

## GUÍA PARA MÉDICOS

La siguiente información de seguridad complementa la información del prospecto de BIOPONIB® y tiene como finalidad recordar las principales pautas para el adecuado manejo de la medicación para disminuir los riesgos identificables, potenciales o desconocidos del ponatinib.

Este medicamento se encuentra bajo un plan de gestión de riesgos.

En los ensayos clínicos controlados y al azar (ECCA) en pacientes con leucemia mielocítica crónica, tratados con ponatinib se identificaron los siguientes riesgos importantes que se encuentran listados en el plan de gestión de riesgos. A continuación, se resaltan las principales frecuencias de estos riesgos y las recomendaciones para minimizar los mismos.

### INDICACIONES

BIOPONIB® está indicado en pacientes adultos con

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I
- Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib o que presenten la mutación T315I.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de BIOPONIB® en pacientes con insuficiencia renal. Aunque la excreción renal no es una vía principal de eliminación de ponatinib, no se ha determinado la posibilidad de que una insuficiencia renal moderada o grave afecte a la eliminación hepática.

#### Modificación de la dosis

La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. No se estudió el ponatinib en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario que los pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado  $\geq 50$  ml/min puedan recibir ponatinib sin problemas ni ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar ponatinib a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado  $< 50$  ml/min o nefropatía terminal.

### Mielosupresión

Ponatinib puede causar trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de terminología común de acontecimientos adversos del *National Cancer Institute* de grado 3 o 4). La mayor parte de los pacientes con disminución del recuento de plaquetas de grado 3 o 4, anemia o neutropenia la desarrollaron dentro de los 3 primeros meses de tratamiento. La frecuencia de estos acontecimientos es mayor en pacientes con LMC en fase acelerada (LMC FA) o LMC en fase blástica (LMC FB) / LLA

Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (LMC FC). Debe obtenerse un hemograma completo cada dos semanas durante los tres primeros meses y luego una vez al mes o cuando esté clínicamente indicado. La mielosupresión fue en general reversible y se trató habitualmente interrumpiendo de forma temporal ponatinib o reduciendo la dosis.

Modificación de la dosis

#### Mielosupresión

Las modificaciones de la dosis por neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1.000 / mm<sup>3</sup>) y trombocitopenia (plaquetas < 50.000 / mm<sup>3</sup>) no relacionadas con leucemia se resumen en la siguiente tabla.

#### Modificación de la dosis por mielosupresión

RAN < 1.000 / mm <sup>3</sup> o plaquetas < 50.000 / mm <sup>3</sup>	<b>Primer episodio:</b> Interrumpir BIOPONIB ® y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN ≥ 1.500 / mm <sup>3</sup> y plaquetas ≥ 75.000 / mm <sup>3</sup>
	<b>Reparición con 45 mg</b> Interrumpir BIOPONIB ® y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a una RAN ≥ 1.500 / mm <sup>3</sup> y plaquetas ≥ 75.000 / mm <sup>3</sup>
	<b>Reparición con 30 mg</b> Interrumpir BIOPONIB ® y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a una RAN ≥ 1.500 / mm <sup>3</sup> y plaquetas ≥ 75.000 / mm <sup>3</sup>

Reacciones adversas

La mielosupresión fue un acontecimiento notificado con frecuencia en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de trombocitopenia, neutropenia y anemia de grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ que en los pacientes con LMC FC. Se notificó mielodepresión en pacientes con valores analíticos basales normales y en pacientes con alteraciones analíticas preexistentes.

La suspensión del tratamiento por mielosupresión fue infrecuente (trombocitopenia 4%, neutropenia y anemia < 1% cada una).

#### **Oclusión arterial**

Se han descrito oclusiones arteriales, incluidos infarto de miocardio mortal, ictus, oclusiones arteriales retinianas asociadas en algunos casos a trastornos visuales permanentes o pérdida de la visión, estenosis de las grandes arterias cerebrales, vasculopatía periférica grave, estenosis de la arteria renal (asociada a empeoramiento, hipertensión lábil o resistente al tratamiento) y la necesidad de procedimientos de revascularización urgente en pacientes tratados con ponatinib. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia.

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis.

En el estudio en fase 2 (con un seguimiento mínimo de 48 meses), se han producido reacciones adversas oclusivas arteriales en el 23% de los pacientes (frecuencias en % manifestado con el tratamiento). Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento. Las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 9% de los pacientes tratados con ponatinib, respectivamente.

En el estudio en fase 2, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales graves

en el 19% de los pacientes (frecuencias en % manifestado con el tratamiento). Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) en el 9%, 7% y 7% de los pacientes tratados con ponatinib, respectivamente.

El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 329, 537 y 481 días respectivamente.

No se debe utilizar BIOPONIB® en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización previa o ictus, salvo que el posible beneficio del tratamiento sea mayor que el riesgo potencial. En estos pacientes se debe considerar también opciones de tratamiento alternativas antes de comenzar el tratamiento con ponatinib.

Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluidos los antecedentes y la exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las patologías que contribuyen al riesgo cardiovascular.

Se vigilará la aparición de signos de oclusión arterial y, en caso de detectarse pérdida de visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico. En caso de detectarse oclusión arterial, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con BIOPONIB®. La decisión de reanudar el tratamiento con BIOPONIB® debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo.

#### Modificación de la dosis

El tratamiento con BIOPONIB® se debe interrumpir de forma inmediata en los pacientes que puedan presentar un episodio oclusivo arterial o tromboembolismo venoso. La decisión de reanudar el tratamiento con ponatinib debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo tras la resolución del acontecimiento.

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios oclusivos arteriales. El tratamiento con ponatinib se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

#### Reacciones adversas

Se ha producido oclusión vascular grave en pacientes tratados con ponatinib, incluidos episodios cardiovasculares, episodios cerebrovasculares y vasculares periféricos y episodios trombóticos venosos. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia.

#### **Trombo embolismo venoso**

En el ensayo en fase 2 (con un seguimiento mínimo de 48 meses) se produjeron reacciones adversas de tromboembolismo venoso en el 6% de los pacientes (frecuencias asociadas al tratamiento). Se produjeron reacciones adversas graves de tromboembolismo venoso en el 5% de los pacientes (frecuencias asociadas al tratamiento).

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

En pacientes tratados con ponatinib se ha producido oclusiones de las venas retinianas asociadas en algunos casos con alteración visual permanente o pérdida de la visión. Si se produce una disminución de la visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftalmológico (que incluya fundoscopia).

## Hipertensión

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales, incluida la estenosis de la arteria renal. Durante el tratamiento con BIOPONIB®, se debe vigilar y controlar en cada visita clínica la presión arterial y se tratará la hipertensión hasta que se recupere la normalidad. El tratamiento con BIOPONIB® se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente. En caso de empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente a tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento y considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal.

Pacientes tratados con ponatinib presentaron hipertensión (crisis hipertensiva incluida) debida al tratamiento. Puede que los pacientes necesiten una intervención médica urgente de la hipertensión asociada a la confusión, la cefalea, el dolor torácico o la dificultad para respirar.

## Insuficiencia cardiaca congestiva

Pacientes tratados con ponatinib presentaron insuficiencia cardiaca mortal y grave o disfunción ventricular izquierda, incluidos acontecimientos relacionados con episodios oclusivos vasculares previos. Se debe controlar la aparición de signos o síntomas en los pacientes que manifiesten insuficiencia cardiaca y tratarlos según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con BIOPONIB®. Se debe considerar la suspensión de ponatinib en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardiaca grave.

## Pancreatitis y lipasa sérica

Ponatinib puede producir pancreatitis. La frecuencia de la pancreatitis es mayor en los dos primeros meses de uso. Hay que determinar la lipasa sérica cada 2 semanas durante los dos primeros meses y luego de manera periódica. Es posible que haya que interrumpir o reducir la dosis. Si las elevaciones de la lipasa se acompañan de síntomas abdominales, habría que interrumpir el BIOPONIB® y averiguar la presencia de signos de pancreatitis en los pacientes. Se recomienda precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis o alcoholismo. Los pacientes con hipertrigliceridemia intensa o muy intensa deben recibir tratamiento adecuado para reducir el riesgo de pancreatitis.

Modificación de la dosis

### Pancreatitis

En la siguiente tabla se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas.

Pancreatitis de grado 2 o elevación asintomática de la lipasa / amilasa	Continuar BIOPONIB® con la misma dosis
Solo elevación de la lipasa / amilasa de grado 3 o 4 (> 2 x LSN (límite superior de la normalidad). Sin síntomas	Episodio con 45 mg Interrumpir BIOPONIB® y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a ≤ grado 1 (< 1,5 x LSN) Episodios con 30 mg Interrumpir BIOPONIB® y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a grado ≤ 1 (< 1,5 x LSN) Episodio con 15 mg Considerar la suspensión de BIOPONIB®
Pancreatitis de grado 3	Episodio con 45 mg Interrumpir BIOPONIB® y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a < grado 2 Episodios con 30 mg

	Interrumpir BIOPONIB® y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a < grado 2 Episodio con 15 mg Considerar la suspensión de BIOPONIB®
Pancreatitis de grado 4	Suspender el BIOPONIB®

### **Toxicidad hepática**

Ponatinib puede aumentar la ALAT, la ASAT, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. La mayor parte de los pacientes que experimentaron acontecimientos de toxicidad hepática tuvieron su primer acontecimiento durante el primer año de tratamiento. Se han observado fallos hepáticos (incluido desenlace mortal). Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y se monitorizará de manera periódica según esté clínicamente indicado.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### Insuficiencia hepática

Se administró una dosis única de 30 mg de ponatinib a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, así como a voluntarios sanos con función hepática normal. La  $C_{max}$  de ponatinib fue comparable entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los voluntarios sanos con función hepática normal. En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-\infty}$  de ponatinib fueron más bajos y la vida media de eliminación plasmática de ponatinib fue mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, pero no clínicamente significativamente diferente en voluntarios sanos con función hepática normal.

Los datos *in vitro* no mostraron diferencias en la unión a proteína plasmática en muestras de plasma de sujetos sanos y de sujetos con insuficiencia hepática (leve, moderada y grave). No se observaron diferencias significativas en el perfil farmacocinético de ponatinib entre los voluntarios sanos con función hepática normal y los pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática. No es necesaria una reducción de la dosis inicial de ponatinib en pacientes con insuficiencia hepática.

Se recomienda tener precaución al administrar BIOPONIB® a pacientes con insuficiencia hepática.

Ponatinib no se ha estudiado a dosis superiores de 30 mg en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh Clases A, B y C).

### Modificación de la dosis

#### Toxicidad hepática

Es posible que haya que interrumpir o suspender la dosis, como se describe en la siguiente tabla.

Aumento de las transaminasas > 3 x LSN Grado 2 persistente (más de 7 días) Grado 3 o superior	Episodio con 45 mg Interrumpir BIOPONIB® y controlar la función hepática. Reanudar BIOPONIB® con una dosis de 30 mg tras la recuperación a $\leq 1$ (< 3 x LSN) o cuando haya recuperado el grado previo al tratamiento. Episodio con 30 mg: Interrumpir BIOPONIB® y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $\leq$ grado 1 o cuando haya recuperado el estado previo al tratamiento. Episodio con 15 mg: Suspender BIOPONIB®
---	---

Aumento de ASAT o ALAT $\geq 3$ X LSN junto con el aumento de la bilirrubina $> 2$ x LSN y fosfatasa alcalina $> 2$ x LSN	Suspender BIOPONIB®
---	---------------------

### **Hemorragias**

Pacientes tratados con ponatinib sufrieron hemorragias graves, incluidas muertes. La incidencia de los acontecimientos hemorrágicos graves fue mayor en los pacientes con LMC FA, LMC FB y LLA Ph+. La hemorragia gastrointestinal y el hematoma subdural fueron los acontecimientos hemorrágicos de grado 3/4 notificados con mayor frecuencia. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos, aunque no todos, se produjeron en pacientes con trombocitopenia de grado 3-4. Se debe interrumpir la administración de BIOPONIB ® cuando se producen hemorragias graves o intensas y evaluar la situación.

### **Reactivación del virus de la hepatitis B**

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con BIOPONIB ®. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con BIOPONIB ® se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

### **Reacciones adversas**

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal

### **Interacciones con fármacos**

Se requiere precaución al usar simultáneamente BIOPONIB ® con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A y con inductores moderados o potentes de la CYP3A.

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas de ponatinib

### **Inhibidores de la CYP3A**

Ponatinib se metaboliza por la acción de la CYP3A4.

La administración concomitante de una sola dosis oral de 15 mg de ponatinib y ketoconazol (400 mg al día), un potente inhibidor de la CYP3A, aumentó de forma moderada la exposición sistémica a ponatinib; los valores de  $AUC_{0-\infty}$  y  $C_{max}$  de ponatinib fueron un 78% y 47% mayores, respectivamente, que los observados cuando ponatinib se administró en monoterapia.

Se requiere precaución, así como considerar la reducción de la dosis inicial de ponatinib a 30 mg, cuando se use simultáneamente con inhibidores potentes de la CYP3A, como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol y zumo de pomelo.

Sustancias que pueden disminuir las concentraciones séricas de ponatinib

#### Inductores de la enzima CYP3A4

La administración simultánea de una dosis única de 45 mg de ponatinib en presencia de rifampicina (600 mg diarios), un inductor potente de la CYP3A4, a 19 voluntarios sanos, ocasionó una reducción del  $AUC_{0-\infty}$  y de la  $C_{max}$  de ponatinib del 62 % y el 42 %, respectivamente, en comparación con la administración de ponatinib solo.

Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e hipérico, con ponatinib. En su lugar, se deben buscar alternativas al inductor de la CYP3A4, salvo que el beneficio sea mayor que el posible riesgo de la exposición insuficiente a ponatinib.

Sustancias cuyas concentraciones séricas pueden resultar alteradas por ponatinib

Sustratos de transportadores

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

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

#### Prolongación del intervalo QT

La capacidad de ponatinib de prolongar el intervalo QT se evaluó en 39 pacientes con leucemia; no se observó una prolongación clínicamente significativa de dicho intervalo. Sin embargo, no se ha realizado un estudio minucioso del intervalo QT, por lo que no se puede descartar un efecto clínicamente importante en el QT.

#### Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson) con algunos inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Se debe indicar a los pacientes que informen de forma inmediata sobre la aparición de reacciones cutáneas sospechosas, especialmente si están asociadas con la aparición de ampollas, descamación o si afectan a las mucosas o de síntomas sistémicos.

### **Embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil tratadas con BIOPONIB® no deben quedarse embarazadas y los hombres tratados con BIOPONIB® no deben engendrar hijos durante el tratamiento. Se debe usar un método de anticoncepción eficaz durante el tratamiento. Se desconoce si ponatinib afecta a la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional.

#### **Embarazo**

No hay datos suficientes sobre el uso de ponatinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Ponatinib solo se debe utilizar durante el embarazo si es claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, debe informarse a la paciente del posible riesgo para el feto.

#### **Lactancia**

Se desconoce si ponatinib se excreta en la leche materna. Los datos

farmacodinámicos y toxicológicos disponibles no pueden excluir una posible excreción en la leche materna. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con BIOPONIB®.

### **Fertilidad**

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos de ponatinib en la fertilidad. El tratamiento con ponatinib en ratas ha mostrado efectos sobre la fertilidad de las hembras y ningún efecto sobre la fertilidad de los machos. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron en un ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa, incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL. Todos los pacientes recibieron 45 mg de ponatinib una vez al día. Se permitieron ajustes de la dosis a 30 mg una vez al día o 15 mg una vez al día para resolver la toxicidad del tratamiento. Además, tras 2 años de seguimiento, aproximadamente, a todos los pacientes que seguían tomando una dosis diaria de 45 mg se le recomendó someterse a una reducción de la dosis, incluso en ausencia de acontecimientos adversos, en respuesta a la continua aparición de acontecimientos oclusivos vasculares en el ensayo clínico. En el momento de la notificación, todos los pacientes que estaban participando habían sido seguidos durante un mínimo de 48 meses. La mediana de la duración del tratamiento con ponatinib fue de 32,2 meses en los pacientes con LMC FC, 19,4 meses en los pacientes con LMC FA y 2,9 meses en los pacientes con LMC FB/LLA Ph+. La mediana de la intensidad de la dosis fue de 29 mg/día en pacientes con LMC FC, o el 64% de la dosis de 45 mg prevista; la intensidad media de la dosis fue mayor en estadios avanzados de la enfermedad (34 mg/día en los pacientes con LMC FA y de 44 mg/día en los pacientes con LMC FB/Ph+LLA).

Las reacciones adversas graves más frecuentes > 2% (frecuencias asociadas al tratamiento) consistieron en neumonía (7,1%), pancreatitis (5,8%), fiebre (5%), dolor abdominal (5%), infarto de miocardio (4%), fibrilación auricular (4%), enfermedad arterial periférica oclusiva (3,8%), anemia (3,6%), angina de pecho (3,3%), disminución del recuento de plaquetas (3,1%), neutropenia febril (2,9%), hipertensión (2,7%), insuficiencia cardiaca congestiva (2,4%), accidente cerebrovascular (2,4%), enfermedad arterial coronaria (2,4%), sepsis (2,2%) y aumento de la lipasa (2%).

Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) en el 9%, 7% y 7% de los pacientes tratados con ponatinib respectivamente. Las reacciones oclusivas venosas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 5% de los pacientes.

Las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 9% de los pacientes tratados con ponatinib respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 23% de los pacientes tratados con ponatinib del estudio en fase 2, siendo graves esas reacciones en el 19% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento.

Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6% de los pacientes. La incidencia de episodios tromboembólicos es más alta en pacientes con LLA Ph+ o LMC FB, que en pacientes con LMC FA o LMC

FC. Ninguno de los episodios oclusivos tuvo un desenlace fatal.

Las tasas de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que motivaron el abandono fueron del 17% en la LMC FC, 11% en la LMC FA 15% en la LMC FB y 9% en LLA Ph+.

Manuel Vilanova

Médico

Director Médico

Bioprofarma Bago S. A.

