 MG
PONATINIB 15 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

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

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

Vía administración: Oral.

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

Lote:

Vto.:

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

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

Certificado N°

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

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

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

Director Técnico: Alicia Cavallero – Farmacéutica

Rev. 02-2018

IF-2018-11922751-APN-DERM#ANMAT

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



PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

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

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

Vía administración: Oral.

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

Lote:

Vto.:

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

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

Certificado N°

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

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

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

Director Técnico: Alicia Cavallero – Farmacéutica

Rev. 02-2018

IF-2018-11922751-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-11922751-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Marzo de 2018

Referencia: 1-47-13482-17-1 Rótulo

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.20 12:26:20 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.20 12:28:20 -03'00'

8.3 PROYECTO DE PROSPECTO

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 MG
Comprimidos recubiertos

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Iclusig 15 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de Iclusig 45 mg contiene:

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

* Componentes de la cubierta.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la protein quinasa. Agente antineoplásico e inmunomodulador.

Código ATC: L01XE24.

IF-2018-11922539-APN-DERM#ANMAT

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

Oclusión arterial:

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

Tromboembolismo venoso:

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

Falla cardíaca:

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

Hepatotoxicidad:

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

1. INDICACIONES

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

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

Limitaciones de uso:

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

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

3. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3.1. Forma farmacéutica y dosis

Comprimidos recubiertos de 15 y 45 mg.

3.2. Dosis recomendada:

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

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

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

3.3. Ajuste de dosis en caso de Mielosupresión

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

Tabla 1: Modificación de dosis sugerida para Mielosupresión

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

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

*RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

3.4. Modificación de la dosis por reacciones adversas no hematológicas

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

Toxicidad hepática

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

Tabla 2: Modificación de dosis recomendada para Toxicidad Hepática

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

LSN* Límite superior normal para el laboratorio

Pancreatitis y Elevación de lipasa

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

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

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

*LSN: Límite superior normal para el laboratorio

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

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

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

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

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

5. ADVERTENCIAS

5.1. Oclusión arterial

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

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

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

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

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

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

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

| | | |
|--------------------------|------------------|-----------------|
| Todos los grupos etarios | 41% (89/218) | 26% (61/231) |
| Total | 33% (150/449) | |

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

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

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

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

5.2. Tromboembolismo venoso

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

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

5.3. Insuficiencia cardíaca

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

IF-2018-11922539-APN-DERM#ANMAT

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

5.4. Hepatotoxicidad

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

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

5.5. Hipertensión

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

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

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

5.6. Pancreatitis

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

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

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

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

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

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

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

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

5.8. Neuropatía

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

5/449). Se desarrolló neuropatía craneal en el 2% (10/449) de los pacientes tratados con Iclusig (<1%, 3/449 grado 3/4).

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

5.9. Toxicidad Ocular

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

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

5.10. Hemorragia

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

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

5.11. Retención de líquidos

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

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

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

5.12. Arritmias cardíacas

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

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

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

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

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

5.13. Mielosupresión

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

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

5.14. Síndrome de Lisis tumoral

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

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

Se reportaron en la evaluación post-marketing casos de Síndrome de Leuco encefalopatía Posterior Reversible (SLPR – también conocido como Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible - SEPR) en pacientes tratados con Iclusig. SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con síntomas y signos como convulsión, cefalea, disminución del grado de alerta, funcionamiento mental alterado, pérdida de visión y otros trastornos visuales y neurológicos. La hipertensión está a menudo presente y el diagnóstico se realiza con los hallazgos de las imágenes de resonancia magnética (RMN) de cerebro. Si se diagnostica SLPR interrumpir el tratamiento con Iclusig y reanudarlo solo cuando resuelva el evento y si el beneficio de continuar el tratamiento supera el riesgo de SLPR.

6. PRECAUCIONES

6.1. Perforación gastrointestinal y compromiso en la cicatrización de heridas

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

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

6.2. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con potencial reproductivo / Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

6.3. Poblaciones especiales

Uso pediátrico

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

Datos de toxicidad en animales jóvenes

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

Uso geriátrico

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

Insuficiencia hepática

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

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

con sujetos con función hepática normal. La seguridad de dosis múltiples de Ponatinib o dosis superiores a 30 mg no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

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

6.4. Lactosa

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

6.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que son inhibidores potentes de enzimas CYP3A

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

Medicamentos que son inductores potentes de enzimas CYP3A

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

Drogas que elevan el pH gástrico

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

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

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

6.6. Efectos sobre la habilidad de conducir o manejar máquinas

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

7. REACCIONES ADVERSAS

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

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

7.1. Experiencia en Estudios clínicos

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

LMC o LLA Ph+ con tratamiento previo

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

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

IF-2018-11922539-APN-DERM#ANMAT

continua ocurrencia de eventos de oclusión arterial o eventos tromboembólicos venosos en los estudios clínicos.

Al momento del análisis (48 meses de seguimiento), 133 pacientes (30%) continuaban en tratamiento (110 LMC-FC; 20 LMC-FA; 3 LMC-CB; 0 LLA Ph+) y la mediana de la duración del tratamiento con Iclusig fue de 32,2 meses en pacientes con LMC-FC, 19,4 meses en pacientes con LMC-FA, 2,9 meses en pacientes con LMC-CB y 2,7 meses en pacientes con LLA Ph+. La mediana de la intensidad de la dosis en pacientes con LMC-FC fue de 29 mg/día o 64% de 45 mg de dosis inicial; la mediana de la intensidad de la dosis fue mayor en pacientes con enfermedad avanzada. El 71% (318/449) de los pacientes experimentaron una interrupción de dosis por más de tres días y al 68% (304/449) hubo que reducirle la dosis.

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

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

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

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

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

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

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

IF-2018-11922539-APN-DERM#ANMAT

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

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

Tratamiento-emergente, todos los eventos de causalidad

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

IF-2018-11922539-APN-DERM#ANMAT

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

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

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

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

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

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

Anormalidades de laboratorio

La mielosupresión fue comúnmente reportada en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de trombocitopenia, neutropenia, y anemia de grado 3 o 4 fue mayor en pacientes con LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+ que en pacientes con LMC-FC (ver tabla 7).

Tabla 7: Anormalidades de laboratorio hematológicas clínicamente relevantes Grado 3/4* en pacientes del Estudio fase 2 (N=449)

| Prueba de Laboratorio | LMC-FC (N=270) (%) | LMC-FA (N=85) (%) | LMC-CB (N=62) (%) | LLA Ph+ (N=32) (%) |
|---|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Hematología | | | | |
| Trombocitopenia (disminución en el recuento de plaquetas) | 35 | 49 | 45 | 47 |
| Neutropenia (disminución del RAN) | 23 | 52 | 48 | 59 |
| Leucopenia (Disminución del RCB) | 12 | 36 | 48 | 63 |
| Anemia (Disminución de la Hgb) | 8 | 31 | 52 | 34 |
| Linfopenia | 10 | 25 | 32 | 19 |

RAN=Recuento absoluto de Neutrófilos, RCB= Recuento de glóbulos blancos, Hgb=Hemoglobina*Reporte utilizando NCI-CTC-AE v 4.0

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio no hematológicas clínicamente relevantes

| Prueba de Laboratorio | Población de seguridad N=449 | |
|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| | Cualquier grado* (%) | CTCAE Grado 3/4 (%) |
| Prueba de la función hepática | | |
| Incremento de ALT | 41 | 6 |
| Incremento de AST | 35 | 4 |
| Incremento de fosfatasa alcalina | 40 | 2 |
| Disminución de Albúmina | 27 | <1 |
| Incremento de Bilirrubina | 13 | <1 |
| Enzimas Pancreáticas | | |
| Incremento de Lipasa | 38 | 13 |
| Incremento de Amilasa | 18 | 3 |
| Químicos | | |
| Incremento de glucosa | 54 | 7 |
| Disminución de fósforo | 33 | 10 |
| Disminución de calcio | 30 | <1 |

| | | |
|-----------------------------|----|----|
| Disminución de sodio | 27 | 5 |
| Disminución de glucosa | 13 | 0 |
| Disminución de potasio | 18 | 2 |
| Incremento de potasio | 19 | 2 |
| Incremento de sodio | 10 | <1 |
| Disminución de bicarbonato | 19 | <1 |
| Incremento de creatinina | 21 | <1 |
| Incremento de calcio | 12 | 0 |
| Incremento de triglicéridos | 3 | <1 |

ALT= Alanina Aminotransferasa, AST= Aspartato Aminotransferasa

*Clasificación utilizando NCI-CTC-AE v 4.0

7.2. Experiencia Post-comercialización

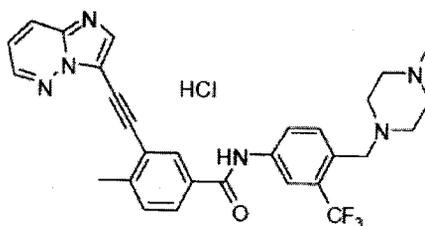
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación de Iclusig. Debido a que estas reacciones son reportadas en forma voluntaria de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer la causalidad a la exposición a la droga:

Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) – también conocido como Síndrome de Encefalopatía posterior reversible (SEPR).

8. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

8.1. Descripción

Iclusig (Ponatinib) es un inhibidor de quinasa. El nombre químico de Ponatinib clorhidrato es 3-(imidazo [1,2-b]piridazin-3-iletinil)- 4-metil-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}benzamida clorhidrato. La Fórmula molecular es $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O$ que corresponde a un peso molecular de 569,02 g/mol. La estructura se presenta a continuación:



Ponatinib clorhidrato es un polvo casi blanco a amarillo con pKa de 2,77 y 7,8. La solubilidad de Ponatinib a pH 1,7, 2,7 y buffer 7,5 es 7790 mcg/ml, 3,44 mcg/ml y 0,16 mcg/ml, respectivamente, lo que indica una disminución en la solubilidad con el incremento del pH.

Iclusig está disponible en comprimidos blancos, redondos, con recubrimiento para administración oral. Cada comprimido contiene Ponatinib como clorhidrato, equivalente a 15 o 45 mg Ponatinib con los

IF-2018-11922539-APN-DERM#ANMAT

siguientes ingredientes inactivos: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio (tipo B), Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio y el recubrimiento. El recubierto de los comprimidos se compone de Talco, Polietilenglicol, Alcohol polivinílico y Dióxido de titanio.

8.2. Farmacodinamia

En un ensayo celular, concentraciones de Ponatinib de 20 nM (10,65 ng/mL) fueron suficientes para suprimir la mayoría de los clones mutantes de BCR-ABL. Sin embargo, concentraciones de Ponatinib de 40 nM (21,3 ng/mL) fueron necesarias para suprimir la mutación T315I. La mediana y el rango de las concentraciones en estado estacionario de C_{max} y valle (C_{min}) de Ponatinib tras 29 días de una dosis diaria de 15 mg, 30 mg y 45 mg se enumeran en la Tabla 10.

Tabla 9: Exposición mediana, máxima y mínima de Ponatinib en el estado estacionario por grupo de dosis: Población evaluable para PK

| Dosis | Mediana C_{max} (Rango) (nM) | Mediana C_{min} (Rango) (nM) |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 15 mg QD (n=8) | 49 (23-105) | 28 (11-68) |
| 30 mg QD (n=9) | 125 (67-178) | 54 (41-89) |
| 45 mg QD (n=21) | 161 (64-336) | 67 (22-137) |

Las concentraciones de Ponatinib que demostraron en ensayos celulares la supresión de BCR-ABL no mutantes y de la mayoría de los clones mutantes de BCR-ABL, pueden lograrse a una dosis diaria de 15 mg o 30 mg.

La relación intensidad de dosis-seguridad indicó que hay incrementos significativos en eventos adversos grado ≥ 3 (hipertensión, trombocitopenia, pancreatitis, neutropenia, rash, incremento de ALT, incremento de AST, incremento de la lipasa, mielosupresión) por encima del rango de dosis de 15 a 45 mg una vez al día.

In vitro, no hubo una inhibición significativa de la agregación plaquetaria con Ponatinib en concentraciones utilizadas clínicamente y hasta 0,7 $\mu\text{g/mL}$ (1,23 μM).

Electrofisiología cardíaca

Una evaluación del intervalo QT fue realizada en 39 pacientes con cáncer que recibieron 30 mg, 45 mg o 60 mg Iclusig una vez al día. No se detectaron en el estudio grandes cambios en la media del intervalo QTc (es decir, > 20 mseg) respecto al valor basal en el estudio. Sin embargo, un pequeño aumento en la media del intervalo QTc (por ejemplo, < 10 mseg) no puede ser excluido debido a las limitaciones del diseño del estudio. En el Estudio fase 3 de comparación entre Imatinib y Ponatinib, el cambio promedio entre el valor basal y el peor valor de QTcF en los pacientes tratados con Ponatinib (n=124) fue < 10 mseg.

8.3. Farmacocinética

Las medias geométricas (CV%) de C_{max} y $ABC_{(0-t)}$ de 45 mg diarios de Iclusig en un supuesto estado estacionario en pacientes con neoplasias hematológicas avanzadas fueron 73 ng/mL (74%) y 1253 ng*h/mL (73%), respectivamente. Ponatinib administrado como una formulación en cápsulas para investigación a pacientes con cáncer, exhibió incrementos proporcionales a la dosis en ambos, C_{max} y ABC sobre un rango de dosis de 15 a 60 mg. Un análisis de seguridad de intensidad de dosis mostró un aumento significativo en reacciones adversas grado 3 o mayores (por ej., trombocitopenia, neutropenia, rash, elevación de ALT, elevación de AST, pancreatitis, y elevación de lipasa) con un aumento en la intensidad de la dosis.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de Ponatinib es desconocida. Las concentraciones pico de Ponatinib se observan dentro de las 6 horas después de la administración oral de Iclusig. Tras la ingesta de un alimento con alto contenido de grasa o bajo en grasas por 22 voluntarios sanos, las exposiciones plasmáticas de Ponatinib (ABC y C_{max}) no fueron diferentes en comparación con el ayuno.

Distribución

Ponatinib se une a las proteínas plasmáticas en más del 99% *in vitro*. No hay desplazamiento de la 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 geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 1223 litros (102%) tras administración oral de Iclusig 45 mg una vez al día durante 28 días en pacientes con cáncer. Ponatinib es un sustrato débil de la P-gp y ABCG2 *in vitro*. Ponatinib no es un sustrato para polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3) y transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) *in vitro*.

Metabolismo

Al menos 64% de una dosis de Ponatinib tiene metabolismo de fase I y de fase II. El CYP3A4, y en menor medida el CYP2C8, CYP2D6 y CYP3A5 están involucrados en metabolismo de fase I de Ponatinib *in vitro*. Ponatinib también es metabolizado por las esterasas y/o amidasas.

Eliminación

La media geométrica (rango) de la semivida de eliminación terminal de Ponatinib fue aproximadamente de 24 (12 a 66) horas tras la administración oral de 45 mg de Iclusig una vez al día durante 28 días en pacientes con cáncer. La exposición aumentó aproximadamente en un 90% (mediana) [Rango: 20% a 440%] entre la primera dosis y presunto estado estacionario. Ponatinib se elimina principalmente a través de las heces.

Después de una dosis oral única de [¹⁴C]-Ponatinib, aproximadamente el 87% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y aproximadamente el 5% en la orina.

9. TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

9.1. Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, se administró a ratas macho y a ratas hembra, dosis diarias de 0,05, 0,1, 0,2 y 0,2, 0,4 y 0,8 mg/Kg/día de Ponatinib vía oral, respectivamente. La exposición plasmática en animales a la dosis más alta probada fue 0,3 a 0,8 veces la exposición en humanos (basado en ABC) a dosis de 15 y 45 mg diarios. Ponatinib indujo un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de carcinoma de células escamosas del clítoris en hembras, a una dosis de 0,8 mg/Kg/día.

Ponatinib no fue mutagénico en un Ensayo de mutagénesis bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo aberración cromosómica en linfocitos humanos, ni fue clastogénico en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones 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 disminuyeron con dosis de 1,5 mg/Kg/día, con una exposición equivalente a 0,43 y 1,23 veces del ABC o ABC₀₋₂₄ en estado estacionario diario en humanos, a la dosis recomendada de 45 mg/día (ABC= 1296 h*ng/mL) y 15 mg/día (451,8 h*ng/mL), respectivamente. Se observó evidencia de pérdida de embriones pre y post-implantación en ratas hembra. Aunque no hubo efectos sobre los parámetros de fertilidad masculina en el estudio de fertilidad en ratas, estudios toxicológicos a dosis repetidas en monos mostraron degeneración del epitelio de los testículos de los monos, a exposiciones aproximadamente 3,3 veces la exposición plasmática a la droga en pacientes que recibían la dosis recomendada de 45 mg/día.

10. SOBREDOSIS

Sobredosis con Iclusig fueron reportadas en Estudios clínicos. A un paciente accidentalmente se le administró el contenido entero de un frasco de medicación del estudio vía nasogástrica. El investigador estimó que el paciente recibió 540 mg de Iclusig. Dos horas después de la sobredosis, el paciente tenía un intervalo QT de 520 milisegundos. Los ECGs subsecuentes mostraron ritmo sinusal normal con intervalos QT de 480 y 400 milisegundos. El paciente murió 9 días después de la sobredosis por neumonía y sepsis. Otro paciente accidentalmente se auto-administró 165 mg en el día 2 del ciclo 1. El paciente experimentó fatiga y dolor precordial no cardíaco el día 3. Dosis múltiples de 90 mg. por día durante 12 días en un paciente causaron neumonía, respuesta inflamatoria sistémica, fibrilación auricular, y una derrame pericárdico moderado.

En caso de una sobredosis de Iclusig, interrumpa el tratamiento, vigile al paciente y proporcione el tratamiento de soporte apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777

11. ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y eficacia de Iclusig en pacientes con LMC y LLA Ph+, cuya enfermedad se consideraba resistente o intolerante al tratamiento previo con inhibidor de la tirosina quinasa (ITK) fueron evaluadas en un estudio internacional multicentro abierto de una sola rama. Los resultados de eficacia que se describen a continuación deben interpretarse dentro del contexto de la información actualizada de seguridad

A todos los pacientes se les administró una dosis inicial de 45 mg de Iclusig una vez al día. Los pacientes fueron asignados a una de los seis cohortes de acuerdo a la fase de su enfermedad (LMC en fase crónica [LMC-FC]; fase acelerada de LMC [LMC-FA]; o crisis blástica LMC/LLA Philadelphia positivo [LMC-CB/LLA Ph+]), resistencia o intolerancia (R/I) a terapia ITK previa, y la presencia de la mutación T315I.

Se definió como resistencia durante el tratamiento de LMC-FC con ITK, a la imposibilidad de alcanzar 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). En LMC-FC se consideraron resistentes a los pacientes que experimentaron una pérdida de respuesta o el desarrollo de una mutación de la quinasa en ausencia de respuesta citogenética completa o progresión a LMC-FA o LMC-CB en cualquier momento en la terapia con ITK. Resistencia en LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+ se definió como la falla en alcanzar una respuesta hematológica mayor (a los 3 meses en LMC-FA, y al mes en LMC-FC, LLA Ph+), la pérdida de respuesta hematológica mayor (en cualquier momento), o el desarrollo de mutación de la quinasa en ausencia de una respuesta hematológica mayor completa durante la terapia previa con ITK.

La intolerancia se definió como la discontinuación del tratamiento previo con ITK debido a toxicidades, a pesar de un manejo óptimo en ausencia de una respuesta citogenética completa en pacientes con LMC-FC o respuesta hematológica mayor en pacientes con LMC-FA, LMC-CB o LLA Ph+.

La variable primaria de eficacia en LMC-FC fue respuesta citogenética mayor (RCM), que incluía las respuestas citogenéticas completas y parciales (RCC y RCP). Las variables secundarias de eficacia en LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+ fueron respuesta hematológica mayor (RHM), definida como respuesta hematológica completa (RHC) o sin evidencia de Leucemia (SEL).

El estudio enroló a 449 pacientes, de los cuales 444 pudieron ser evaluados para el análisis de eficacia: 267 pacientes con LMC-FC (R/I cohorte: N=203, T315I: n=64), 83 pacientes con LMC-FA, 62 pacientes con LMC-CB, y 32 pacientes con LLA Ph+. Cinco pacientes no pudieron ser analizados para eficacia debido a la falta de confirmación del estatus de la mutación T315I, y a que estos pacientes no habían recibido antes tratamiento con Dasatinib o Nilotinib.

Al momento del análisis, la mediana de la duración del seguimiento para el estudio (todos los cohortes) fue 37,3 meses (mínimo de 48 meses de seguimiento para todos los pacientes que continúan en tratamiento). Las características demográficas de base se describen en la Tabla 11.

Tabla 10: Características demográficas y de la enfermedad

| Características del paciente al inicio | Población eficacia N=444 |
|--|-----------------------------|
| Edad | |
| Mediana, años (rango) | 59 (18 a 94) |
| Género, n (%) | |
| Masculino | 236 (53%) |
| Raza, n (%) | |
| Asiática | 57 (13%) |
| Negra o Americano-Africano | 25 (6%) |
| Blanca | 349 (79%) |
| Otros | 13 (3%) |
| Estatus ECOG, n (%) | |
| ECOG= 0 o 1 | 409 (92%) |
| Evolución de la enfermedad | |
| Mediana del Tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (rango) | 6,1 (0,3 de 28,5) |
| Resistencia al tratamiento previo con ITK, n (%) | 374 (88%) |
| Presencia de uno o más mutaciones de quinasa BCR-ABL | 244 (55%) |
| Terapia previa con ITKs – número ITKs previos aprobados, n (%) | |
| 1 | 29 (7%) |
| 2 | 166 (37%) |
| ≥3 | 249 (56%) |

*De los pacientes con una o más mutaciones en el dominio quinasa de BCR-ABL detectadas al inicio, 37 mutaciones únicas fueron detectadas.

En el momento del análisis, había 133 pacientes en curso (110 pacientes con LMC-FC; 20 con LMC-FA; 3 pacientes con LMC-CB; 0 con LLA Ph+) y la mediana de la duración del tratamiento con Iclusig fue 32,2 meses en pacientes con LMC-FC, 19,4 meses en pacientes con LMC-FA, 2,9 meses en los pacientes con LMC-CB y 2,7 meses en pacientes con LLA Ph+.

Los resultados de eficacia se resumen en las tablas 12 y 13.

Tabla 11: Eficacia de Iclusig en Pacientes con LMC en Fase Crónica intolerantes o resistentes

| | Total (N=267) | Cohorte | |
|-------------------------------|------------------|------------------------|-------------------------|
| | | Cohorte R/I (N=203) | Cohorte T315I (N=64) |
| Respuesta citogenética | | | |
| Mayor ^a (RCM) % | 55% (49,62) | 51% (44,58) | 70% (58,81) |

IF-2018-11922539-APN-DERM#ANMAT

| | | | |
|---|----------------|----------------|----------------|
| (IC 95%) | | | |
| Completo (RCC) % (IC 95%) | 46% (40,52) | 40% (33,47) | 66% (53,77) |
| Respuesta molecular mayor ^b % (IC 95%) | 39% (33,46) | 34% (27,40) | 58% (45,70) |

^a La variable primaria para los cohortes con LMC-FC fue RCM a los 12 meses, que combina ambas RCC (sin células Ph+ detectables) y RCP (1% a 35% de células pH+ en por lo menos 20 metafases).

^b de las variables secundarias para las cohortes de LMC-FC fue la RCM (proporción de pacientes quienes reúnen criterio para RCM al menos una vez luego de iniciado el estudio) medida en sangre periférica. Definido como un cociente $\leq 0,1\%$ de transcritos de BCR-ABL/ABL en la Escala Internacional (IS, siglas en inglés de International Scale) (ej, $\leq 0,1\%$ BCR-ABL^{IS}, los pacientes deben tener el transcrito b2a2/b3a2 (p210)), en sangre periférica medido mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa cuantitativa (qRT-PCR).

En los pacientes con LMC-FC que alcanzaron una RCM o RMM, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2,8 meses (rango: 1,6 a 11,3 meses) y 5,5 meses (rango: 1,8 a 47,4 meses), respectivamente. Con un seguimiento mínimo de 48 meses, la mediana de la duración de las RCM (rango: 2,7 a +50,3 meses) aún no habían sido alcanzadas.

Tabla 12: Eficacia de Iclusig en pacientes con enfermedad avanzada resistentes o intolerantes (Incluidos R/I y cohorte T315I)

| | LMC-FA Todos (N=83) | LMC-CB Todos (N=62) | LLA Ph+ Todos (N=32) |
|--|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Respuesta Hematológica | | | |
| Mayor ^a (RHM) % (IC 95%) | 57% (45,68) | 31% (20,44) | 41% (24,59) |
| Completa ^b (RHC) % (IC 95%) | 51% (39,62) | 21% (12,33) | 34% (19,53) |

^a Variable primario para los pacientes con LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+ fue la RHM a los 6 meses, que combina respuesta hematológica completa y la no evidencia de Leucemia.

^b RHC: Leucocitos \leq LSN institucional, RAN $\geq 1000/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, sin blastos o promielocitos en sangre periférica, blastos en médula ósea $\leq 5\%$, $< 5\%$ mielocitos + metamielocitos en sangre periférica, basófilos $< 5\%$ en sangre periférica, sin compromiso extra medular (incluyendo ausencia de hepatomegalia o esplenomegalia).

La mediana del tiempo hasta la RHM en pacientes con LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+ fue de 0,7 meses (rango: 0,4 a 5,8 meses), 1,0 mes (rango 0,4 a 3,7 meses) y 0,7 meses (rango: 0,4 a 5,5 meses), respectivamente. La mediana de la duración de la RHM en pacientes con LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+ fue de 12,9 meses (rango: 1,2 a +52 meses), 6,0 meses (rango: 1,8 a 47,4 meses) y 3,2 meses (rango: 1,8 a 12,8 meses), respectivamente.

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



12. CONSERVACIÓN

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

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

Certificado N°

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

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

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

Director Técnico: Alicia Norma Cavallero – Farmacéutica

Rev. 02-2018

IF-2018-11922539-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-11922539-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Marzo de 2018

Referencia: 1-47-13482-17-1 Prospecto

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.20 12:25:52 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.20 12:25:53 -03'00'

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



8.1. PROYECTO DE ETIQUETAS (FRASCO)

**ICLUSIG 15 MG
PONATINIB 15 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

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

30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Vía oral.

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

Lote:

Vto.:

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

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

Certificado N°

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

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

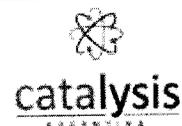
Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Alicia Cavallero – Farmacéutica

Rev. 02-2018

IF-2018-11922822-APN-DERM#ANMAT

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



PROYECTO DE ETIQUETAS (FRASCO)

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

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

30 comprimidos recubiertos

Posología: Ver prospecto adjunto.

Vía oral.

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

Lote:

Vto.:

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

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

Certificado N°

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

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

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

Director Técnico: Alicia Cavallero – Farmacéutica

Rev. 02-2018

IF-2018-11922822-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-11922822-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Marzo de 2018

Referencia: 1-47-13482-17-1 Proyecto Etiqueta

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.20 12:28:30 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.20 12:28:30 -03'00'

8.3. PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 MG
Comprimidos recubiertos

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Iclusig y para qué se utiliza

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

- Leucemia mieloide crónica (LMC): un cáncer de la sangre relacionado con la presencia de demasiados leucocitos anormales en la sangre y la médula ósea (donde se forman las células sanguíneas).
- Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+): un tipo de leucemia relacionado con la presencia de demasiados leucocitos inmaduros en la sangre y la médula ósea

IF-2018-11922642-APN-DERM#ANMAT

formadora de sangre. En este tipo de leucemia, parte del ADN (material genético) se ha reorganizado formando un cromosoma anómalo, el cromosoma Filadelfia.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Iclusig

No tome Iclusig

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

Advertencias y precauciones

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

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

Su médico realizará:

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

Niños y adolescentes

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

Uso de Iclusig con otros medicamentos

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

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

Toma de Iclusig con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

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

• Anticoncepción en hombres y mujeres

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

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

• **Lactancia**

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

Conducción y uso de máquinas

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

Iclusig contiene lactosa.

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

3. Cómo tomar Iclusig

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

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

Iclusig está disponible como:

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

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

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

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

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

Forma de administración

Trague los comprimidos enteros, con un vaso de agua. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos. No aplaste ni disuelva los comprimidos.
No tragar el recipiente con el desecante contenido en el frasco.

Duración del tratamiento

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

Si toma más Iclusig del que debe

Consulte inmediatamente a su médico.

Si olvidó tomar Iclusig

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

Si interrumpe el tratamiento con Iclusig

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

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

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

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

- Infección de las vías respiratorias altas.
- Disminución del apetito.
- Insomnio.
- Dolor de cabeza, mareo.
- Tos.
- Diarrea, vómitos, náuseas.

- Aumento de las concentraciones sanguíneas de varias enzimas hepáticas llamadas:
 - alanina aminotransferasa
 - aspartato aminotransferasa
- Erupción cutánea, sequedad cutánea.
- Dolor en los huesos, articulaciones, músculos, espalda, los brazos o las piernas, espasmos musculares.
- Fatiga, acumulación de fluido en los brazos y/o las piernas, fiebre, dolor.

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

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

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

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

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

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

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

Comunicación de efectos adversos

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

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

5. Conservación de Iclusig

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

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

IF-2018-11922642-APN-DERM#ANMAT

ICLUSIG
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos



Almacenar a temperatura ambiente entre 20 a 25 °C, con excursiones permitidas entre 15 y 30 °C. El frasco contiene un recipiente de plástico con desecante de tamiz molecular. Conservar el recipiente dentro del frasco. No tragar el recipiente con el desecante.

6. Contenido del envase e información adicional

Principio activo: Ponatinib

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

Aspecto de Iclusig

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

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

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

Certificado N°

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

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

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

Director Técnico: Alicia Cavallero – Farmacéutica

Rev. 02-2018

IF-2018-11922642-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-11922642-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Marzo de 2018

Referencia: 1-47-13482-17-1 Info. Paciente.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.20 12:26:06 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.20 12:26:07 -03'00'

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 1 de 84 |

**PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA,
EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD
(PMEES)**

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 2 de 84 |

INTRODUCCIÓN

El presente Plan se confecciona a fin de evaluar anualmente la Eficacia, Efectividad y Seguridad de **Iclusig** en la leucemia mieloide crónica (LMC) en sus 3 etapas (fase crónica, fase acelerada o fase blástica) y la leucemia linfoblástica aguda (LLA).

El mismo contiene la metodología que aplicará el laboratorio para monitorear los resultados del uso del medicamento en los pacientes para las indicaciones propuestas.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 3 de 84 |

Contenido del Plan:

| | |
|-----|--|
| 1 | Prevalencia de la enfermedad |
| 2 | Indicaciones del producto |
| 3 | Prospecto del producto |
| 4 | Diseño del Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad |
| 4.1 | Registro de prescriptores |
| 4.2 | Capacitación del prescriptor |
| 4.3 | Registro de pacientes tratados con Iclusig |
| 4.4 | Monitoreo de rutina y recopilación de reacciones adversas |
| 4.5 | Análisis y reporte de la información |
| 4.6 | Revisión Bibliográfica |
| 5 | Persona de contacto |
| 6 | Referencias |
| 7 | Anexos |
| A-1 | Proyecto de Prospecto |
| A-2 | Proyecto de Información para el paciente |
| A-3 | Guía para el profesional |
| A-4 | Registro de Capacitación del prescriptor |
| A-5 | Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con Iclusig |
| A-6 | Guía para pacientes y/o cuidadores |
| A-7 | Consentimiento informado |
| A-8 | Formulario de Notificación de Reacciones Adversas |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 4 de 84 |

1. Prevalencia de la enfermedad

La incidencia publicada es de 1,8 casos de LMC/ 100.000 habitantes y de 1,7 casos de LLA/ 100.000 habitantes. Conforme los tratamientos nuevos aumentan progresivamente la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global, está aumentando la prevalencia de la enfermedad, convirtiéndose lentamente en una patología crónica.

La mediana de edad al diagnóstico de la LMC fue de 64 años, con la siguiente distribución:

- 2.8% < 20 años
- 7.7% de 20 a 34 años
- 9.5% de 35 a 44 años
- 4.0% de 45 a 54 años
- 17.0% de 55 a 64 años
- 18.5% de 65 a 74 años
- 20.9% de 75 a 84 años
- 9.6% > 85+ años

En el caso de la leucemia Linfoblástica (LLA/ALL): la distribución es bimodal con un primer pico en pacientes < de 20 años (\pm 60%) y el segundo a partir de los 45 años de edad (20%). Representa el 75 – 80% de las leucemias agudas en edad pediátrica, predominando entre los 2 a 5 años. En adultos, la Ph + aumenta su incidencia con la edad y se presenta en más del 50% en pacientes > de 50-60 años.

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC/CML): tiene 3 fases conocidas como fase crónica, acelerada y crisis blástica. Cada una de ellas con características clínicas, patológicas y pronósticas bien definidas. El 40% de los pacientes son asintomáticos en la fase crónica. La clínica presenta fatiga, anemia, pérdida de peso, sudores nocturnos, esplenomegalia con distensión abdominal y en el laboratorio leucocitosis con trombocitosis y basofilia. La crisis blástica puede ser clínicamente indistinguible de una leucemia mieloblástica.

La evolución sin tratamiento es mortal a corto plazo. Previo a la aprobación del primer inhibidor de la tirosinkinasa (TKI) cuyo blanco es la oncoproteína de fusión BCR-ABL el 50% de los pacientes progresaban a estadios más avanzados en 3 a 5 años con sobrevidas breves (con hidroxiurea o interferón).

El 90% de los pacientes se diagnostican en la fase crónica (Jabbour et al., 2007). Es una fase de progresión lenta (en general) con células bien diferenciadas (Jabbour et al., 2009), y es la fase de mejor pronóstico. La fase acelerada tiene un aumento de células inmaduras con blastos en la periferia (Jabbour et al., 2009). La crisis blástica es indistinguible clínicamente de una leucemia mieloblástica y lleva a falla de médula ósea, falla multiorgánica y muerte. (Jabbour et al., 2009).

El tiempo a y de progresión es variable y el mecanismo no se comprende en forma completa (Jabbour et al., 2007). A medida que los pacientes progresan, se agregan otras anomalías, con evolución clonal, mutaciones y deleciones.

A pesar de los tratamientos existentes (Imatinib, dasatinib y nilotinib) la resistencia es un problema. Se conocen a hoy más de 40 mutaciones diferentes (como la T315I) que son responsables del 40 a 50% de las resistencias de los TKI existentes (Jabbour et al., 2009). La frecuencia de las mutaciones es mayor

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 5 de 84 |

en las fases aceleradas (AP/FA) y en las crisis blásticas (BC/CB) y aumenta con la duración de la enfermedad (Quintas-Cardama & Cortes, 2008). En los pacientes que fallan al imatinib, la frecuencia de mutaciones del *BCR-ABL* va de 40% al 90%, dependiendo de la fase y el método de detección (Quintas-Cardama & Cortes, 2008). La mutación T315I ocurre en aproximadamente el 15% de los pacientes que desarrollan resistencia al imatinib (Quintas-Cardama & Cortes, 2008). Esta mutación es resistente a todos los inhibidores BCR-ABL actualmente disponibles (Jabbour et al., 2009).

¿Sobrevida global; supervivencia específica y calidad de vida sin tratamiento y con el/los tratamiento/s actual/es?

En el caso de la leucemia mieloide crónica, a 5 años del diagnóstico, el 65,1% de los pacientes están vivos con el tratamiento estándar que son los inhibidores de la tirosinquinasa.

El paciente puede ser diagnosticado en cualquiera de las fases, en fase crónica, en fase acelerada o en crisis blástica de leucemia mieloide crónica, y en el caso de la leucemia linfoblástica, siempre en fase aguda.

La supervivencia actual con cada línea de tratamiento no ha alcanzado aún su estado maduro ya que el primer inhibidor de la tirosinquinasa inició su comercialización en el año 2001 y a hoy aún hay pacientes tratados con el mismo (Imatinib).

Los pacientes van cambiando de línea de tirosinquinasa cuando fallan al tratamiento o presentan un evento adverso que lo convierte en intolerante.

Sin tratamiento, los pacientes evolucionan inexorablemente a la muerte. No hay datos de evolución natural actuales, ya que previo a los inhibidores de la tirosinquinasa, los pacientes eran tratados con interferón, es decir históricamente ya hace varias décadas que no se ven poblaciones estadísticamente relevantes con evolución natural de la enfermedad.

Por lo tanto, los pacientes que han fallado a otros inhibidores de la tirosinquinasa o portadores de una mutación, son sólo pasibles de tratamiento, a hoy, con el uso de Ponatinib

La Sociedad Argentina de Hematología publica periódicamente las guías de tratamiento que sugiere conforme a los estándares internacionales. La última publicación es de septiembre del 2017 y se adjunta en el Anexo I.

Situación Actual en Argentina: en la actualidad 18 pacientes están recibiendo Iclusig® bajo Régimen de Excepción de Medicamentos (Uso Compasivo) y 7 pacientes en el Estudio Clínico OPTIC (Estudio de Optimización de Dosis).

2. Indicaciones del producto

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

Tratamiento de pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+ T315I+.

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 6 de 84 |

3. Prospecto del Producto

El Proyecto de prospecto presentado e Información para el Paciente (Anexos A1 y A2) contienen toda la información necesaria para el uso seguro del medicamento tanto por prescriptores como por el paciente. Es muy importante que el mismo sea consultado periódicamente por ellos a fin de evacuar dudas acerca de **ICLUSIG**.

Dentro de las tareas de capacitación del laboratorio para los profesionales se incluirá la "lectura y comprensión" del mismo.

A su vez se destaca que las tareas detalladas en el presente plan tienen sustento en las advertencias incluidas en el Prospecto vigente (dosificación y ajustes, precauciones, reacciones adversas, entre otros).

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 7 de 84 |

4. Diseño del Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad para Iclusig

En el marco del presente plan se establecerán las siguientes actividades para el monitoreo durante el uso de **ICLUSIG**.

- Establecer un registro de los prescriptores para **ICLUSIG** a fin de poder interactuar con ellos, darles las herramientas para el uso seguro del mismo y poder implementar el "monitoreo" en los pacientes que reciban la medicación.
- Capacitar al prescriptor en el uso adecuado de **ICLUSIG**, haciendo hincapié en el esquema de dosificación y los ajustes a realizar dependiendo de cada paciente, como así también en la importancia de realizar una rutina de chequeos determinados de acuerdo al perfil de la droga en uso y a la prevención o mitigación de la aparición de reacciones adversas. Incluir en el monitoreo de rutina a realizar por el prescriptor detalles del avance de la enfermedad.
- Establecer un Registro de pacientes tratados con **ICLUSIG** que permita identificar a los pacientes expuestos a la droga a monitorear. Obtener el consentimiento de los mismos para el uso de la medicación y proveer una guía adecuada para el manejo de **ICLUSIG** por cada paciente o cuidador.
- Recolectar información concreta de cada paciente del Registro generado: Edad, sexo, estado basal del paciente, esquema de dosificación, chequeos realizados en cada periodo, manifestación de reacciones adversas, entre otros.
- Análisis de la información recolectada.
- Informar anualmente a la Autoridad Regulatoria los resultados del monitoreo implementado, como también de casos internacionales de mercado y de los estudios clínicos en curso.
- Entrenamiento de personal interno.
- Se enviarán a ANMAT las notificaciones sobre eventos adversos relacionados con el uso de **ICLUSIG** y los PSURs, de acuerdo a las formas y tiempos previstos en la Disposición 5358/12.
- Colaboración con la actividad del Registro de LMC de la Sociedad de Hematología Argentina.
- Estudio observacional en la práctica clínica habitual de EEUU (Estudio AP24534-14-401 OMNI): para evaluar incidencia y factores de riesgo para eventos oclusivos vasculares asociados con Ponatinib con dosis de 45 mg.
- Estudio abierto de Fase II para optimización de dosis comparativa 15 mg, 30 mg y 45 mg (Estudio OPTIC).
- Reuniones periódicas con la Sociedad Argentina de Hematología en eventos nacionales (jornadas/congresos). Distribución de información, bibliografía y actualizaciones de seguridad.
- Advisory Board de consulta y seguimiento. Reuniones de actualización semestrales (ya establecido). Miembros: Dra. Moiraghi, Dra. Pavlovsky y Dr. Pablo García.
- Contratación de 0800 777 PINT.
- Reuniones periódicas con las Asociaciones de Pacientes: - Max Foundation
- ALMA
- Road shows en los capítulos de la Sociedad Argentina de Hematología con charlas educativas y del Sistema de Gestión de Riesgos.
- Distribución de pendrives con material bibliográfico de la droga.
- Simposios anuales cerrados con KOLS para actualización de datos de seguridad y eficacia.
- Desarrollo de cardio-oncólogo.

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| Participantes | PMEES | Documentos |
|---|--|---|
| -Prescriptor -Laboratorio | Registro de Prescriptores (4.1) ↓ | ✓ Registro de Prescriptores |
| -Prescriptor -Laboratorio | Capacitación del Prescriptor (4.2) ↓ | ✓ Registro de Capacitación ✓ Guía para el Profesional ✓ Prospecto |
| -Prescriptor -Laboratorio -Paciente | Registro de Pacientes (4.3) ↓ | ✓ Información para el paciente ✓ Consentimiento Informado ✓ Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes ✓ Guía para el paciente y/o cuidador |
| -Prescriptor -Laboratorio -Paciente | Monitoreo de Rutina y Recopilación de Reacciones Adversas (4.4) ↓ | ✓ Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes ✓ Formulario de Notificación de Reacciones Adversas |
| -Laboratorio | Análisis de la Información Eficacia-Efectividad y Seguridad (4.5) ↓ | |
| -Laboratorio -Autoridad Sanitaria | Informe Anual a ANMAT (4.5) | ✓ Informe Anual del Monitoreo Realizado |

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 9 de 84 |

4.1 Registro de prescriptores

Catalysis Argentina S.A. confeccionará y mantendrá actualizado un registro de todos los médicos prescriptores de **ICLUSIG**, el mismo será mantenido en formato Excel conteniendo la siguiente información:

| Nombre del Medico | Matricula | Institución | Dirección | Teléfono de contacto | Mail de contacto |
|-------------------|-----------|-------------|-----------|----------------------|------------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.2 Capacitación del prescriptor

Cada profesional prescriptor de **ICLUSIG**, recibirá una "Guía para el profesional" (ver Anexo 3) y capacitación específica en el uso de este medicamento. En la misma el entrenador abarcará los siguientes ítems:

- **Prospecto:** detalles del mismo como ajuste de dosis, precauciones y reacciones adversas entre otras. Se dará especial atención a la importancia de evaluar el riesgo/beneficio en casos de aparición de oclusión arterial, tromboembolismo venoso, falla cardiaca y hepatotoxicidad.
- **Registro de pacientes:** donde se expondrá a los prescriptores sobre la necesidad de proporcionar la guía para el manejo de la medicación al paciente/cuidador, la realización de una exhaustiva evaluación previa del estado basal del paciente previo al tratamiento y la determinación de la terapia particular en base a la evaluación inicial, y el manejo del Consentimiento Informado.
- **Monitoreo de Rutina:** en la misma el capacitador explicará al prescriptor la necesidad del compromiso con este ítem para cada paciente enrolado en el tratamiento y detallará la forma en que se llevará a cabo el monitoreo.
- **Reacciones Adversas:** el prescriptor será advertido de la importancia y el método para notificar presuntas reacciones adversos adjudicables a la terapia con **ICLUSIG**

Una vez finalizada la capacitación, se dejará registro de la misma en el "Registro de Capacitación del Prescriptor" (formulario adjunto en el Anexo 4).
 Todos los médicos prescriptores deberán recibir esta capacitación previa al inicio de la prescripción del **ICLUSIG** a sus pacientes.

4.3 Registro de pacientes tratados con Iclusig

Catalysis Argentina S.A. llevará a cabo un Registro de los pacientes tratados con **ICLUSIG**. Cada médico tratante deberá completar el "Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con **ICLUSIG**" (Anexo 5) al inicio de la terapia y registrar cada visita del paciente en el mismo. Para completar dicho formulario el medico deberá copilar la siguiente información (para cada paciente):

- Iniciales pte
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Localidad (ver objetivo para definir localidad)

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 10 de 84 |

- Fecha de consentimiento
- Indicación
- Fecha inicio tratamiento
- Hematología al inicio de tratamiento
 - Hto
 - Glóbulos blancos absoluto y relativo
 - Plaquetas
- Citogenético al inicio de tratamiento
- Molecular al inicio de tratamiento
- Mutaciones (si corresponde) al inicio de tratamiento
- Dosis diaria recibida
- Medicación concomitante (Nombre genérico, dosis, fecha comienzo y fin)
- Última Hematología antes de la fecha del reporte
- Último Citogenético antes de la fecha de reporte
- Último molecular antes de la fecha de reporte
- Evento adverso (EA) y seriedad
- En el caso que el EA hubiese reportado como sospecha de evento adverso (SAE) : Número de reporte online
- Fecha de suspensión del tratamiento de haber ocurrido
- Hospitalización: SI/NO. Fechas de ingreso y egreso, motivo, tratamientos

También debe advertir al paciente acerca de las Reacciones Adversas y la necesidad de comunicar la aparición de las mismas en cualquier momento del tratamiento con **ICLUSIG**. Se entregará la "Guía para pacientes y/ o cuidadores" (Anexo 6) para que el paciente/cuidador pueda consultarla.

En forma paralela y para enrolar al paciente dentro de la terapia con **ICLUSIG**, el médico deberá explicarle en forma precisa la terapia a realizar, comunicarle que la misma se encuentra bajo vigilancia y que datos podrán ser utilizados con fines académicos. Una vez concluido este paso, el paciente/cuidador deberá dar su aprobación mediante la firma del "Consentimiento informado" (Anexo 7).

Por su parte el laboratorio mantendrá una base de datos (Registro) de los pacientes que reciben **ICLUSIG** según se indica en el ítem 4.4.1.

4.4. Monitoreo de Rutina y Recopilación de Reacciones adversas

Catalysis Argentina S.A. se compromete a realizar un monitoreo de uso de **ICLUSIG** a los pacientes tratados con el mismo. En virtud de ello recabará información de rutina de los pacientes bajo el Registro de pacientes tratados con **ICLUSIG**, como así también información de posibles reacciones adversas asociadas al producto.

Para cada paciente el médico tratante completará el "Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con **ICLUSIG**" (Anexo 5) en el apartado destinado a tal fin cada vez que al paciente le corresponda realizar un control. Dicha información deberá estar disponible para que el laboratorio pueda recopilarla.

Los monitoreos a realizar son:

| Ref | Monitoreo | Frecuencia |
|-----|--|---|
| 1 | Seguimiento hematológico (hematocrito, glóbulos blancos y plaquetas) | Exploración clínica: Inicial y en cada visita |
| 2 | Seguimiento citogenético | Exploración clínica: Inicial y según determina la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|---|
| 3 | Seguimiento molecular | Exploración clínica: Inicial y según determina la SAH |
| 4 | Mutaciones | Exploración clínica: Inicial |
| 5 | Ajuste de dosis | En cada visita |
| 6 | Medicación concomitante | Inicial y en cada visita |
| 7 | Eventos adversos y seriedad | En cada visita |
| 8 | Fecha de suspensión del tratamiento de haber ocurrido | En cada visita |
| 9 | Hospitalización: SI/NO. Fechas de ingreso y egreso, motivo, tratamientos | En cada visita |

Fundamento de las Actividades de Monitoreo

Según se describe en el objetivo del documento, las actividades de monitoreo tienen el fin de evaluar:

- Eficacia
- Efectividad
- Seguridad

La Eficacia y Efectividad se evaluarán de acuerdo a los datos recabados en "Descripción del avance del tratamiento" y se analizarán según el ítem 4.5.

Los fundamentos para realizar los monitoreos son los siguientes:

| Ref. | Monitoreo | Motivo |
|------|--|---|
| 1 | Seguimiento hematológico (hematocrito, glóbulos blancos y plaquetas) | La leucemia mieloide crónica y la leucemia linfoblástica aguda asociada a cromosoma Filadelfia pueden causar un decrecimiento del recuento de las células sanguíneas, y ponatinib también puede causar esto. |
| 2 | Seguimiento citogenético | El análisis citogenético es utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento. La evolución citogenética constituye uno de los parámetros para el correcto seguimiento de la enfermedad, y la medición de la respuesta citogenética traza las pautas de manejo en cada paciente. |
| 3 | Seguimiento molecular | La identificación de enfermedad mínima residual mediante métodos moleculares es de vital importancia para la evaluación precisa del estado evolutivo de la enfermedad dado que durante la remisión hematológica hay una cantidad de células leucémicas que no son detectables por microscopia óptica. |
| 4 | Mutaciones | El ponatinib está dirigido a células que tienen una mutación particular, conocida como T315I, que hace que estas células sean resistentes a otros inhibidores de la actividad tirosin quinasa aprobados actualmente. |
| 5 | Ajuste de dosis | La dosis óptima de Iclusig no ha sido establecida. Se recomienda una dosis inicial de 45 mg una vez al día, pero también se recomienda reducir la dosis en pacientes con LMC en fases crónica (FC) y acelerada (FA) que hayan alcanzado una respuesta citogenética mayor o presenten efectos adversos graves. |
| 6 | Medicación concomitante | Ponatinib es un sustrato del CYP3A y en menor medida de CYP2C8 y CYP2D6. Los pacientes que toman inhibidores potentes del CYP3A en forma concomitante pueden estar en mayor riesgo de sufrir reacciones adversas. |

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 12 de 84 |

| | | |
|---|--|---|
| | | La co-administración de inductores potentes del CYP3A puede resultar en una reducción de la eficacia. |
| 7 | Eventos adversos y seriedad | <p>Iclusig puede causar efectos adversos graves, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oclusión arterial. - Tromboembolismo venoso. - Insuficiencia cardíaca. - Hepatotoxicidad. - Hipertensión. - Pancreatitis. - Toxicidad incrementada en LMC en fase crónica de reciente diagnóstico. - Neuropatía. - Toxicidad Ocular. - Hemorragia. - Retención de líquidos. - Arritmias cardíacas. - Mielosupresión. - Síndrome de lisis tumoral. - Síndrome de leuco-encefalopatía posterior reversible (SLPR). |
| 8 | Fecha de suspensión del tratamiento de haber ocurrido | Realizar un seguimiento de la seriedad de los eventos adversos, la eficacia del tratamiento y la progresión de la enfermedad. |
| 9 | Hospitalización: SI/NO. Fechas de ingreso y egreso, motivo, tratamientos | Realizar un seguimiento de la seriedad de los eventos adversos, la eficacia del tratamiento y la progresión de la enfermedad. |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 13 de 84 |

La seguridad se evaluará de acuerdo a los monitoreos pautados en los ítems 1 a 9 y se analizarán según el ítem 4.5. El fundamento de estos controles se basa en los riesgos de seguridad identificados (RI), potenciales (RP) e información faltante (IF) que se tiene de la droga a partir de los estudios clínicos realizados y sus datos de comercialización. Esto se describe en la Tabla adjunta:

RIESGOS IMPORTANTES IDENTIFICADOS

| Problema de Seguridad | | Descripción del Riesgo | Actividad de Mitigación del Riesgo |
|-----------------------|--|---|---|
| RI1 | Pancreatitis, incremento de amilasa y lipasa | La pancreatitis puede afectar a más de 1 de cada 100 pacientes que reciben ponatinib. Usualmente ocurre en el primer mes de tratamiento y no es causa de discontinuación del tratamiento con ponatinib. Los pacientes con un historial de pancreatitis o abuso de alcohol pueden tener un riesgo aumentado. | <p>-En el Prospecto, Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, se recomiendan modificaciones de dosis en caso de pancreatitis y elevación de la lipasa.</p> <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte sobre casos de pancreatitis observados durante los estudios clínicos y se indica la frecuencia para realizar los análisis de lipasa sérica. Además, se indica considerar una evaluación adicional de este parámetro en pacientes con antecedentes de pancreatitis o abuso de alcohol; y acciones a llevar a cabo en caso de que la elevación de la lipasa este acompañada de dolor abdominal.</p> <p>-En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se incluye la pancreatitis como una reacción adversa importante.</p> <p>-En el Prospecto, Sección PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, se advierte sobre la relación de la intensidad de la dosis con la aparición de eventos adversos de grado ≥ 3, entre los que se incluye la pancreatitis.</p> <p>-En el Prospecto, Sección INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PACIENTE, se recomienda informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar pancreatitis e informar inmediatamente sus síntomas.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se recomienda informar al médico en caso de haber tenido inflamación del páncreas (pancreatitis) antes de tomar Iclusig y se advierte que la inflamación del páncreas es un efecto adverso posible del tratamiento con Iclusig, y se incluye el aumento de la lipasa como un evento adverso común.</p> |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| Problema de Seguridad | | Descripción del Riesgo | Actividad de Mitigación del Riesgo |
|-----------------------|--|--|---|
| R12 | Mielosupresión: trombocitopenia, neutropenia y anemia | La leucemia mieloide crónica y la leucemia linfoblástica aguda asociada a cromosoma Filadelfia pueden causar un decrecimiento del recuento de las células sanguíneas, y ponatinib también puede causar esto. Más de la mitad de los pacientes tratados con ponatinib tienen alguna anomalía en el recuento de las células sanguíneas. Estas usualmente ocurren temprano en el tratamiento, y pueden volverse menos severas una vez que ponatinib empieza a tratar la enfermedad. | <p>-En el Prospecto, Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, se sugieren una serie de ajustes de la dosis en caso de mielosupresión.</p> <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte sobre casos de mielosupresión observados en los estudios clínicos y se recomienda la frecuencia para realizar análisis de sangre completos para evaluar ajuste de dosis.</p> <p>-En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se incluye la mielosupresión entre las reacciones adversas más importantes.</p> <p>- En el Prospecto, Sección PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, se advierte sobre la relación de la intensidad de la dosis con la aparición de eventos adversos de grado ≥ 3, entre los que se incluye la mielosupresión.</p> <p>-En el Prospecto, Sección INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PACIENTE, se recomienda informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar mielosupresión e informar inmediatamente sus síntomas.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se advierte que Iclusig puede causar una disminución en el recuento sanguíneo.</p> <p>-En el PMEES, se recomienda hacer un seguimiento hematológico de los pacientes que estén bajo tratamiento con Iclusig.</p> |
| R13 | Infecciones | Más de la mitad de los pacientes tratados con ponatinib reportaron infecciones. La mayoría de estas son infecciones leves del tracto respiratorio superior. Debido a que ponatinib puede causar un decrecimiento del número de células sanguíneas que combaten infecciones, los pacientes que toman ponatinib están a un mayor riesgo de tener infecciones. | <p>-En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se incluyen casos de infección del tracto urinario e infección del tracto respiratorio superior.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se recomienda informar inmediatamente al médico en caso de presentar fiebre o algún signo de infección mientras se toma Iclusig.</p> |
| R14 | Reacciones cutáneas (rash, eritema, sequedad de piel, dermatitis acneiforme, rash) | Casi tres cuartos de los pacientes que tomaron ponatinib en las pruebas clínicas tuvieron algún tipo de reacción adversa de la piel. La mayoría de las | -En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte que los pacientes con LMC en fase |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| Problema de Seguridad | | Descripción del Riesgo | Actividad de Mitigación del Riesgo |
|-----------------------|-----------------|---|---|
| | exfoliativo) | reacciones fueron leves a moderadas en severidad. La mayoría no requirió cambios en la dosis. | <p>crónica de reciente diagnóstico tratados con Iclusig tuvieron una mayor incidencia de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, en comparación con aquellos tratados con imatinib.</p> <p>-En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se incluyen trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.</p> <p>En Información Para el Paciente, se incluyen algunas reacciones cutáneas entre los efectos adversos más comunes.</p> |
| RI5 | Hepatotoxicidad | Cerca de un cuarto de los pacientes tomando ponatinib tuvieron anomalías en la función hepática u otra reacción adversa hepática. La mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Se observaron algunos casos de falla hepática fatal. | <p>-En el Prospecto se realiza una ADVERTENCIA especial, informando sobre la ocurrencia de casos de hepatotoxicidad, falla hepática y muerte en pacientes tratados con Iclusig. Se recomienda monitorear la función hepática y suspender el tratamiento en caso de falla hepática.</p> <p>-En el Prospecto, Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, se recomiendan modificaciones de la dosis en caso de toxicidad hepática.</p> <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte que Iclusig puede causar hepatotoxicidad y se recomienda monitorear las pruebas de función hepática.</p> <p>-En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se incluye la hepatotoxicidad entre las reacciones adversas más importantes.</p> <p>-En el Prospecto, Sección INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PACIENTE, se recomienda informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar hepatotoxicidad e informar inmediatamente sus síntomas.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se advierte que Iclusig puede causar problemas hepáticos, se recomiendan análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Iclusig para evaluar posibles problemas de hígado y solicitar</p> |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| Problema de Seguridad | | Descripción del Riesgo | Actividad de Mitigación del Riesgo |
|-----------------------|------------------------------|---|---|
| | | | atención médica en caso de presentar síntomas de falla hepática durante el tratamiento. |
| RI6 | Hipertensión | Alrededor de dos tercios de los pacientes tratados con ponatinib en los estudios clínicos sufrió elevación de la tensión arterial diastólica o sistólica debido al tratamiento, con algunos casos serios de hipertensión sintomática, incluyendo crisis hipertensiva. Muchos de los pacientes tenían historial de hipertensión. | <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte que hubo una gran cantidad de casos de hipertensión durante los estudios clínicos en pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico, y su relación con otras condiciones y efectos adversos, por lo que se recomienda monitorear y controlar las elevaciones de la presión arterial durante el uso de Iclusig.</p> <p>En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se incluye la hipertensión entre las reacciones adversas más importantes.</p> <p>- En el Prospecto, Sección PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, se advierte sobre la relación de la intensidad de la dosis con la aparición de eventos adversos de grado ≥ 3, entre los que se incluye la hipertensión.</p> <p>-En el Prospecto, Sección INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PACIENTE, se recomienda informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar hipertensión e informar inmediatamente sus síntomas.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se advierte que la hipertensión es un efecto adverso del tratamiento con Iclusig y un factor de riesgo común para desarrollar otros problemas asociados al tratamiento, por lo que se recomienda controlar la presión arterial regularmente.</p> |
| RI7 | Edema y retención de fluidos | El edema periférico fue experimentado muy frecuentemente por los pacientes en los estudios clínicos; la severidad de estos eventos fue generalmente leve a moderada, si bien hubo un caso con desenlace fatal. | <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte sobre la ocurrencia de casos de edema y retención de líquidos durante los estudios clínicos y se recomienda controlar a los pacientes por retención de líquido y manejar los casos según esté clínicamente indicado.</p> <p>-En el Prospecto, Sección</p> |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| Problema de Seguridad | | Descripción del Riesgo | Actividad de Mitigación del Riesgo |
|-----------------------|---|---|--|
| | | | <p>REACCIONES ADVERSAS, se incluye retención de líquidos y edema periférico entre las reacciones adversas reportadas.</p> <p>-En el Prospecto, Sección USO EN POBLACIONES ESPECIALES, se advierte que los pacientes geriátricos son más propensos a experimentar edema periférico, entre otras reacciones adversas.</p> <p>-En el Prospecto, Sección INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PACIENTE, se recomienda informar a los pacientes sobre la posibilidad de presentar retención de líquidos e informar inmediatamente sus síntomas.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se advierte sobre la posibilidad de retención de líquidos y sus síntomas.</p> |
| R18 | Falla cardíaca y disfunción ventricular izquierda | 9% de los pacientes en un estudio clínico tuvieron eventos de falla cardíaca o de disfunción ventricular izquierda. | <p>-En el Prospecto se realiza una ADVERTENCIA especial, informando sobre la ocurrencia de falla cardíaca y muerte en pacientes tratados con Iclusig. Se recomienda monitorear la función cardíaca y discontinuar el tratamiento en caso de falla cardíaca.</p> <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte sobre casos de insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda ocurridos durante los estudios clínicos. Se recomienda monitorear la función cardíaca y suspender el tratamiento en caso de insuficiencia cardíaca y discontinuación en caso de falla cardíaca grave.</p> <p>-En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se lista la insuficiencia cardíaca entre las reacciones adversas más importantes relacionadas al tratamiento.</p> <p>- En el Prospecto, Sección INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PACIENTE, se recomienda informar a los pacientes sobre la posibilidad de falla cardíaca e informar inmediatamente sus síntomas.</p> |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| Problema de Seguridad | Descripción del Riesgo | Actividad de Mitigación del Riesgo |
|--|--|--|
| | | <p>-En Información Para el Paciente, se destaca que Iclusig puede causar problemas cardiacos, incluyendo falla cardiaca, y se recomienda consultar al médico en caso de presentar sus síntomas o poseer un historial de problemas cardiacos.</p> |
| <p>RI9</p> <p>Eventos vasculares oclusivos: * Evento arterial oclusivo cardiaco * Evento arterial oclusivo cerebral. * Evento arterial oclusivo periférico * Eventos arterial oclusivo de retina y pérdida de visión</p> | <p>Un total de 18% de los pacientes tuvieron casos serios en la amplia categoría de eventos vasculares oclusivos. La naturaleza de estos eventos es discutida en las categorías a continuación. Algunos pacientes tuvieron eventos de más de una categoría.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un 7% de los pacientes tuvieron eventos cardiacos isquémicos serios, incluyendo infarto del miocardio (4%) y enfermedad arterial coronaria (2%). La mayoría de éstos, pero no todos, tenían múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiaca. - Ocurrieron eventos cerebrovasculares (incluyendo ataque al corazón) en un 6% de los pacientes en un estudio clínico. La mayoría de los pacientes que sufrieron estos eventos tenían factores de riesgo (por ejemplo: ataque al | <p>-En el Prospecto se realiza una ADVERTENCIA especial, informando sobre la ocurrencia de oclusión arterial en pacientes tratados con Iclusig. Se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos de oclusión arterial y suspender el tratamiento en caso de oclusión arterial.</p> <p>-En el Prospecto, Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, se aconseja no reiniciar el tratamiento en pacientes con reacciones oclusivas arteriales a menos que el potencial beneficio supere el riesgo de recurrencia de oclusión arterial.</p> <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte sobre la ocurrencia de oclusiones arteriales en los estudios clínicos y se recomienda considerar si los beneficios del tratamiento superan a los riesgos en estos casos. Además, se informa que los eventos de oclusión arterial ocurrieron al menos con el doble de frecuencia en los pacientes tratados con Iclusig en comparación con aquellos tratados con Imatinib.</p> <p>-En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, los eventos de oclusión arterial se listan entre las reacciones adversas más importantes y serias.</p> <p>-En el Prospecto, Sección USO EN POBLACIONES ESPECIALES, se recomienda, debido al potencial de eventos adversos, incluyendo la oclusión arterial, no amantar durante el tratamiento con Iclusig. Además, se advierte sobre la alta ocurrencia de eventos arteriales oclusivos en pacientes geriátricos.</p> <p>-En el Prospecto, Sección INFORMACIÓN ADICIONAL PARA</p> |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| Problema de Seguridad | | Descripción del Riesgo | Actividad de Mitigación del Riesgo |
|-----------------------|---|---|---|
| R110 | <p>Evento trombótico/embólico venoso</p> <p>* Evento trombótico de la vena retiniana y pérdida de la visión</p> | <p>corazón anterior).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocurrieron eventos vasculares periféricos serios (incluyendo oclusión arterial periférica y estenosis de la arteria renal) en un 5% de los pacientes. La mayoría de los pacientes tenían factores de riesgo (por ejemplo: diabetes mellitus). - Ocurrieron eventos venosos oclusivos serios (incluyendo oclusión arterial periférica y estenosis de la arteria renal) en un 5% de los pacientes. Algunos de los pacientes tenían factores de riesgo (por ejemplo: trombosis venosa previa). - Se reportaron eventos adversos oculares serios, incluyendo edema macular, oclusión de la vena retiniana, y hemorragia retiniana, en un 1% de los pacientes. | <p>EL PACIENTE, se recomienda informar a los pacientes sobre la posibilidad de eventos de oclusión arterial e informar inmediatamente sus síntomas.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se advierte que Iclusig puede causar efectos adversos graves, incluyendo coágulos u obstrucciones de los vasos sanguíneos, por lo que se recomienda informar al médico en caso de tener antecedentes o presentar alguno de sus síntomas.</p> <p>-En el Prospecto se realiza una ADVERTENCIA especial, informando sobre la ocurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes tratados con Iclusig. Se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos de tromboembolismo venoso y suspender el tratamiento en caso de tromboembolismo venoso grave.</p> <p>-En el Prospecto, Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, se aconseja no reiniciar el tratamiento en pacientes con reacciones oclusivas venosas a menos que el potencial beneficio supere el riesgo de recurrencia de oclusión venosa.</p> <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte sobre la ocurrencia de tromboembolismo venoso en los estudios clínicos. Además, se informa que los eventos de oclusión venosa ocurrieron al menos con el doble de frecuencia en los pacientes tratados con Iclusig en comparación con aquellos tratados con Imatinib.</p> <p>-En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se lista el tromboembolismo venoso entre las reacciones adversas más importantes y serias.</p> <p>-En el Prospecto, Sección USO EN POBLACIONES ESPECIALES, se recomienda que, debido al potencial de eventos adversos, incluyendo tromboembolismo venoso, no amantar durante el</p> |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 20 de 84 |

| Problema de Seguridad | | Descripción del Riesgo | Actividad de Mitigación del Riesgo |
|-----------------------|----------|--|--|
| | | | <p>tratamiento con Iclusig.</p> <p>-En el Prospecto, Sección INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PACIENTE, se recomienda informar a los pacientes sobre la posibilidad de eventos de tromboembolismo venoso e informar inmediatamente sus síntomas.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se advierte que Iclusig puede causar efectos adversos graves, incluyendo coágulos u obstrucciones de los vasos sanguíneos, por lo que se recomienda informar al médico en caso de tener antecedentes o presentar alguno de sus síntomas.</p> |
| R111 | Sangrado | <p>Puede ocurrir sangrado cuando los pacientes tienen recuentos de plaquetas bajos, lo cual es observado con ponatinib. Aunque los eventos de sangrado ocurrieron en alrededor del 25% de los pacientes en los ensayos clínicos, la mayoría de los casos fueron leves y reversibles.</p> | <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte sobre la ocurrencia de eventos hemorrágicos serios, y se recomienda interrumpir el tratamiento en caso de hemorragias serias.</p> <p>-En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, la hemorragia se encuentra incluida entre las reacciones adversas más importantes y serias.</p> <p>-En el Prospecto, Sección INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PACIENTE, se recomienda informar a los pacientes sobre la posibilidad de sufrir hemorragias serias e informar inmediatamente sus síntomas.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se recomienda informar al médico en caso de sufrir hemorragias o moretones y de informar al médico en caso de tener problemas de sangrado previos al tratamiento, dado que Iclusig puede causar hemorragias severas.</p> |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 21 de 84 |

RIESGOS POTENCIALES IMPORTANTES

| Problema de Seguridad | | Descripción del Riesgo | Actividad de Mitigación del Riesgo |
|-----------------------|---|--|---|
| RP1 | Prolongación del intervalo QT | Si bien se observó en algunas instancias, los estudios controlados llevados a cabo demostraron que ponatinib no prolonga el intervalo QTcF. | <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte sobre casos de arritmias cardíacas, incluyendo prolongación del intervalo QT.</p> <p>-En el Prospecto, Sección SOBREDOSIS, se advierte sobre un caso de prolongación del intervalo QT luego de una sobredosis.</p> <p>-En el Prospecto, Sección PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, se comunica sobre la realización de una evaluación del intervalo QT frente al tratamiento. No se observaron cambios en la media del intervalo QTc, aunque no se puede excluir un leve aumento debido a las condiciones del estudio.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se recomienda informar al médico en caso de tener o haber tenido experiencias de prolongación del intervalo QT.</p> |
| RP2 | Arritmias (taquicardia y fibrilación auricular) | Se detectaron ritmos cardíacos irregulares en pacientes en las pruebas con ponatinib, de todas maneras, no es claro si son a causa de ponatinib. | <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte sobre la aparición de arritmias en los pacientes durante los estudios clínicos y se recomienda interrumpir el tratamiento en pacientes que reportan signos y síntomas sugestivos de ritmo cardíaco bajo (desmayos, mareos) o ritmo cardíaco rápido (precordialgia, palpitaciones, mareos).</p> <p>-En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se listan las arritmias cardíacas entre las reacciones adversas más importantes.</p> <p>-En el Prospecto, Sección INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PACIENTE, se recomienda informar a los pacientes sobre la posibilidad de ritmo cardíaco anormalmente lento o rápido e informar inmediatamente sus síntomas.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se informa que Iclusig puede causar irregularidades en la frecuencia cardíaca, por lo que se recomienda solicitar atención médica en caso de tener o haber tenido latidos cardíacos rápidos o irregulares o si experimenta síntomas causados por éstos.</p> |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 22 de 84 |

| Problema de Seguridad | | Descripción del Riesgo | Actividad de Mitigación del Riesgo |
|-----------------------|--|---|---|
| RP3 | Hipofosfatemia y síntomas relacionados | Se observaron decrecimientos en el fosforo sérico en pruebas clínicas realizadas con ponatinib, pero la importancia clínica de este hallazgo no ha sido demostrada. Parece ser que este efecto también fue observado con otros inhibidores de la tirosin quinasa. | No existen actividades de Mitigación del Riesgo. |
| RP4 | Hipertensión pulmonar | Un 1% de los pacientes tuvo hipertensión pulmonar en los ensayos clínicos con ponatinib. En todos los casos, los pacientes tenían otra causa posible para hipertensión pulmonar, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o sobrecarga de fluidos. | No existen actividades de Mitigación del Riesgo. |
| RP5 | Teratogenicidad | Se observaron efectos de ponatinib en fetos de animales en estudios no clínicos. Se recomienda no tomar ponatinib a mujeres embarazadas. No se conoce información sobre el efecto de ponatinib en fetos humanos. | <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte que en base a los resultados de los estudios preclínicos, Iclusig puede causar daño fetal al administrarse a mujeres embarazadas, por lo que se debe comunicar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto y recomendar el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.</p> <p>-En el Prospecto, Sección USO EN POBLACIONES ESPECIALES, se advierte sobre el daño fetal potencial de la administración de Iclusig a mujeres embarazadas y se recomienda advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo para el feto.</p> <p>-En el Prospecto, Sección INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PACIENTE, se recomienda advertir a las los pacientes con potencial reproductor acerca de los riesgos del tratamiento para el feto y aconsejar el uso de anticonceptivos.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se recomienda informar al médico en caso de estar embarazada o planear un embarazo, debido a que Iclusig puede causar daño potencial para el bebé. Además se recomienda la utilización de un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento.</p> |
| RP6 | Uso off-label | Ponatinib demostró ser efectivo por ahora solo en pacientes con LMC o LLA con Ph+ con tratamientos previos con inhibidores de la actividad tirosin quinasa. Se | -En el Prospecto, Sección INDICACIONES, se advierte que Iclusig no está indicado ni se recomienda para el tratamiento de LMC en fase crónica de diagnóstico |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| Problema de Seguridad | | Descripción del Riesgo | Actividad de Mitigación del Riesgo |
|-----------------------|--|---|--|
| | | desconoce su seguridad y eficacia en pacientes con otras condiciones. | <p>reciente.</p> <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte que Iclusig no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se recomienda no utilizar el medicamento para otras condiciones que no fueran las indicadas y no dar Iclusig a otras personas, por más que éstas presenten los mismos síntomas. Además, se advierte que Iclusig no está indicado en pacientes recientemente diagnosticados en etapa crónica de LMC.</p> |
| RP7 | Síndrome de encefalopatía posterior reversible | <p>Se reportaron casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con Iclusig en el uso post-comercialización, si bien no se observó durante los estudios clínicos. De todas maneras, el rol de ponatinib en estos casos no fue del todo claro. El síndrome de encefalopatía posterior reversible es un desorden neurológico con signos y síntomas tales como convulsiones, dolor de cabeza, alerta disminuida, función mental alterada, pérdida de la visión, y otros disturbios visuales y neurológicos.</p> | <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte sobre el reporte de casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible en la evaluación post-comercialización, y se recomienda interrumpir el tratamiento en caso de que aparezca y reanudar solo cuando se resuelva si el beneficio supera el riesgo.</p> <p>-En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se comunica sobre la identificación de síndrome de encefalopatía posterior reversible durante la experiencia post-comercialización.</p> <p>-En el Prospecto, Sección INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PACIENTE, se recomienda informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar síndrome de encefalopatía posterior reversible durante el tratamiento y reportar inmediatamente sus síntomas.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se advierte que Iclusig puede desencadenar síndrome de encefalopatía posterior reversible, y se recomienda informar inmediatamente sobre sus síntomas.</p> |

INFORMACION FALTANTE

| Problema de Seguridad | | Descripción del Riesgo | Actividad de Mitigación del Riesgo |
|-----------------------|---|---|--|
| IF1 | Tratamiento de pacientes con daño hepático | <p>Ponatinib es metabolizado principalmente en el hígado. Un estudio de ponatinib en pacientes con varios grados de disfunción hepática, en comparación con sujetos sanos, no demostró una tendencia de aumento de la exposición a ponatinib en sujetos con disfunción hepática.</p> <p>Un estudio adicional in vitro se realizó para determinar la extensión de los niveles de unión a proteínas y ponatinib libre utilizando plasma de sujetos con disfunción hepática y fue evaluada por las autoridades competentes de la UE en el marco de variación II/20 (opinión CHMP del 26 de marzo de 2015).</p> | <p>-En el Prospecto, Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, se recomiendan una serie de modificaciones de la dosis en caso de toxicidad hepática.</p> <p>-En el Prospecto, Sección USO EN POBLACIONES ESPECIALES, se recomienda una dosis de 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática, y se advierte que la seguridad de dosis múltiples o dosis superiores a 30 mg no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática.</p> <p>-En el Prospecto, Sección PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, se comunica que, luego de una dosis de 30 mg de ponatinib, en comparación con sujetos con función hepática normal, no hubo tendencia al incremento en la exposición en sujetos con insuficiencia hepática pero si hubo una mayor incidencia de reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia hepática.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se recomienda informar al médico en caso de tener problemas de hígado.</p> |
| IF2 | Uso de Ponatinib en pacientes con diagnóstico reciente de LMC | <p>Un estudio fue realizado para determinar si ponatinib es efectivo en pacientes con LMC que no han tenido terapias previas con inhibidores tirosin quinasa. Este estudio fue terminado tempranamente y no hay planes inmediatos para iniciar un estudio Nuevo en la población con diagnóstico reciente de LMC.</p> | <p>-En el Prospecto, Sección INDICACIONES, se advierte que Iclusig no está indicado ni se recomienda para el tratamiento de LMC en fase crónica de diagnóstico reciente.</p> <p>-En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte que Iclusig no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico.</p> <p>-En Información Para el Paciente, se advierte que Iclusig no está indicado en pacientes recientemente diagnosticados en etapa crónica de LMC.</p> |
| IF3 | Efecto de Ponatinib en la fertilidad femenina | <p>No se conoce la relevancia en humanos de los efectos observados en los parámetros de fertilidad en ratas. La evidencia clínica de fertilidad reducida en pacientes femeninas tratadas con ponatinib es desconocida dada la recomendación de uso de anticonceptivos eficientes.</p> | <p>-En el Prospecto, Sección USO EN POBLACIONES ESPECIALES, se advierte que, en base a los datos en animales, ponatinib puede dañar la fertilidad en mujeres con potencial reproductor.</p> <p>-En el Prospecto, Sección TOXICOLOGIA PRECLINICA, se advierte que ponatinib puede afectar la fertilidad femenina.</p> |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| Problema de Seguridad | | Descripción del Riesgo | Actividad de Mitigación del Riesgo |
|-----------------------|---|--|---|
| | | | -En el Prospecto, Sección INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PACIENTE, se recomienda advertir a las mujeres con potencial reproductor acerca de la posibilidad de disminución de la fertilidad debido al tratamiento. -En Información Para el Paciente, se informa acerca de la posibilidad de que Iclusig pueda afectar la capacidad para tener hijos. |
| IF4 | Relevancia clínica del estudio de carcinogenicidad | No se conoce la relevancia en humanos del carcinoma de células escamosas de la glándula del clítoris en ratas. No se ha observado evidencia clínica de carcinoma de células escamosas de la glándula del clítoris en pacientes femeninas tratadas con ponatinib. | -En el Prospecto, Sección TOXICOLOGIA PRECLINICA, se advierte que durante un estudio de carcinogenicidad realizado en ratas ponatinib indujo un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de carcinoma de células escamosas del clítoris en hembras. |
| IF5 | Tratamiento de pacientes pediátricos | Ponatinib no ha sido estudiado en niños. Un estudio ha sido planeado, pero no ha comenzado aún. | -En el Prospecto, Sección USO EN POBLACIONES ESPECIALES, se advierte que la seguridad y efectividad de ponatinib no ha sido establecida en pacientes pediátricos. -En Información Para el Paciente, se advierte sobre el desconocimiento de la seguridad y eficacia de Iclusig en niños menores de 18 años de edad. |
| IF6 | Efecto de Ponatinib sobre la exposición a contraceptivos hormonales | Los resultados de estudios in vitro sobre la inducción de las isoenzimas del CYP450 por ponatinib indicaron que ponatinib probablemente no induzca a las isoenzimas del CYP450 y por lo tanto no deberían afectar la efectividad de los anticonceptivos hormonales. No se puede realizar un estudio in vivo para confirmar este resultado debido a que involucraría múltiples dosis de ponatinib dadas a voluntarias femeninas, un régimen al que no se le puede establecer una seguridad. Un método anticonceptivo efectivo debe ser utilizado durante el tratamiento. Se desconoce si ponatinib afecta la efectividad de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional. | No existen actividades de Mitigación del Riesgo. |

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 26 de 84 |

4.4.1. Base de datos para Monitoreo

Catalysis Argentina S.A. mantendrá y actualizará la base de datos de pacientes con la información que recabe del monitoreo de rutina y de las reacciones adversas identificadas de todos los pacientes enrolados.

La planilla consistirá en una base de datos donde se incluyan:

- código unívoco,
- número de centro y nombre,
- sexo,
- fecha de nacimiento,
- apellido y nombre del médico,
- fecha de consentimiento informado (CI),
- localidad,
- dosis / modo de administración, indicación,
- fecha de inicio de la terapia,
- verificación de los controles de rutina realizados, hospitalizaciones,
- descripción de las reacciones adversas reportadas,
- fecha de suspensión del tratamiento (si corresponde).

El Código Unívoco para cada paciente estará compuesto de la siguiente forma:

- i. Inicial del primer nombre
- ii. Inicial del primer apellido
- iii. Fecha nacimiento (MMAAAA)
- iv. ICL (Tratamiento con Iclusig)

Por ejemplo: Raúl Alfonso Fernández, 10-12-1995: **RF10121995ICL**

4.4.2. Recopilación de las reacciones adversas

Dentro del marco del monitoreo de la Seguridad en el uso de **ICLUSIG** se alentará al médico tratante, y por medio de este a los pacientes, a reportar las presuntas reacciones adversas asociadas al uso de **ICLUSIG**.

Se advertirá al médico tratante el proceso y los plazos de reporte según la normativa vigente. Y se facilitarán los formularios para notificación de los eventos: "Formulario de Notificación de Reacciones Adversas" (Anexo 8).

Por otro lado se incluirá en el "Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con Iclusig" (Anexo 5) del paciente en cuestión la presunta Reacción Adversa reportada y se volcará la información de la misma en la base de datos Excel de Monitoreo.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 27 de 84 |

4.5. Análisis y Reporte de la Información

4.5.1. Anualmente Catalysis Argentina S.A. analizará la información recabada del siguiente modo:

- Número de pacientes tratados(n)
- Edad y duración del tratamiento
- Número de pacientes a los que se les modificó la dosis
- Reporte de Reacciones Adversas, especificando especialmente
 - Pancreatitis
 - Mielosupresión
 - Eventos vasculares oclusivos
 - Falla cardíaca
 - Hepatotoxicidad
 - Otras no declaradas en el prospecto

4.5.2. Confeccionará un reporte con la información analizada.

4.5.3. Enviará a la Autoridad Regulatoria (ANMAT) copia del mismo, indicando si en el periodo se observaron cambios en la relación riesgo/ beneficio.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 28 de 84 |

4.6 Revisión bibliográfica

Periódicamente se realizarán revisiones de la información científica disponible emitida por Takeda Pharmaceuticals International Co., debiendo verificar si se modifican o presentan nuevas indicaciones, estudios clínicos o datos de seguridad.

Si durante las revisiones se observan cambios importantes en el perfil del medicamento deberán tomarse acciones inmediatas y entre ellas la revisión del presente plan.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 29 de 84 |

5. Persona de Contacto

| | |
|---|--|
| Nombre | Celestino Gonzalez |
| Cargo/ Función que ocupa en la empresa | Gerente General |
| Teléfono | (011) 4730-2539 |
| Correo electrónico | tino@catalysisargentina.com.ar |

En caso de que el laboratorio decida cambiar el responsable, informará inmediatamente los datos de la persona designada al Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 30 de 84 |

6. Referencias

- ❖ Iclusig Risk Management Plan version 18.0.

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 31 de 84 |

7. Anexos

| | |
|---|---|
| 1 | <i>Proyecto de Prospecto</i> |
| 2 | <i>Proyecto Información para el paciente</i> |
| 3 | <i>Guía para el profesional</i> |
| 4 | <i>Registro de Capacitación del prescriptor</i> |
| 5 | <i>Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con ICLUSIG</i> |
| 6 | <i>Guía de manejo de la medicación para pacientes y/o cuidadores</i> |
| 7 | <i>Consentimiento informado</i> |
| 8 | <i>Formulario de Notificación de Reacciones Adversas</i> |

| | | |
|---|--|---------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 32 de 84 |

Anexo 1

“PROYECTO DE PROSPECTO”

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 33 de 84 |

PROYECTO DE PROSPECTO

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Iclusig 15 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de Iclusig 45 mg contiene:

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

* Componentes de la cubierta.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 34 de 84 |

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

Oclusión arterial:

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

Tromboembolismo venoso:

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

Falla cardíaca:

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

Hepatotoxicidad:

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

1. INDICACIONES

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

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

Limitaciones de uso:

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

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 35 de 84 |

2. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1. Dosis recomendada:

La dosis óptima de ICLUSIG no ha sido establecida. La dosis inicial administrada en Estudio clínicos, fue 45 mg por vía oral, una vez al día. Sin embargo, en un estudio clínico de Fase 2, el 68% de los pacientes requirieron durante el curso del tratamiento, reducción de dosis a 30 mg o 15 mg una vez al día. Comenzar el tratamiento con 45 mg una vez al día. Considerar reducir la dosis en pacientes con LMC en fases crónica (FC) y acelerada (FA) que hayan alcanzado una respuesta citogenética mayor.

Considerar discontinuar el tratamiento si no hay respuesta a los 3 meses (90 días).

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

2.2. Ajuste de dosis en caso de Mielosupresión

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

Tabla 1: Modificación de dosis sugerida para Mielosupresión

| | |
|---|---|
| RAN* < $1 \times 10^9/L$ ó Plaquetas < $50 \times 10^9/L$ | Primer episodio: Interrumpir tratamiento con Iclusig y reanudar a la dosis inicial de 45 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$ |
| | Segundo episodio: Interrumpir tratamiento con Iclusig y reanudar a una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$ |
| | Tercer episodio: Interrumpir tratamiento con Iclusig y reanudar a una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$ |

*RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

2.3. Modificación de la dosis por reacciones adversas no hematológicas

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

Toxicidad hepática

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

Tabla 2: Modificación de dosis recomendada para Toxicidad Hepática

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

LSN* Límite superior normal para el laboratorio

Pancreatitis y Elevación de lipasa

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

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

| | |
|--|--|
| Elevación asintomática de Lipasa sérica Grado 1 o 2 | Considerar interrumpir o reducir la dosis de Iclusig |
| Elevación de Lipasa Grado 3 o 4 (> 2 x LSN*) asintomática o Pancreatitis radiológica asintomática (Pancreatitis Grado 2) | <p>Si ocurre a una dosis de 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir Iclusig y reanudar con 30 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 1,5 x LSN) <p>Si ocurre a una dosis de 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir Iclusig y reanudar con 15 mg tras la recuperación ≤ Grado 1 <p>Si ocurre a una dosis de 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar Iclusig |

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 37 de 84 |

| | |
|----------------------------------|--|
| Pancreatitis sintomática Grado 3 | <p>Si ocurre a una dosis de 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir Iclusig y reanudar con 30 mg tras resolución completa de los síntomas y tras la recuperación de la elevación de lipasa a \leq Grado 1 <p>Si ocurre a una dosis de 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir Iclusig y reanudar con 15 mg tras resolución completa de los síntomas y tras la recuperación de la elevación de lipasa a \leq Grado 1 <p>Si ocurre a una dosis de 5 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar Iclusig |
| Pancreatitis Grado 4 | Discontinuar Iclusig |

*LSN: Límite superior normal para el laboratorio

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

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

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

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

3. DOSAGE Y FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos de 15 y 45 mg.

4. CONTRAINDICACIONES

No posee.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1. Oclusión arterial

Oclusiones arteriales, incluidos infartos de miocardio con desenlace fatal, accidente cerebrovascular, estenosis de las grandes arterias cerebrales y enfermedad vascular periférica grave, han ocurrido en al menos 35% de los pacientes tratados con Iclusig en estudios clínicos de fase 1 y fase 2. Con un seguimiento mínimo de 48 meses de los pacientes que continuaban en el estudio fase 2 (N=133), 33% (150/449) de los pacientes tratados con Iclusig experimentaron eventos oclusivos arteriales cardiovasculares (21%), vasculares periférico (12%), o cerebrovasculares (9%) ; algunos pacientes experimentaron más de un tipo de evento oclusivo arterial. Iclusig puede causar oclusión arterial con riesgo de vida o con desenlace fatal dentro de las 2 semanas de comenzado el tratamiento, y a niveles de dosis tan bajos como 15 mg por día. Iclusig puede causar también oclusión vascular recurrente o multi-sitio. Algunos pacientes han requerido procedimientos de revascularización (coronaria, cerebrovascular y de arterias periféricas).

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

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

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

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

| Edad (Al momento de ingreso al estudio) | Antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia N=218 | Sin antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia N=231 |
|--|--|--|
| 49 o menor | 31% (11/36) | 19% (21/108) |
| 50 a 74 años | 40% (64/158) | 30% (32/109) |
| 75 y mayor | 58% (14/24) | 57% (8/14) |
| Todos los grupos etarios | 41% (89/218) | 26% (61/231) |
| Total | 33% (150/449) | |

Ha ocurrido oclusión cardiovascular, incluyendo infarto de miocardio con desenlace fatal o con riesgo de vida y oclusión de arterias coronarias en el 21% (94/449) de los pacientes tratados con Iclusig. Los pacientes han desarrollado falla cardíaca concurrente o subsecuente al evento isquémico de miocardio. Se observó oclusión cerebrovascular, incluyendo accidente cerebrovascular con desenlace fatal en el 9% (40/449) de los pacientes tratados con Iclusig. Iclusig puede causar estenosis sobre múltiples segmentos de vasos arteriales grandes que irrigan el cerebro (ej: carótida, vertebral, arteria cerebral media).

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

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

5.2. Tromboembolismo venoso

Los eventos de tromboembolismo venoso ocurrieron en el 6% (25/449) de los pacientes tratados con Iclusig, e incluyeron trombosis venosa profunda (10 pacientes), embolismo pulmonar (7 pacientes),

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 39 de 84 |

tromboflebitis superficial (3 pacientes) y trombosis de la vena retiniana con pérdida de visión (2 pacientes).

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

5.3. Insuficiencia cardiaca

En el Estudio de Fase 2, 6% de los pacientes tratados (N=29/449) con Iclusig presentaron insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda grave o con desenlace fatal (48 meses de seguimiento). El 9% de los pacientes (N=39) experimentó algún grado de insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda. Los eventos de insuficiencia cardiaca reportados con mayor frecuencia fueron insuficiencia cardiaca congestiva y la disminución de fracción de eyección (en 14 pacientes cada uno; 3%). Controlar la aparición de signos o síntomas de insuficiencia cardiaca y tratarlos según este clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con Iclusig. Considerar la discontinuación de Iclusig en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardiaca grave.

5.4. Hepatotoxicidad

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

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

5.5. Hipertensión

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

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

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

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 40 de 84 |

5.6. Pancreatitis

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

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

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

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

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

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

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

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

5.8. Neuropatía

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

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

5.9. Toxicidad Ocular

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

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

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 41 de 84 |

5.10. Hemorragia

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

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

5.11. Retención de líquidos

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

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

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

5.12. Arritmias cardíacas

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

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

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

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

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

5.13. Mielosupresión

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

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

5.14. Síndrome de Lisis tumoral

Dos pacientes (<1%) tratados con Iclusig desarrollaron síndrome de lisis tumoral serio. Un caso ocurrió a un paciente con LMC en fase acelerada avanzada y otro caso ocurrió a un paciente con LMC en crisis

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 42 de 84 |

blástica. Se presentó hiperuricemia en el 7% (31/449) de los pacientes. Debido al riesgo potencial de desarrollar Síndrome de lisis tumoral en pacientes con enfermedad avanzada (LMC en fase acelerada, LMC en crisis blástica o LLA Ph+), asegurar una adecuada hidratación y tratar los niveles de ácido úrico elevados antes de iniciar el tratamiento con Iclusig.

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

Se reportaron en la evaluación post-marketing casos de Síndrome de Leuco encefalopatía Posterior Reversible (SLPR – también conocido como Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible - SEPR) en pacientes tratados con Iclusig. SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con síntomas y signos como convulsión, cefalea, disminución del grado de alerta, funcionamiento mental alterado, pérdida de visión y otros trastornos visuales y neurológicos. La hipertensión está a menudo presente y el diagnóstico se realiza con los hallazgos de las imágenes de resonancia magnética (RMN) de cerebro. Si se diagnostica SLPR interrumpir el tratamiento con Iclusig y reanudarlo solo cuando resuelva el evento y si el beneficio de continuar el tratamiento supera el riesgo de SLPR.

5.16. Perforación gastrointestinal y compromiso en la cicatrización de heridas

No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de Iclusig en la cicatrización de heridas. Basado en el mecanismo de acción, Iclusig puede afectar la cicatrización de heridas. Perforación gastrointestinal grave (fistula) ocurrió en un paciente 38 días después de una colecistectomía. Interrumpir Iclusig al menos una semana antes de una cirugía mayor. La decisión de cuando retomar Iclusig después de la cirugía debe ser basada en el juicio clínico respecto de la adecuada cicatrización.

5.17. Toxicidad Embrio-fetal

En base al mecanismo de acción y los hallazgos en estudios en animales, Iclusig puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de Ponatinib a ratas preñadas durante la organogénesis causó efectos adversos sobre el desarrollo a exposiciones inferiores a las exposiciones a la dosis recomendada en humanos. Se debe advertir a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Advertir a mujeres con potencial reproductivo de usar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Iclusig y por 3 semanas después de la última dosis.

6. REACCIONES ADVERSAS

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

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

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 43 de 84 |

6.1. Experiencia en Estudios clínicos

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

LMC o LLA Ph+ con tratamiento previo

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

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

Al momento del análisis (48 meses de seguimiento), 133 pacientes (30%) continuaban en tratamiento (110 LMC-FC; 20 LMC-FA; 3 LMC-CB; 0 LLA Ph+) y la mediana de la duración del tratamiento con Iclusig fue de 32,2 meses en pacientes con LMC-FC, 19,4 meses en pacientes con LMC-FA, 2,9 meses en pacientes con LMC-CB y 2,7 meses en pacientes con LLA Ph+. La mediana de la intensidad de la dosis en pacientes con LMC-FC fue de 29 mg/día o 64% de 45 mg de dosis inicial; la mediana de la intensidad de la dosis fue mayor en pacientes con enfermedad avanzada. El 71% (318/449) de los pacientes experimentaron una interrupción de dosis por más de tres días y al 68% (304/449) hubo que reducirle la dosis.

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

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

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

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

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

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

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

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

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

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

Tratamiento-emergente, todos los eventos de causalidad

(a) Derivados de medición de la tensión arterial (PA) registrada mensualmente durante el estudio.

(b) Incluye isquemia cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica.

(c) Incluye insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, insuficiencia cardiopulmonar, disminución de la fracción de eyección, edema pulmonar, insuficiencia ventricular derecha

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

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

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

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

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

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

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

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

Anormalidades de laboratorio

La mielosupresión fue comúnmente reportada en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de trombocitopenia, neutropenia, y anemia de grado 3 o 4 fue mayor en pacientes con LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+ que en pacientes con LMC-FC (ver tabla 7).

Tabla 7: Anormalidades de laboratorio hematológicas clínicamente relevantes Grado 3/4* en pacientes del Estudio fase 2 (N=449)

| Prueba de Laboratorio | LMC-FC (N=270) (%) | LMC-FA (N=85) (%) | LMC-CB (N=62) (%) | LLA Ph+ (N=32) (%) |
|---|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Hematología | | | | |
| Trombocitopenia (disminución en el recuento de plaquetas) | 35 | 49 | 45 | 47 |
| Neutropenia (disminución del RAN) | 23 | 52 | 48 | 59 |
| Leucopenia (Disminución del RCB) | 12 | 36 | 48 | 63 |
| Anemia (Disminución de la Hgb) | 8 | 31 | 52 | 34 |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | | | |
|---|--|--|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | | | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | | | Pág. 47 de 84 |

| | | | | |
|------------|----|----|----|----|
| Linfopenia | 10 | 25 | 32 | 19 |
|------------|----|----|----|----|

RAN=Recuento absoluto de Neutrófilos, RCB= Recuento de glóbulos blancos, Hgb=Hemoglobina*Reporte utilizando NCI-CTC-AE v 4.0

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio no hematológicas clínicamente relevantes

| Prueba de Laboratorio | Población de seguridad N=449 | |
|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| | Cualquier grado* (%) | CTCAE Grado 3/4 (%) |
| Prueba de la función hepática | | |
| Incremento de ALT | 41 | 6 |
| Incremento de AST | 35 | 4 |
| Incremento de fosfatasa alcalina | 40 | 2 |
| Disminución de Albúmina | 27 | <1 |
| Incremento de Bilirrubina | 13 | <1 |
| Enzimas Pancreáticas | | |
| Incremento de Lipasa | 38 | 13 |
| Incremento de Amilasa | 18 | 3 |
| Químicos | | |
| Incremento de glucosa | 54 | 7 |
| Disminución de fósforo | 33 | 10 |
| Disminución de calcio | 30 | <1 |
| Disminución de sodio | 27 | 5 |
| Disminución de glucosa | 13 | 0 |
| Disminución de potasio | 18 | 2 |
| Incremento de potasio | 19 | 2 |
| Incremento de sodio | 10 | <1 |
| Disminución de bicarbonato | 19 | <1 |
| Incremento de creatinina | 21 | <1 |
| Incremento de calcio | 12 | 0 |
| Incremento de triglicéridos | 3 | <1 |

ALT= Alanina Aminotransferasa, AST= Aspartato Aminotransferasa
*Clasificación utilizando NCI-CTC-AE v 4.0

6.2. Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación de Iclusig. Debido a que estas reacciones son reportadas en forma voluntaria de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer la causalidad a la exposición a la droga:

Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) – también conocido como Síndrome de Encefalopatía posterior reversible (SEPR).

7. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

7.1. Medicamentos que son inhibidores potentes de enzimas CYP3A

Basado en estudios in vitro, Ponatinib es un sustrato del CYP3A y en menor medida de CYP2C8 y CYP2D6. En un estudio de interacción con otras drogas en voluntarios sanos, la administración de Ponatinib concomitantemente con Ketoconazol incrementó el ABC_{0-inf} plasmática de Ponatinib y el C_{max} en 78% y 47% respectivamente. Al administrar Iclusig con inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo,

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 48 de 84 |

Boceprevir, Claritromicina, Conivaptan, jugo de pomelo, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Nefazodona, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telitromicina, Voriconazol), la dosis inicial recomendada debe reducirse. Los pacientes que toman inhibidores potentes del CYP3A en forma concomitante pueden estar en mayor riesgo de sufrir reacciones adversas.

7.2. Medicamentos que son inductores potentes de enzimas CYP3A

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

7.3. Drogas que elevan el pH gástrico

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

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

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

8. USO EN POBLACIONES ESPECIALES

8.1. Embarazo

Resumen de riesgo

Basado en su mecanismo de acción y los resultados en animales, Iclusig puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles de Iclusig en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de Ponatinib a ratas preñadas durante la organogénesis causó eventos adversos en el desarrollo a dosis menores que a las exposiciones en humanos a las dosis recomendadas (Ver "Datos"). Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

Todos los embarazos tienen un riesgo basal de defectos al nacimiento, pérdida o resultados adversos. El riesgo basal de defectos graves al nacimiento y abortos espontáneos para esta población es desconocido. El riesgo basal en la población general de Estados Unidos de defectos graves al nacimiento es 2-4% y de 15-20% de abortos espontáneos para embarazos conocidos clínicamente.

Datos

Datos en animales

Se estudiaron los efectos del Ponatinib sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas preñadas dándoles dosis orales de 0,3, 1 y 3 mg/kg/día durante la organogénesis (25 ratas por grupo). A la dosis tóxica materna de 3 mg/kg/día (equivalente a las ABC en pacientes que recibieron la dosis recomendada de 45 mg/día), Ponatinib causó toxicidad embrio-fetal tal lo demostrado por incremento en la resorción, peso corporal disminuido, alteraciones externas, múltiples alteraciones de tejidos blandos y esqueléticas y reducción de la osificación. La toxicidad embrio-fetal también fue observada a la dosis de 1 mg/kg/día (aproximadamente el 24% el ABC en pacientes que recibieron la dosis recomendada) e involucró múltiples alteraciones de tejidos blandos fetales y esqueléticas, incluyendo reducción de la osificación.

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 49 de 84 |

8.2. Lactancia

No existen datos acerca de la presencia de Ponatinib en la leche humana, los efectos sobre los lactantes o la producción de leche.

Debido al potencial de efectos adversos serios en lactantes debidos a Ponatinib, incluyendo oclusión arterial, tromboembolismo venoso, insuficiencia cardíaca y hepatotoxicidad, se debe advertir a las mujeres de no amamantar durante el tratamiento con Iclusig y por 6 días luego de la última dosis.

8.3. Mujeres y hombres con potencial reproductivo

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

Test de embarazo

Descartar la posibilidad de embarazo en mujeres fértiles antes de iniciar el tratamiento con Iclusig.

Anticoncepción

Mujeres

Advertir a las mujeres fértiles de utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Iclusig y por 3 semanas luego de la última dosis.

Infertilidad

En base a datos en animales, Ponatinib puede dañar la fertilidad en mujeres con potencial reproductor. Se desconoce si los efectos sobre la fertilidad son reversibles.

8.4. Uso pediátrico

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

Datos de toxicidad en animales jóvenes

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

8.5. Uso geriátrico

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

8.6. Insuficiencia hepática

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

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

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 50 de 84 |

con sujetos con función hepática normal. La seguridad de dosis múltiples de Ponatinib o dosis superiores a 30 mg no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática.

9. SOBREDOSIS

Sobredosis con Iclusig fueron reportadas en Estudios clínicos. A un paciente accidentalmente se le administró el contenido entero de un frasco de medicación del estudio vía nasogástrica. El investigador estimó que el paciente recibió 540 mg de Iclusig. Dos horas después de la sobredosis, el paciente tenía un intervalo QT de 520 milisegundos. Los ECGs subsecuentes mostraron ritmo sinusal normal con intervalos QT de 480 y 400 milisegundos. El paciente murió 9 días después de la sobredosis por neumonía y sepsis. Otro paciente accidentalmente se auto-administró 165 mg en el día 2 del ciclo 1. El paciente experimentó fatiga y dolor precordial no cardíaco el día 3. Dosis múltiples de 90 mg. por día durante 12 días en un paciente causaron neumonía, respuesta inflamatoria sistémica, fibrilación auricular, y una derrame pericárdico moderado.

En caso de una sobredosis de Iclusig, interrumpa el tratamiento, vigile al paciente y proporcione el tratamiento de soporte apropiado.

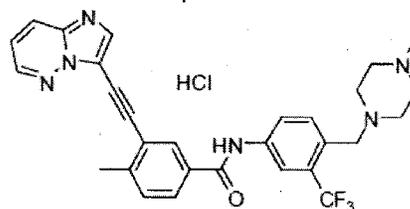
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777

10. DESCRIPCIÓN

Iclusig (Ponatinib) es un inhibidor de quinasa. El nombre químico de Ponatinib clorhidrato es 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}benzamida clorhidrato. La Fórmula molecular es $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O$ que corresponde a un peso molecular de 569,02 g/mol. La estructura se presenta a continuación:



Ponatinib clorhidrato es un polvo casi blanco a amarillo con pKa de 2,77 y 7,8. La solubilidad de Ponatinib a pH 1,7, 2,7 y buffer 7,5 es 7790 mcg/ml, 3,44 mcg/ml y 0,16 mcg/ml, respectivamente, lo que indica una disminución en la solubilidad con el incremento del pH.

Iclusig está disponible en comprimidos blancos, redondos, con recubrimiento para administración oral. Cada comprimido contiene Ponatinib como clorhidrato, equivalente a 15 o 45 mg Ponatinib con los siguientes ingredientes inactivos: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio (tipo B), Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio y el recubrimiento. El recubierto de los comprimidos se compone de Talco, Polietilenglicol, Alcohol polivinílico y Dióxido de titanio.

11. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

11.1. Mecanismo de acción

Ponatinib es un inhibidor de la quinasa. Ponatinib inhibió *in vitro* la actividad de la tirosin quinasa de ABL y la mutación T315I del ABL con concentraciones de IC₅₀ de 0,4 y 2,0 nM, respectivamente. Ponatinib

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 51 de 84 |

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

11.2. Farmacodinamia

En un ensayo celular, concentraciones de Ponatinib de 20 nM (10,65 ng/mL) fueron suficientes para suprimir la mayoría de los clones mutantes de BCR-ABL. Sin embargo, concentraciones de Ponatinib de 40 nM (21,3 ng/mL) fueron necesarias para suprimir la mutación T315I. La mediana y el rango de las concentraciones en estado estacionario de C_{max} y valle (C_{min}) de Ponatinib tras 29 días de una dosis diaria de 15 mg, 30 mg y 45 mg se enumeran en la Tabla 10.

Tabla 9: Exposición mediana, máxima y mínima de Ponatinib en el estado estacionario por grupo de dosis: Población evaluable para PK

| Dosis | Mediana C _{max} (Rango) (nM) | Mediana C _{min} (Rango) (nM) |
|-----------------|--|--|
| 15 mg QD (n=8) | 49 (23-105) | 28 (11-68) |
| 30 mg QD (n=9) | 125 (67-178) | 54 (41-89) |
| 45 mg QD (n=21) | 161 (64-336) | 67 (22-137) |

Las concentraciones de Ponatinib que demostraron en ensayos celulares la supresión de BCR-ABL no mutantes y de la mayoría de los clones mutantes de BCR-ABL, pueden lograrse a una dosis diaria de 15 mg o 30 mg.

La relación intensidad de dosis-seguridad indicó que hay incrementos significativos en eventos adversos grado ≥ 3 (hipertensión, trombocitopenia, pancreatitis, neutropenia, rash, incremento de ALT, incremento de AST, incremento de la lipasa, mielosupresión) por encima del rango de dosis de 15 a 45 mg una vez al día.

In vitro, no hubo una inhibición significativa de la agregación plaquetaria con Ponatinib en concentraciones utilizadas clínicamente y hasta 0,7 $\mu\text{g/mL}$ (1,23 μM).

Electrofisiología cardíaca

Una evaluación del intervalo QT fue realizada en 39 pacientes con cáncer que recibieron 30 mg, 45 mg o 60 mg Iclusig una vez al día. No se detectaron en el estudio grandes cambios en la media del intervalo QTc (es decir, > 20 mseg) respecto al valor basal en el estudio. Sin embargo, un pequeño aumento en la media del intervalo QTc (por ejemplo, < 10 mseg) no puede ser excluido debido a las limitaciones del diseño del estudio. En el Estudio fase 3 de comparación entre Imatinib y Ponatinib, el cambio promedio entre el valor basal y el peor valor de QTcF en los pacientes tratados con Ponatinib (n=124) fue < 10 mseg.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 52 de 84 |

11.3. Farmacocinética

Las medias geométricas (CV%) de C_{max} y $ABC_{(0-t)}$ de 45 mg diarios de Iclusig en un supuesto estado estacionario en pacientes con neoplasias hematológicas avanzadas fueron 73 ng/mL (74%) y 1253 ng*h/mL (73%), respectivamente. Ponatinib administrado como una formulación en cápsulas para investigación a pacientes con cáncer, exhibió incrementos proporcionales a la dosis en ambos, C_{max} y ABC sobre un rango de dosis de 15 a 60 mg. Un análisis de seguridad de intensidad de dosis mostró un aumento significativo en reacciones adversas grado 3 o mayores (por ej., trombocitopenia, neutropenia, rash, elevación de ALT, elevación de AST, pancreatitis, y elevación de lipasa) con un aumento en la intensidad de la dosis.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de Ponatinib es desconocida. Las concentraciones pico de Ponatinib se observan dentro de las 6 horas después de la administración oral de Iclusig. Tras la ingesta de un alimento con alto contenido de grasa o bajo en grasas por 22 voluntarios sanos, las exposiciones plasmáticas de Ponatinib (ABC y C_{max}) no fueron diferentes en comparación con el ayuno.

Distribución

Ponatinib se une a las proteínas plasmáticas en más del 99% *in vitro*. No hay desplazamiento de la 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 geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 1223 litros (102%) tras administración oral de Iclusig 45 mg una vez al día durante 28 días en pacientes con cáncer. Ponatinib es un sustrato débil de la P-gp y ABCG2 *in vitro*. Ponatinib no es un sustrato para polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3) y transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) *in vitro*.

Metabolismo

Al menos 64% de una dosis de Ponatinib tiene metabolismo de fase I y de fase II. El CYP3A4, y en menor medida el CYP2C8, CYP2D6 y CYP3A5 están involucrados en metabolismo de fase I de Ponatinib *in vitro*. Ponatinib también es metabolizado por las esterasas y/o amidasas.

Eliminación

La media geométrica (rango) de la semivida de eliminación terminal de Ponatinib fue aproximadamente de 24 (12 a 66) horas tras la administración oral de 45 mg de Iclusig una vez al día durante 28 días en pacientes con cáncer. La exposición aumentó aproximadamente en un 90% (mediana) [Rango: 20% a 440%] entre la primera dosis y presunto estado estacionario. Ponatinib se elimina principalmente a través de las heces.

Después de una dosis oral única de [¹⁴C]-Ponatinib, aproximadamente el 87% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y aproximadamente el 5% en la orina.

11.4 Interacción con otras drogas:

Coadministración de Ponatinib e inhibidores de CYP3A

La coadministración de una dosis oral única de 15 mg Ponatinib en presencia de Ketoconazol (400 mg diarios), un Inhibidor potente de CYP3A, a 22 voluntarios sanos, incrementó el ABC_{0-inf} y la C_{max} de Ponatinib en 78% y 47%, respectivamente, en comparación con la administración de Ponatinib solo.

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 53 de 84 |

Coadministración de Ponatinib e inductores del CYP3A

La co-administración de una única dosis de 45 mg de Ponatinib en presencia de Rifampicina (600 mg diarios), un inductor potente del CYP3A, a 19 voluntarios sanos, disminuyó las ABC_{0-inf} y C_{max} de Ponatinib en 62% y 42%, respectivamente, en comparación con la administración de Ponatinib solo.

Coadministración con otros sustratos CYP

Estudios *in vitro* indican que Ponatinib no inhibe el metabolismo de sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, o CYP2D6 y no induce el metabolismo de sustratos de CYP1A2, CYP2B6, o de CYP3A.

Coadministración con sustratos de transportadores

In vitro, Ponatinib es un inhibidor de la P-gp y ABCG2 y BSEP [Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción (7.4.)].

In vitro, Ponatinib no inhibió los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos OATP1B1 u OATP1B3, o los transportadores de cationes orgánicos OCT1, OCT2, OAT1, y OAT3.

Coadministración de Ponatinib y medicamentos que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de Ponatinib depende del pH, un mayor pH resulta en menor solubilidad.

La co-administración de una única dosis de 45 mg de Ponatinib en presencia de Lansoprazol (60 mg diarios), un inhibidor de la bomba de protones a 18 voluntarios sanos, redujo el ABC_{0-inf} y la C_{max} de Ponatinib en 6% y 25%, respectivamente, en comparación con la administración de Ponatinib solo.

11.5 Farmacocinética en Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Una dosis de 30 mg de Ponatinib fue administrada a sujetos con función hepática normal (N=8) y a sujetos con insuficiencia hepática leve [Child-Pugh A (N=6)], moderada [Child-Pugh B (N=6)] y grave [Child-Pugh C (N=4)]. En comparación con sujetos con función hepática normal, no hubo tendencia al incremento en la exposición a Ponatinib en sujetos con insuficiencia hepática. Hubo mayor incidencia de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con sujetos con función hepática normal.

Insuficiencia renal

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

12. TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, se administró a ratas macho y a ratas hembra, dosis diarias de 0,05, 0,1, 0,2 y 0,2, 0,4 y 0,8 mg/Kg/día de Ponatinib vía oral, respectivamente. La exposición plasmática en animales a la dosis más alta probada fue 0,3 a 0,8 veces la exposición en humanos (basado en ABC) a dosis de 15 y 45 mg diarios. Ponatinib indujo un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de carcinoma de células escamosas del clítoris en hembras, a una dosis de 0,8 mg/Kg/día.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 54 de 84 |

Ponatinib no fue mutagénico en un Ensayo de mutagénesis bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo aberración cromosómica en linfocitos humanos, ni fue clastogénico en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones 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 disminuyeron con dosis de 1,5 mg/Kg/día, con una exposición equivalente a 0,43 y 1,23 veces del ABC o ABC₀₋₂₄ en estado estacionario diario en humanos, a la dosis recomendada de 45 mg/día (ABC= 1296 h*ng/mL) y 15 mg/día (451,8 h*ng/mL), respectivamente. Se observó evidencia de pérdida de embriones pre y post-implantación en ratas hembra. Aunque no hubo efectos sobre los parámetros de fertilidad masculina en el estudio de fertilidad en ratas, estudios toxicológicos a dosis repetidas en monos mostraron degeneración del epitelio de los testículos de los monos, a exposiciones aproximadamente 3,3 veces la exposición plasmática a la droga en pacientes que recibían la dosis recomendada de 45 mg/día.

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y eficacia de Iclusig en pacientes con LMC y LLA Ph+, cuya enfermedad se consideraba resistente o intolerante al tratamiento previo con inhibidor de la tirosina quinasa (ITK) fueron evaluadas en un estudio internacional multicentro abierto de una sola rama. Los resultados de eficacia que se describen a continuación deben interpretarse dentro del contexto de la información actualizada de seguridad

A todos los pacientes se les administró una dosis inicial de 45 mg de Iclusig una vez al día. Los pacientes fueron asignados a una de los seis cohortes de acuerdo a la fase de su enfermedad (LMC en fase crónica [LMC-FC]; fase acelerada de LMC [LMC-FA]; o crisis blástica LMC/LLA Philadelphia positivo [LMC-CB/LLA Ph+]), resistencia o intolerancia (R/I) a terapia ITK previa, y la presencia de la mutación T315I.

Se definió como resistencia durante el tratamiento de LMC-FC con ITK, a la imposibilidad de alcanzar 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). En LMC-FC se consideraron resistentes a los pacientes que experimentaron una pérdida de respuesta o el desarrollo de una mutación de la quinasa en ausencia de respuesta citogenética completa o progresión a LMC-FA o LMC-CB en cualquier momento en la terapia con ITK. Resistencia en LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+ se definió como la falla en alcanzar una respuesta hematológica mayor (a los 3 meses en LMC-FA, y al mes en LMC-FC, LLA Ph+), la pérdida de respuesta hematológica mayor (en cualquier momento), o el desarrollo de mutación de la quinasa en ausencia de una respuesta hematológica mayor completa durante la terapia previa con ITK.

La intolerancia se definió como la discontinuación del tratamiento previo con ITK debido a toxicidades, a pesar de un manejo óptimo en ausencia de una respuesta citogenética completa en pacientes con LMC-FC o respuesta hematológica mayor en pacientes con LMC-FA, LMC-CB o LLA Ph+.

La variable primaria de eficacia en LMC-FC fue respuesta citogenética mayor (RCM), que incluía las respuestas citogenéticas completas y parciales (RCC y RCP). Las variables secundarias de eficacia en LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+ fueron respuesta hematológica mayor (RHM), definida como respuesta hematológica completa (RHC) o sin evidencia de Leucemia (SEL).

El estudio enroló a 449 pacientes, de los cuales 444 pudieron ser evaluados para el análisis de eficacia: 267 pacientes con LMC-FC (R/I cohorte: N=203, T315I: n=64), 83 pacientes con LMC-FA, 62 pacientes con LMC-CB, y 32 pacientes con LLA Ph+. Cinco pacientes no pudieron ser analizados para eficacia debido a la falta de confirmación del estatus de la mutación T315I, y a que estos pacientes no habían recibido antes tratamiento con Dasatinib o Nilotinib.

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 55 de 84 |

Al momento del análisis, la mediana de la duración del seguimiento para el estudio (todos los cohortes) fue 37,3 meses (mínimo de 48 meses de seguimiento para todos los pacientes que continúan en tratamiento). Las características demográficas de base se describen en la Tabla 11.

Tabla 10: Características demográficas y de la enfermedad

| Características del paciente al inicio | Población eficacia N=444 |
|--|-----------------------------|
| Edad | |
| Mediana, años (rango) | 59 (18 a 94) |
| Género, n (%) | |
| Masculino | 236 (53%) |
| Raza, n (%) | |
| Asiática | 57 (13%) |
| Negra o Americano-Africano | 25 (6%) |
| Blanca | 349 (79%) |
| Otros | 13 (3%) |
| Estatus ECOG, n (%) | |
| ECOG= 0 o 1 | 409 (92%) |
| Evolución de la enfermedad | |
| Mediana del Tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (rango) | 6,1 (0,3 de 28,5) |
| Resistencia al tratamiento previo con ITK, n (%) | 374 (88%) |
| Presencia de uno o más mutaciones de quinasa BCR-ABL | 244 (55%) |
| Terapia previa con ITKs – número ITKs previos aprobados, n (%) | |
| 1 | 29 (7%) |
| 2 | 166 (37%) |
| ≥3 | 249 (56%) |

*De los pacientes con una o más mutaciones en el dominio quinasa de BCR-ABL detectadas al inicio, 37 mutaciones únicas fueron detectadas.

En el momento del análisis, había 133 pacientes en curso (110 pacientes con LMC-FC; 20 con LMC-FA; 3 pacientes con LMC-CB; 0 con LLA Ph+) y la mediana de la duración del tratamiento con Iclusig fue 32,2 meses en pacientes con LMC-FC, 19,4 meses en pacientes con LMC-FA, 2,9 meses en los pacientes con LMC-CB y 2,7 meses en pacientes con LLA Ph+.

Los resultados de eficacia se resumen en las tablas 12 y 13.

Tabla 11: Eficacia de Iclusig en Pacientes con LMC en Fase Crónica intolerantes o resistentes

| | Total (N=267) | Cohorte | |
|---|------------------|------------------------|-------------------------|
| | | Cohorte R/I (N=203) | Cohorte T315I (N=64) |
| Respuesta citogenética | | | |
| Mayor ^a (RCM) % (IC 95%) | 55% (49,62) | 51% (44,58) | 70% (58,81) |
| Completo (RCC) % (IC 95%) | 46% (40,52) | 40% (33,47) | 66% (53,77) |
| Respuesta molecular mayor^b % (IC 95%) | 39% (33,46) | 34% (27,40) | 58% (45,70) |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 56 de 84 |

^a La variable primaria para los cohortes con LMC-FC fue RCM a los 12 meses, que combina ambas RCC (sin células Ph+ detectables) y RCP (1% a 35% de células pH+ en por lo menos 20 metafases).

^b de las variables secundarias para las cohortes de LMC-FC fue la RCM (proporción de pacientes quienes reúnen criterio para RCM al menos una vez luego de iniciado el estudio) medida en sangre periférica. Definido como un cociente $\leq 0,1\%$ de transcritos de BCR-ABL/ABL en la Escala Internacional (IS, siglas en inglés de International Scale) (ej, $\leq 0,1\%$ BCR-ABL^{IS}, los pacientes deben tener el transcripto b2a2/b3a2 (p210)), en sangre periférica medido mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa cuantitativa (qRT-PCR).

En los pacientes con LMC-FC que alcanzaron una RCM o RMM, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2,8 meses (rango: 1,6 a 11,3 meses) y 5,5 meses (rango: 1,8 a 47,4 meses), respectivamente. Con un seguimiento mínimo de 48 meses, la mediana de la duración de las RCM (rango: 2,7 a +50,3 meses) aún no habían sido alcanzadas.

Tabla 12: Eficacia de Iclusig en pacientes con enfermedad avanzada resistentes o intolerantes (Incluidos R/I y cohorte T315I)

| | LMC-FA Todos (N=83) | LMC-CB Todos (N=62) | LLA Ph+ Todos (N=32) |
|--|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Respuesta Hematológica | | | |
| Mayor ^a (RHM) % (IC 95%) | 57% (45,68) | 31% (20,44) | 41% (24,59) |
| Completa ^b (RHC) % (IC 95%) | 51% (39,62) | 21% (12,33) | 34% (19,53) |

^a Variable primario para los pacientes con LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+ fue la RHM a los 6 meses, que combina respuesta hematológica completa y la no evidencia de Leucemia.

^b RHC: Leucocitos \leq LSN institucional, RAN \geq 1000/mm³, plaquetas \geq 100.000/mm³, sin blastos o promielocitos en sangre periférica, blastos en médula ósea \leq 5%, $<$ 5% mielocitos + metamielocitos en sangre periférica, basófilos $<$ 5% en sangre periférica, sin compromiso extra medular (incluyendo ausencia de hepatomegalia o esplenomegalia).

La mediana del tiempo hasta la RHM en pacientes con LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+ fue de 0,7 meses (rango: 0,4 a 5,8 meses), 1,0 mes (rango 0,4 a 3,7 meses) y 0,7 meses (rango: 0,4 a 5,5 meses), respectivamente. La mediana de la duración de la RHM en pacientes con LMC-FA, LMC-CB y LLA Ph+ fue de 12,9 meses (rango: 1,2 a +52 meses), 6,0 meses (rango: 1,8 a 47,4 meses) y 3,2 meses (rango: 1,8 a 12,8 meses), respectivamente.

14. INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PACIENTE

Aconsejar a los pacientes que lean el contenido de la “Información para pacientes”.

Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

Informar a los pacientes de que han ocurrido eventos serios de trombosis arterial (incluida estenosis arterial que en ocasiones requirió revascularización) y eventos de tromboembolismo venoso. Aconsejar a los pacientes de comunicarse inmediatamente con su médico ante cualquier síntoma que sugiera bloqueo por coágulo sanguíneo tal como dolor en el pecho, falta de aire, debilidad en una parte del cuerpo, problemas en el habla, dolor de pierna o edemas de piernas.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 57 de 84 |

Falla cardíaca y arritmias cardíacas

Informar al paciente sobre la posibilidad de falla cardíaca y ritmo cardíaco anormalmente lento o rápido. Advertir a los pacientes de contactar a su médico si experimentan síntomas tales como falta de aire, dolor en el pecho, palpitaciones, mareos o desmayos.

Hepatotoxicidad

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollo de alteraciones en la función hepática y hepatotoxicidad severa. Advertir a los pacientes de comunicarse inmediatamente con su médico si presenta signos de falla hepática, como ictericia, anorexia, sangrado o hematomas.

Hipertensión

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar hipertensión o empeoramiento de hipertensión pre-existente. Advertir a los pacientes de contactar a su médico en caso de aumento de la tensión arterial o ante síntomas de hipertensión tales como confusión, cefalea, mareos, dolor de pecho, falta de aire.

Pancreatitis

Informar a los pacientes acerca de la posibilidad de desarrollar pancreatitis que puede estar acompañada por náuseas, vómitos, dolor o malestar abdominal, y de reportar inmediatamente estos síntomas.

Neuropatía

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar neuropatía periférica o craneal mientras se encuentra en tratamiento con Iclusig. Advertir a los pacientes de reportar síntomas de neuropatía, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, discomfort, sensación de quemazón, dolor neuropático o debilidad.

Toxicidad ocular

Informar a los pacientes de la posibilidad de toxicidad ocular mientras se encuentra en tratamiento con Iclusig. Advertirles de reportar síntomas de toxicidad ocular, como visión borrosa, sequedad ocular o dolor en los ojos.

Hemorragia

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de sufrir hemorragias serias y de contactar inmediatamente a su médico ante cualquier síntoma sugestivo de hemorragia como ser, sangrado inusual o aparición de hematomas con facilidad.

Retención de líquidos

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de presentar retención de líquidos y de contactar a su médico ante síntomas como hinchazón de piernas, inflamación abdominal, aumento de peso o falta de aire.

Mielosupresión

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de presentar recuento bajo de células sanguíneas; informarles que deben reportar inmediatamente si presentan fiebre, particularmente si se sospecha que está asociada a una infección.

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 58 de 84 |

Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Informar a los pacientes que pueden desarrollar Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible durante el tratamiento con Iclusig. Advertir a los pacientes de reportar síntomas como convulsiones, cefalea, disminución del estado de alerta, alteración en las funciones mentales, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas.

Compromiso en la cicatrización de heridas y perforación gastrointestinal

Advertir a los pacientes de informar a su médico si planean realizarse una intervención quirúrgica o la han tenido recientemente.

Informar a los pacientes que se han reportado casos de perforación gastrointestinal.

Toxicidad Embrio-fetal

Advertir a las mujeres y hombres con potencial reproductor acerca de los riesgos para el feto. Aconsejar a las mujeres fértiles utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Iclusig y por 3 semanas luego de la última dosis. Advertir a las mujeres de informar al médico si sospecha o sabe que está embarazada.

Lactancia

Advertir a las mujeres de no amamantar mientras se encuentre en tratamiento con Iclusig y por 6 días luego de la última dosis.

Infertilidad

Advertir a las mujeres con potencial reproductor acerca de la posibilidad de disminución de la fertilidad debido a Iclusig.

Instrucciones para la toma de Iclusig

Advertir a los pacientes de tomar Iclusig exactamente como se le prescribió y de no cambiar la dosis ni suspender Iclusig a menos que su médico se lo indique. Iclusig puede ingerirse con o sin alimentos. Los comprimidos de Iclusig deben tragarse enteros. Los pacientes no deben aplastar ni disolver los comprimidos.

Los pacientes no deben ingerir dos dosis al mismo tiempo aunque se hayan olvidado de una de ellas.

Lactosa

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

15. CONSERVACIÓN

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°

Titular del certificado: Pint Pharma International S.A. - Suiza.

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 59 de 84 |

Elaborado por Patheon Inc. – 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canadá.
 Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López,
 Pcia. Bs. As., Argentina.
 Director Técnico: Alicia Norma Cavallero – Farmacéutica
 Rev. 10-2017

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|---------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 60 de 84 |

Anexo 2

“PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE”

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 61 de 84 |

PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada

Industria Canadiense

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

Iclusig puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

Coágulos u obstrucciones en sus vasos sanguíneos (arterias y venas).

Los coágulos u obstrucciones en sus vasos sanguíneos pueden causar ataques cardíacos, infarto, accidente cerebro vascular, o muerte. Los coágulos u obstrucciones en sus vasos sanguíneos pueden evitar que la sangre circule adecuadamente hacia su corazón, cerebro, intestinos, piernas, ojos y otras partes de su cuerpo. Puede llegar a necesitar cirugía de urgencia o internación hospitalaria. Solicite atención médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Dolor u opresión en el pecho
- Dolor en los brazos, piernas, espalda, cuello, o mandíbulas
- Respiración entrecortada
- Entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo
- Hinchazón de las piernas
- Dificultad para hablar
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Dolor intenso en la zona abdominal
- Visión disminuida o pérdida de la visión

Los coágulos u obstrucciones en los vasos sanguíneos pueden ocurrir en personas con o sin factores de riesgo cardíacos y de enfermedad de los vasos sanguíneos, incluyendo personas de 50 años de edad o más jóvenes. Los factores de riesgo más comunes para estos problemas son antecedentes de presión alta (hipertensión), niveles de grasas altos en sangre (hiperlipidemia) y enfermedad cardíaca. Coágulos u obstrucciones en los vasos sanguíneos ocurren más frecuentemente en personas a medida que envejecen, y en personas con antecedentes de flujo sanguíneo disminuido, presión sanguínea alta, diabetes o niveles de grasas altos en sangre.

Problemas cardíacos. Iclusig puede causar problemas cardíacos, incluyendo falla cardíaca la cual puede ser seria y llevar a la muerte. Falla cardíaca significa que su corazón no bombea sangre lo suficientemente bien. Iclusig puede causar también latidos cardíacos irregulares acelerados o lentos y ataque cardíaco. Su médico lo controlará por posibles problemas de corazón durante su tratamiento con Iclusig. Solicite atención médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas: respiración entrecortada, dolor en el pecho, latidos cardíacos rápidos o irregulares, mareos o confusión.

Problemas de Hígado Iclusig puede causar problemas hepáticos, incluyendo falla hepática, la cual puede ser severa y puede llevar a la muerte. Su médico le indicará análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Iclusig para evaluar posibles problemas de hígado. Solicite atención médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas de falla hepática durante el tratamiento:

- Color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos (Ictericia)

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 62 de 84 |

- Orina oscura “color té”
- Somnolencia
- Pérdida del apetito
- Hemorragias o moretones

Ver “Cuáles son los posibles efectos adversos de Iclusig para información sobre efectos adversos.

¿Qué es Iclusig?

Iclusig es un medicamento recetado utilizado para tratar adultos que padecen:

- Fase crónica, fase acelerada o crisis blástica de leucemia mieloide crónica (LMC) o leucemia linfoblástica aguda Cromosoma de Philadelphia positivo (Ph+ LLA) que no pueden ser tratados con ningún otro medicamento inhibidor de la tirosin quinasa (ITK)
- Una mutación específica (T315I-positivo) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica de LMC o en LLA Ph+

Iclusig no está indicado en pacientes recientemente diagnosticados en etapa crónica de LMC. Se desconoce si Iclusig es seguro y efectivo en niños menores de 18 años de edad.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Iclusig?

Antes de tomar Iclusig informe a su médico si usted:

- Tiene antecedentes de coágulos sanguíneos en sus vasos sanguíneos (arterias o venas)
- Tiene problemas cardíacos, incluyendo falla cardíaca, latidos cardíacos irregulares y prolongación del intervalo QT
- Tiene diabetes
- Tiene antecedentes de colesterol alto
- Tiene problemas de hígado
- Tuvo inflamación de páncreas (pancreatitis)
- Tiene elevada presión sanguínea
- Está embarazada o tiene pensado quedar embarazada. Iclusig puede causar daño a su futuro bebé.
- Tiene problemas de sangrado
- Tiene una cirugía programada
- Es intolerante a la lactosa. Los comprimidos de Iclusig contienen lactosa
- Toma jugo de pomelo
- Tiene alguna otra condición médica

Su médico le efectuará un test de embarazo antes de que usted comience el tratamiento con Iclusig

Usted no debe quedar embarazada durante el tratamiento con Iclusig

Para las mujeres que pueden quedar embarazadas

- Utilice un método efectivo de control de la natalidad durante el tratamiento y por **3 meses** después de tomar la última dosis de Iclusig
- Informe inmediatamente a su médico si usted ha quedado embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con Iclusig
- Iclusig puede afectar su capacidad para tener hijos. Informe a su médico si esto es una preocupación para usted.

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 63 de 84 |

- Se encuentra amamantando o planea amamantar. Se desconoce si Iclusig pasa a la leche materna. No amamante a su bebé durante el tratamiento y por los **6 días** posteriores a la última dosis de Iclusig.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que se encuentra tomando, incluyendo medicamentos recetados, los de venta libre, vitaminas y suplementos vegetales. Iclusig y otros medicamentos pueden afectarse entre sí causando efectos adversos. Conozca los medicamentos que está tomando. Tenga una lista de ellos para mostrarla a su médico cuando usted toma un nuevo medicamento.

¿Cómo debería tomar Iclusig?

- Tome Iclusig tal como su médico le indicó que lo hiciera
- Trague el comprimido entero. No mastique o disuelva los comprimidos
- Puede tomar Iclusig con o sin alimentos
- Si usted olvida tomar una dosis de Iclusig, tome la próxima en el momento estipulado para la misma. No tome dos dosis juntas para compensar la dosis olvidada
- Si usted toma un exceso de Iclusig, llame a su médico o concurra al hospital o central de emergencias más cercana lo más pronto posible.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Iclusig?

Iclusig puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

- **Ver “¿Cuál es la información más importante que yo debería conocer acerca de Iclusig?”**
- **Presión arterial alta.** Su presión arterial deberá ser controlada regularmente y cualquier evento de presión sanguínea elevada deberá ser tratada mientras esté tomando Iclusig. Informe a su médico si usted experimenta confusión, dolor de cabeza, mareos, dolor en el pecho o respiración entrecortada.
- **Inflamación del páncreas (pancreatitis).** Los síntomas incluyen dolor en el área abdominal, náusea, vómitos. Su médico podrá practicarle análisis de sangre para descartar pancreatitis durante el tratamiento con Iclusig.
- **Neuropatía.** Iclusig puede causar daño a los nervios en sus brazos, manos, piernas o pies (neuropatía). Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento con Iclusig:
 - Debilidad muscular, temblores, ardor, dolor y pérdida de la sensibilidad en manos y pies.
 - Visión doble y otros problemas de vista, dificultad en los movimientos del ojo, hundimiento o caída de los párpados, caída facial, cambios en el gusto.
- **Efectos en los ojos.** Serios problemas oculares que pueden llevar a ceguera o a la visión borrosa pueden ocurrir con Iclusig. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas: sangrado ocular, percepción de destellos o luces, sensibilidad a la luz, “floaters” (visión de pequeñas partículas flotantes a través del ojo), ojos inflamados, enrojecidos, o con picazón, dolor ocular. Su médico chequeará el estado de su visión antes y durante su tratamiento con Iclusig.
- **Hemorragia severa.** Iclusig puede causar hemorragia que puede ser grave y hasta puede llevar a la muerte. Informe a su médico si usted presenta algunos signos de sangrado durante el tratamiento con Iclusig, incluyendo:
 - vomita sangre o sus vómitos tienen el aspecto de granos de café
 - el color de la orina es rosado o marrón
 - heces rojas o negras (con aspecto de alquitrán)

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 64 de 84 |

- tuse con sangre o con coágulos de sangre
- sangrado inusual o moretones en la piel
- sangrado menstrual que es mayor que el habitual
- sangrado vaginal inusual
- sangrado frecuente de la nariz
- somnolencia o dificultad para mantenerse despierto
- confusión
- dolor de cabeza
- cambios en el habla
- **Retención de Líquidos.** Su cuerpo puede retener muchos fluidos (retención de líquidos). Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas durante su tratamiento con Iclusig:
 - hinchazón de las manos, tobillos, pies, cara o en todo el cuerpo
 - aumento de peso
 - respiración entrecortada y tos
- **Irregularidades en la frecuencia cardíaca.** Iclusig puede causar irregularidades en la frecuencia cardíaca. Informe a su médico inmediatamente si usted experimenta pérdida de conciencia, mareos, palpitaciones, desmayos, opresión y dolor en el pecho.
- **Disminución en el recuento sanguíneo.** Iclusig puede causar disminución en el recuento sanguíneo. Su médico tratante controlará regularmente sus recuentos sanguíneos mientras dure el tratamiento con Iclusig. Informe inmediatamente a su médico si presenta fiebre o algún signo de infección mientras toma Iclusig.
- **Síndrome de lisis tumoral (SLT).** El SLT es causado por la rápida destrucción de las células tumorales. El SLT puede provocar:
 - falla renal y la necesidad de diálisis
 - frecuencia cardíaca anormal
 Su médico tratante le indicará análisis de sangre para evaluar SLT.
- **Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)** Iclusig puede desencadenar una condición llamada Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible. Informe inmediatamente a su médico si presenta dolores de cabeza, confusión, convulsiones, cambios en la visión, problemas para pensar.
- **Posibles problemas de cicatrización:** si usted debe someterse a una cirugía, informe a su médico que está tomando Iclusig. Usted deberá suspender el tratamiento con Iclusig al menos una semana antes de su cirugía programada.
- **Úlcera gástrica o perforación de la pared intestinal.** Informe a su médico inmediatamente si usted presenta los siguientes síntomas.
 - dolor agudo en el área abdominal
 - hinchazón abdominal
 - fiebre alta

Los efectos adversos más comunes de Iclusig, incluyen:

- Dolor en el área abdominal
- Erupción cutánea
- Constipación
- Dolor de cabeza
- Piel seca
- Cansancio

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 65 de 84 |

- Presión arterial alta
- Fiebre
- Dolor articular
- Náuseas
- Diarrea
- Aumento de la Lipasa sérica
- Vómitos
- Dolor muscular
- Dolor en brazos, manos, piernas y pies

Su médico tratante podrá cambiarle la dosis, suspenderla temporariamente o suspender permanentemente el tratamiento con Iclusig si usted presenta ciertos efectos adversos. Informe a su médico tratante si usted presenta algún efecto secundario que le molesta o que no se remite.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de Iclusig. Para mayor información, consulte a su médico.

Comuníquese con su médico para asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. También puede comunicarlos directamente a <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>, o llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234.

Como debo conservar Iclusig?

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

Mantener Iclusig y todos los medicamentos fuera del alcance de niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de Iclusig.

A veces se recetan medicaciones para fines distintos de los que se enumeran en esta guía. No utilizar para otras condiciones que no fueran las indicadas. No dar Iclusig a otras personas incluso si estas personas presentan los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño. Puede consultar con el médico la información acerca Iclusig dirigida a profesionales de la salud.

Cuáles son los componentes de Iclusig?

Principio activo: Ponatinib

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°

Titular del certificado: Pint Pharma International S.A. - Suiza.

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

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

Director Técnico: Alicia Cavallero – Farmacéutica

Rev. 10-2017

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|---------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 66 de 84 |

Anexo 3

“GUIA PARA EL PROFESIONAL”

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 67 de 84 |

GUÍA PARA PROFESIONALES

Iclusig (Ponatinib)

Denominación común Argentina (DCA):
PONATINIB
 Clasificación ATC: L01XE24

INDICACIONES

Las indicaciones se limitan a:

- Tratamiento de pacientes adultos en fase crónica, fase acelerada o fase blástica de leucemia mieloide crónica (LMC) o leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (ITK) (Ph+ALL) para quienes no se les indicó terapias con otros Inhibidor de kinasa
- Tratamiento de pacientes adultos con LMC T315I- positivo (fase crónica, fase acelerada o fase blástica) o T315I-positivo Ph+ALL

Limitaciones de uso:

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

RIESGOS ACTUALIZADOS DE OCLUSIÓN ARTERIAL Y TROMBOEMBOLISMO VENOSO RESALTADOS EN EL PROSPECTO

La oclusión arterial ocurrió en al menos 35% de los pacientes tratados con Iclusig. Algunos de los pacientes experimentaron más de un tipo de evento.

Los eventos observados incluyen:

- Infarto fatal de miocardio
- Ataque
- Estenosis de la arteria mayor de las venas del cerebro
- Enfermedad vascular periférica severa, y necesidad urgente de proceso de revascularización
- Tromboembolismo venosos ocurrió en el 6% de pacientes tratados con Iclusig.

Oclusión arterial

Iclusig puede causar oclusión arterial fatal dentro de las dos semanas de comenzado el tratamiento, en los niveles de dosis menores de 15 mg por día.

Pacientes con o sin factores de riesgo cardiovasculares, incluyendo pacientes de 50 años o más jóvenes, experimentaron estos eventos (Ver Tabla 1)

| Edad (en el momento de comienzo del estudio) | Historial de Isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia (N=218) | Sin historial de Isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia (N=231) |
|--|--|--|
| 49 o más jóvenes | 31% (11/36) | 19% (21/108) |
| 50 a 74 años | 40% (64/158) | 30% (32/109) |
| 75 y mayores | 58% (14/24) | 57% (8/14) |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 68 de 84 |

| | | |
|----------------------------|---------------|--------------|
| Todos los grupos de edades | 41% (89/218) | 26% (61/231) |
| Total | 33% (150/449) | |

Tromboembolismo venoso

Los eventos de tromboembolismo venoso ocurrieron en el 6% de los pacientes tratados con Iclusig, incluyendo trombosis venosa profunda (10 pacientes), embolia pulmonar (7 pacientes), tromboflebitis superficial (3 pacientes), trombosis de vena retinal (2 pacientes) con pérdida de visión.

CONSIDERACION DE DOSIS

No se ha identificado la dosis óptima aún.

En los estudios clínicos, la dosis inicial fue de 45 mg administrada una vez al día oralmente. De todas maneras, en la fase 2, el 68% de los pacientes requirió una reducción de la dosis de 30 mg a 15 mg una vez al día durante el curso de la terapia. En el momento del análisis, había 133 pacientes ongoing (110 pacientes con LMC-FC; 20 pacientes con LMC-FA; 3 pacientes con LMC-FB; 0 pacientes con Ph+ALL), y la duración media del tratamiento de Iclusig fue de 32.2 meses en pacientes con LMC-FC, 19.4 meses en pacientes con LMC-FA, 2.9 meses en pacientes con LMC-FB y 2.7 meses en pacientes con Ph+ALL.

Comenzar con dosis de 45 mg una vez por día. Considerar la reducción de dosis de Iclusig para LMC fase crónica y LMC fase acelerada en pacientes que han logrado una gran respuesta citogenética. Considerar discontinuar Iclusig si no hubo respuesta en los 3 meses (90 días). Interrumpir o discontinuar Iclusig inmediatamente por oclusión arterial.

Considerar modificación de dosis o la discontinuación de Iclusig en pacientes que desarrollan tromboembolismo venoso serio. No volver a empezar con Iclusig en pacientes con reacciones de oclusión venosa o arterial a menos que el beneficio potencial sobrepase el riesgo de oclusiones arteriales o venosas recurrentes y en pacientes que no tienen otra opción de tratamiento.

OTROS RIESGOS SERIOS INCLUIDOS EN ADVERTENCIAS

- **Insuficiencia cardíaca**, incluyendo fatalidades, ocurridas en el 9% de pacientes tratados con Iclusig. Controlar la función cardíaca. Interrumpir o parar el tratamiento con Iclusig en caso de insuficiencia cardíaca nueva o empeoramiento.
- **Hepatotoxicidad**, ocurrió insuficiencia hepática y muerte en pacientes tratados con Iclusig. Controlar la función hepática. Interrumpir Iclusig si se sospecha de hepatotoxicidad.

Información adicional. Disposición ANMAT 4622

Iclusig se encuentra registrada bajo el régimen de "Condiciones Especiales" lo que implica que posee un Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad y por lo tanto el profesional tratante debe llevar un registro sistematizado del seguimiento de la eficacia y seguridad del medicamento" a los efectos de contar con tal información en el momento de la solicitud de reinscripción anual del medicamento.

| | | |
|---|--|---------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 69 de 84 |

Anexo 4

“REGISTRO DE CAPACITACIÓN DEL PRESCRIPTOR”

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 70 de 84 |

Registro de Capacitación del prescriptor

| | |
|---|--|
| Fecha de capacitación: | |
| Nombre del entrenador: | |
| Datos del profesional prescriptor | |
| Nombre: | |
| Matrícula: | |
| Institución: | |
| Teléfono de Contacto: | |
| Mail de Contacto: | |
| Temario | |
| <input type="checkbox"/> Prospecto <input type="checkbox"/> Información sobre el registro de prescriptores <input type="checkbox"/> Registro del paciente, incluyendo asignación de codificación del paciente <input type="checkbox"/> Dosificación <input type="checkbox"/> Consentimiento informado <input type="checkbox"/> Precauciones y Reacciones Adversas <input type="checkbox"/> Monitoreo del paciente <input type="checkbox"/> Notificación de Reacciones adversas <input type="checkbox"/> Otro..... | |
| Material entrega al profesional | |
| <input type="checkbox"/> Prospecto <input type="checkbox"/> Información para el paciente <input type="checkbox"/> Guía para el profesional <input type="checkbox"/> Guía para el paciente y/o cuidador <input type="checkbox"/> Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con ICLUSIG <input type="checkbox"/> Consentimiento informado <input type="checkbox"/> Formulario para notificación de Reacciones Adversas | |
| <p>Yo doy el consentimiento para incluir mis datos en la base de datos de médicos Prescriptores de ICLUSIG a Catalysis Argentina S.A quien cuidará la información con acceso restringido de acuerdo a la Ley de Protección de Datos Personales. Entiendo que la misma puede ser transmitida ANMAT para cumplir con la Disposición 4622/12. Además de acuerdo a la Ley da Protección de Datos personales, puedo requerir al administrador de la base de datos, dejen de recolectarse mis datos en dicha base.</p> | |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 71 de 84 |

| | |
|---------------------------|------------------------------------|
| Firma y sello del Médico: | Firma y aclaración del entrenador: |
|---------------------------|------------------------------------|

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|---------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 72 de 84 |

Anexo 5

“FORMULARIO DE REGISTRO Y MONITOREO DE PACIENTES TRATADOS CON ICLUSIG”

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 73 de 84 |

Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con ICLUSIG (Conforme Disposición 4622/2012 y Disposición Autorizante XXX)

| | |
|--|--|
| Número de Centro: | |
| Nombre del Centro: | |
| Dirección: | |
| Nombre del Médico: | |
| Número de la Matrícula del médico: | |
| A Reportar en junio y diciembre de cada año de cada paciente que haya estado expuesto al tratamiento con ICLUSIG ® en algún periodo | |
| Iniciales Paciente: (Ej: Ana Perez: AP) | |
| Fecha de Nacimiento (Mes-Año: MMAAAA) | |
| Sexo | <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino |
| Localidad: | |
| Fecha de consentimiento: | |
| Indicación | |
| Fecha de Inicio de Tratamiento: | |
| Hematología al Inicio del tratamiento: | Hematocrito: |
| | Glóbulos Blancos Absolutos y Relativos: |
| | Plaquetas: |
| Citogénico al inicio del tratamiento: | |
| Molecular al Inicio del Tratamiento | |
| Mutaciones al inicio del Tratamiento (si corresponde) | |
| Dosis diaria recibida: | |
| Medicación concomitante (genérico, dosis, fecha de comienzo y fin) | |
| Última hematología antes de la fecha del reporte: | |
| Último cito genético antes de la fecha del reporte: | |
| Último molecular antes de la fecha del reporte: | |
| Evento Adverso (EA) y seriedad: | |
| En el caso del EA hubiese sido reportados como SAE, número | |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 74 de 84 |

| | |
|--|--|
| de reporte online: | |
| Fecha de suspensión del tratamiento (si corresponde) | |
| Hospitalización | <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI Fecha de Ingreso / Egreso: Motivo: Tratamientos: |

Por favor, lea la ficha técnica antes de prescribir este medicamento.

Firma y sello del médico:

Fecha: / /

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|---------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 75 de 84 |

Anexo 6

“GUIA DE MANEJO DE LA MEDICACIÓN PARA PACIENTES Y/O CUIDADORES”

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 76 de 84 |

GUIA DE MANEJO DE LA MEDICACIÓN PARA PACIENTES Y PARA AQUELLOS QUE LO ASISTAN

ICLUSIG PONATINIB Comprimidos recubiertos

¿Cuál es la información más importante que yo debería conocer acerca de Iclusig?
Iclusig puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

Coágulos u obstrucciones en sus vasos sanguíneos (arterias y venas).

Los coágulos u obstrucciones en sus vasos sanguíneos pueden causar ataques cardíacos, infarto, accidente cerebro vascular, o muerte. Los coágulos u obstrucciones en sus vasos sanguíneos pueden evitar que la sangre circule adecuadamente hacia su corazón, cerebro, intestinos, piernas, ojos y otras partes de su cuerpo. Puede llegar a necesitar cirugía de urgencia o internación hospitalaria. Solicite atención médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Dolor u opresión en el pecho
- Dolor en los brazos, piernas, espalda, cuello, o mandíbulas
- Respiración entrecortada
- Entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo
- Hinchazón de las piernas
- Dificultad para hablar
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Dolor intenso en la zona abdominal
- Visión disminuida o pérdida de la visión

Los coágulos u obstrucciones en los vasos sanguíneos pueden ocurrir en personas con o sin factores de riesgo cardíacos y de enfermedad de los vasos sanguíneos, incluyendo personas de 50 años de edad o más jóvenes. Los factores de riesgo más comunes para estos problemas son antecedentes de presión alta (hipertensión), niveles de grasas altos en sangre (hiperlipidemia) y enfermedad cardíaca. Coágulos u obstrucciones en los vasos sanguíneos ocurren más frecuentemente en personas a medida que envejecen, y en personas con antecedentes de flujo sanguíneo disminuido, presión sanguínea alta, diabetes o niveles de grasas altos en sangre.

Problemas cardíacos. Iclusig puede causar problemas cardíacos, incluyendo falla cardíaca la cual puede ser seria y llevar a la muerte. Falla cardíaca significa que su corazón no bombea sangre lo suficientemente bien. Iclusig puede causar también latidos cardíacos irregulares acelerados o lentos y ataque cardíaco. Su médico lo controlará por posibles problemas de corazón durante su tratamiento con Iclusig. Solicite atención médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas: respiración entrecortada, dolor en el pecho, latidos cardíacos rápidos o irregulares, mareos o confusión.

Problemas de Hígado Iclusig puede causar problemas hepáticos, incluyendo falla hepática, la cual puede ser severa y puede llevar a la muerte. Su médico le indicará análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Iclusig para evaluar posibles problemas de hígado. Solicite atención médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas de falla hepática durante el tratamiento:

- Color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos (Ictericia)

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 77 de 84 |

- Orina oscura "color té"
- Somnolencia
- Pérdida del apetito
- Hemorragias o moretones

Ver "Cuáles son los posibles efectos adversos de Iclusig para información sobre efectos adversos.

¿Qué es Iclusig?

Iclusig es un medicamento recetado utilizado para tratar adultos que padecen:

- Fase crónica, fase acelerada o crisis blástica de leucemia mieloide crónica (LMC) o leucemia linfoblástica aguda Cromosoma de Philadelphia positivo (Ph+ LLA) que no pueden ser tratados con ningún otro medicamento inhibidor de la tirosin quinasa (ITK)
- Una mutación específica (T315I-positivo) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica de LMC o en LLA Ph+

Iclusig no está indicado en pacientes recientemente diagnosticados en etapa crónica de LMC. Se desconoce si Iclusig es seguro y efectivo en niños menores de 18 años de edad.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Iclusig?

Antes de tomar Iclusig informe a su médico si usted:

- Tiene antecedentes de coágulos sanguíneos en sus vasos sanguíneos (arterias o venas)
- Tiene problemas cardíacos, incluyendo falla cardíaca, latidos cardíacos irregulares y prolongación del intervalo QT
- Tiene diabetes
- Tiene antecedentes de colesterol alto
- Tiene problemas de hígado
- Tuvo inflamación de páncreas (pancreatitis)
- Tiene elevada presión sanguínea
- Está embarazada o tiene pensado quedar embarazada. Iclusig puede causar daño a su futuro bebé.
- Tiene problemas de sangrado
- Tiene una cirugía programada
- Es intolerante a la lactosa. Los comprimidos de Iclusig contienen lactosa
- Toma jugo de pomelo
- Tiene alguna otra condición médica

Su médico le efectuará un test de embarazo antes de que usted comience el tratamiento con Iclusig

Usted no debe quedar embarazada durante el tratamiento con Iclusig

Para las mujeres que pueden quedar embarazadas

- Utilice un método efectivo de control de la natalidad durante el tratamiento y por **3 meses** después de tomar la última dosis de Iclusig
- Informe inmediatamente a su médico si usted ha quedado embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con Iclusig
- Iclusig puede afectar su capacidad para tener hijos. Informe a su médico si esto es una preocupación para usted.
- Se encuentra amamantando o planea amamantar. Se desconoce si Iclusig pasa a la leche materna. No amamante a su bebé durante el tratamiento y por los **6 días** posteriores a la última dosis de Iclusig.

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 78 de 84 |

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que se encuentra tomando, incluyendo medicamentos recetados, los de venta libre, vitaminas y suplementos vegetales. Iclusig y otros medicamentos pueden afectarse entre sí causando efectos adversos. Conozca los medicamentos que está tomando. Tenga una lista de ellos para mostrarla a su médico cuando usted toma un nuevo medicamento.

¿Cómo debería tomar Iclusig?

- Tome Iclusig tal como su médico le indicó que lo hiciera
- Trague el comprimido entero. No mastique o disuelva los comprimidos
- Puede tomar Iclusig con o sin alimentos
- Si usted olvida tomar una dosis de Iclusig, tome la próxima en el momento estipulado para la misma. No tome dos dosis juntas para compensar la dosis olvidada
- Si usted toma un exceso de Iclusig, llame a su médico o concurra al hospital o central de emergencias más cercana lo más pronto posible.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Iclusig?

Iclusig puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

- **Ver “¿Cuál es la información más importante que yo debería conocer acerca de Iclusig?”**
- **Presión arterial alta.** Su presión arterial deberá ser controlada regularmente y cualquier evento de presión sanguínea elevada deberá ser tratada mientras esté tomando Iclusig. Informe a su médico si usted experimenta confusión, dolor de cabeza, mareos, dolor en el pecho o respiración entrecortada.
- **Inflamación del páncreas (pancreatitis).** Los síntomas incluyen dolor en el área abdominal, náusea, vómitos. Su médico podrá practicarle análisis de sangre para descartar pancreatitis durante el tratamiento con Iclusig.
- **Neuropatía.** Iclusig puede causar daño a los nervios en sus brazos, manos, piernas o pies (neuropatía). Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento con Iclusig:
 - Debilidad muscular, temblores, ardor, dolor y pérdida de la sensibilidad en manos y pies.
 - Visión doble y otros problemas de vista, dificultad en los movimientos del ojo, hundimiento o caída de los párpados, caída facial, cambios en el gusto.
- **Efectos en los ojos.** Serios problemas oculares que pueden llevar a ceguera o a la visión borrosa pueden ocurrir con Iclusig. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas: sangrado ocular, percepción de destellos o luces, sensibilidad a la luz, “floaters” (visión de pequeñas partículas flotantes a través del ojo), ojos inflamados, enrojecidos, o con picazón, dolor ocular. Su médico chequeará el estado de su visión antes y durante su tratamiento con Iclusig.
- **Hemorragia severa.** Iclusig puede causar hemorragia que puede ser grave y hasta puede llevar a la muerte. Informe a su médico si usted presenta algunos signos de sangrado durante el tratamiento con Iclusig, incluyendo:
 - vomita sangre o sus vómitos tienen el aspecto de granos de café
 - el color de la orina es rosado o marrón
 - heces rojas o negras (con aspecto de alquitrán)
 - tose con sangre o con coágulos de sangre
 - sangrado inusual o moretones en la piel
 - sangrado menstrual que es mayor que el habitual
 - sangrado vaginal inusual
 - sangrado frecuente de la nariz
 - somnolencia o dificultad para mantenerse despierto

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 79 de 84 |

- confusión
- dolor de cabeza
- cambios en el habla
- **Retención de Líquidos.** Su cuerpo puede retener muchos fluidos (retención de líquidos). Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas durante su tratamiento con Iclusig:
 - hinchazón de las manos, tobillos, pies, cara o en todo el cuerpo
 - aumento de peso
 - respiración entrecortada y tos
- **Irregularidades en la frecuencia cardíaca.** Iclusig puede causar irregularidades en la frecuencia cardíaca. Informe a su médico inmediatamente si usted experimenta pérdida de conciencia, mareos, palpitaciones, desmayos, opresión y dolor en el pecho.
- **Disminución en el recuento sanguíneo.** Iclusig puede causar disminución en el recuento sanguíneo. Su médico tratante controlará regularmente sus recuentos sanguíneos mientras dure el tratamiento con Iclusig. Informe inmediatamente a su médico si presenta fiebre o algún signo de infección mientras toma Iclusig.
- **Síndrome de lisis tumoral (SLT).** El SLT es causado por la rápida destrucción de las células tumorales. El SLT puede provocar:
 - falla renal y la necesidad de diálisis
 - frecuencia cardíaca anormal

Su médico tratante le indicará análisis de sangre para evaluar SLT.

- **Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)** Iclusig puede desencadenar una condición llamada Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible. Informe inmediatamente a su médico si presenta dolores de cabeza, confusión, convulsiones, cambios en la visión, problemas para pensar.
- **Posibles problemas de cicatrización:** si usted debe someterse a una cirugía, informe a su médico que está tomando Iclusig. Usted deberá suspender el tratamiento con Iclusig al menos una semana antes de su cirugía programada.
- **Úlcera gástrica o perforación de la pared intestinal.** Informe a su médico inmediatamente si usted presenta los siguientes síntomas.
 - dolor agudo en el área abdominal
 - hinchazón abdominal
 - fiebre alta

Los efectos adversos más comunes de Iclusig, incluyen:

- Dolor en el área abdominal
- Erupción cutánea
- Constipación
- Dolor de cabeza
- Piel seca
- Cansancio
- Presión arterial alta
- Fiebre
- Dolor articular
- Náuseas
- Diarrea
- Aumento de la proteína sérica Lipasa
- Vómitos
- Dolor muscular

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 80 de 84 |

- Dolor en brazos, manos, piernas y pies

Su médico tratante podrá cambiarle la dosis, suspenderla temporariamente o suspender permanentemente el tratamiento con Iclusig si usted presenta ciertos efectos adversos.

Informe a su médico tratante si usted presenta algún efecto secundario que le molesta o que no se remite.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de Iclusig. Para mayor información, consulte a su médico.

¿Cómo debo guardar Iclusig?

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

Información general sobre el uso seguro y eficaz de Iclusig.

A veces se recetan medicaciones para fines distintos de los que se enumeran en esta guía. No utilizar para otras condiciones que no fueran las indicadas. No dar Iclusig a otras personas incluso si estas personas presentan los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño. Puede consultar con el médico la información acerca Iclusig dirigida a profesionales de la salud.

Cuáles son los componentes de Iclusig?

Principio activo: Ponatinib

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

| | | |
|---|--|---------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 81 de 84 |

Anexo 7

“CONSENTIMIENTO INFORMADO”

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 82 de 84 |

CONSENTIMIENTO INFORMADO. PARA PACIENTES MAYORES DE 17 AÑOS. (DISPOSICIÓN 4622/2012 Y DISPOSICIÓN AUTORIZANTE XXXXXXXX)

Usted tiene diagnóstico de leucemia mieloide crónica y actualmente necesitar para controlar la enfermedad su médico considera que debe recibir el medicamento llamado Ponatinib (Iclusig®). En el prospecto del medicamento, existe un detalle de los potenciales eventos adversos conocidos hasta ahora entre los que se encuentran: coágulos de sangre que puede ocluir arterias o venas, lo cual podría potencialmente producir un ataque cardíaco, un accidente cerebrovascular, o trombosis en las venas. El tratamiento de estas complicaciones podría requerir hospitalización o inclusive cirugía de emergencia. Es necesario que se comunique con emergencias en caso que tenga: dolor o presión en el pecho, dolor en sus brazos, piernas, espalda, cuello o mandíbula, sensación de falta de aire, sensación de debilidad en algún lugar del cuerpo, hinchazón en las piernas, dificultad para hablar, dolor de cabeza, mareos, dolor en la zona del estómago o pérdida de la visión. Los coágulos pueden aparecer en personas con o sin riesgos previos. Es muy importante que realice los controles cardiológicos que le indique su médico hematólogo y que pueden incluir, control de la tensión arterial, niveles de glucemia y de colesterol. También pueden aparecer problemas en el hígado, incluidos falla hepática severa por lo cual debe consultar en forma inmediata si tiene tinte amarillento en la piel o en los ojos, orina color oscuro, sangrado o si se siente sin apetito o con extremado sueño. Debido a que no hay suficiente experiencia en el tratamiento durante el embarazo, si está en edad fértil, debe hacer una planificación familiar especial con asistencia del médico especialista.

Al tratarse de un medicamento para un grupo pequeño de pacientes, ya que la enfermedad es poco frecuente, la experiencia es limitada. Por esto, la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha establecido pautas de control y seguimiento muy estricto a través de la recopilación de datos que permitan conocer más el producto y mantener informados a médicos y a pacientes sobre la eficacia y seguridad. Para cumplir con este requisito, necesitaremos transmitir a la base de datos de ANMAT la información desidentificada respecto a cómo responde al tratamiento.

Es por esto que le pedimos que firme el presente consentimiento a través del cual se compromete a realizar todos los controles que su médico le indique, a notificarlo de cualquier anomalía que note. A su vez, a través de este consentimiento, en cumplimiento de la ley de protección de datos personales, nos autoriza a registrar sus datos des identificados en una base de datos respecto a cómo es su estado de salud y cómo está respondiendo al tratamiento y a transmitirlos posteriormente a ANMAT.

Si usted decide no firmar este consentimiento, usted recibirá el tratamiento de todos modos, sólo que sus datos no serán ni conservados ni transmitidos a ANMAT.

| | |
|---|--|
| Paciente | |
| Acepto que transmitan al ANMAT información de mi reacción al medicamento sin identificarme: | |
| SI/NO (redondea tu respuesta) | |
| Firma | |
| Nombre | |
| Documento (tipo y N°) | |
| Fecha | |
| Médico: (firma, aclaración y fecha) | |

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

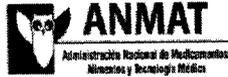
| | | |
|---|--|----------------------|
|  | ICLUSIG | PMEES-2017 |
| | PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD | Pág. 83 de 84 |

Anexo 8

“FORMULARIO DE NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS”

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

Formulario para la recopilación de Reacciones Adversas



**SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
COMUNICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS**

| | | | | | | | |
|---|------------------|-----------------------------------|----------------------|---|-------------------|------------------|---------------|
| País: Argentina | | Provincia: | | Exámenes complementarios relevantes (con fecha y resultado): | | | |
| TIPO DE REPORTE Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> | | | | Enfermedad de base y condiciones médicas relevantes (alergia, semana de embarazo, alcohol, drogas, disfunción hepática o renal, tabaquismo, etc.): | | | |
| DATOS DEL PACIENTE: Apellido..... Nombre..... Peso..... Edad..... Sexo..... | | | | Medicación concomitante (incluyendo terapias alternativas): | | | |
| DESCRIPCIÓN DEL EVENTO ADVERSO (incluyendo su duración) | | | | Resultado Requiere tratamiento <input type="checkbox"/> Riesgo de vida <input type="checkbox"/> Recuperado ad integrum <input type="checkbox"/> Malformación <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> No recuperado aún <input type="checkbox"/> Muerte: fecha <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Requiere o prolongó la hospitalización <input type="checkbox"/> | | | |
| | | | | MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS | | | |
| Nombre Genérico | Nombre Comercial | Dosis, frecuencia y vía de admin. | Comienzo Día/Mes/Año | Final Día/Mes/Año | Indicación de uso | Fecha de vencim. | N°Lote/ serie |
| | | | | | | | |
| ¿La suspensión o reducción de la dosis del medicamento sospechado causó la disminución o desaparición del evento adverso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/> | | | | DATOS DEL COMUNICADOR Apellido y Nombre..... Lugar de trabajo..... Dirección..... Profesión..... Teléfono/Fax..... E-mail..... | | | |
| ¿La reexposición al medicamento sospechoso generó el mismo o similar evento adverso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/> | | | | Fecha de este reporte: / / (Día/Mes/Año) | | | |
| Fecha de comienzo del evento: / / (Día/Mes/Año) | | | | PARA USO DEL DEPTO. DE FARMACOVIGILANCIA Notificación N°: | | | |
| Imputabilidad | | | | Código ATC: | | | |
| Intensidad | | | | Código R. Adv: | | | |
| Av. de Mayo 869, piso 11. CP 1084. CABA. Tel: (011) 4340-0800. Int 1166. Fax: (011) 4340-0866 snfv@anmat.gov.ar www.anmat.gov.ar | | | | | | | |

Formulario 1. Versión 1

IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-11922435-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Marzo de 2018

Referencia: 1-47-13482-17-1 PMEES

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 84 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.20 12:25:35 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.20 12:25:39 -03'00'

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL
REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES**

CERTIFICADO N° 58727 .

Expediente N°: 1-0047-0000-13482-17-1

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por CATALYSIS ARGENTINA S.A., se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ICLUSIG

Nombre/s genérico/s: PONATINIB

Nombre o razón social: CATALYSIS ARGENTINA S.A., en representación de PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A.

Lugar/es elaborador/es: Patheon Inc. 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canadá. (Elaboración, acondicionamiento primario y secundario del Producto Terminado), Catalysis Argentina S.A. Santa Rosa 3.803/07, Florida, Vicente López, Buenos Aires, Argentina.

País de Origen: CANADA

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS - CANADA

País de Consumo: E.E.U.U.




Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 535,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre comercial: ICLUSIG.

Clasificación ATC: L01XE24

Indicación/es autorizada/s: está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónicas, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin quinasa y pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+T315I+.

Concentración/es: PONATINIB 15 mg (como clorhidrato).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: PONATINIB 15 mg. (como clorhidrato).

Excipientes: Lactosa monohidrato 40.150 mg; celulosa Microcristalina 40.150 mg; Almidón glicolato de sodio 4.000 mg; Dióxido de Silicio coloidal 0.200 mg; Estearato de magnesio 0.500 mg. Componentes de la cubierta: Talco 0.370 mg, Polietilenglicol 0.505 mg; Alcohol polivinílico 1.00 mg; Dióxido de titanio 0.625 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 535,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Envase/s Primario/s: Frasco de Polietileno de alta densidad con tapa y desecante de tamiz molecular.

Presentación: ENVASE CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 36 MESES.

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

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónicas, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin quinasa y pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+T315I+.

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre comercial: ICLUSIG

Clasificación ATC: L01XE24

Indicación/es autorizada/s: está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónicas, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 535,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

otro inhibidor de la tirosin quinasa y pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+T315I+.

Concentración/es: PONATINIB 45 mg (como clorhidrato).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: PONATINIB 45 mg. (como clorhidrato).

Excipientes: Lactosa monohidrato 120.450 mg; celulosa Microcristalina 120.450 mg; Almidón glicolato de sodio 12.000 mg; Dióxido de Silicio coloidal 0.600 mg; Estearato de magnesio 1.500 mg. Componentes de la cubierta: Talco 1.110 mg, Polietilenglicol 1.515 mg; Alcohol polivinílico 3.00 mg; Dióxido de titanio 1.875 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de Polietileno de alta densidad con tapa y desecante de tamiz molecular.

Presentación: ENVASE CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 36 MESES.

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

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en

el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 535,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

crónicas, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin quinasa y pacientes adultos con LMC T315I+ (en sus fases crónica acelerada o blástica); o Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+T315I+.

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Se extiende a CATALYSIS ARGENTINA S.A., en representación de PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A. el presente Certificado con vigencia de un (1) año a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente Nº 1-47-0000-13482-17-1

Disposición:

4921

15 MAY 2018



Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 535,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé