

**Nibclus**  
**Ponatinib 15 mg y 45 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**Programa de Prevención cardiovascular**

**Oclusión vascular y tromboembolismo venoso**

Ponatinib puede causar oclusión arterial fatal dentro de las dos semanas de comenzado el tratamiento, en las concentraciones menores de 15 mg por día.

Se han descrito trombosis y oclusiones arteriales y venosas, incluidos infarto de miocardio mortal, accidente cerebrovascular, oclusiones vasculares retinianas asociadas en algunos casos a trastornos visuales permanentes o pérdida de la visión, estenosis de las grandes arterias cerebrales, vasculopatía periférica grave y la necesidad de procedimientos de revascularización urgente en pacientes tratados con ponatinib. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes (ver Tabla 1). Los acontecimientos adversos de oclusión vascular fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia.

Tabla 1. Incidencia de oclusión arterial en pacientes tratados con ponatinib en estudios clínicos de Fase 2 de acuerdo con la categoría de riesgo: 4 años de seguimiento		
Edad (en el momento del 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)
Todos los grupos de edad	41% (89/218)	26% (150/449)
Total	33% (150/449)	

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

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

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

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

De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en OPTIC, 1 paciente experimentó un evento tromboembólico venoso (oclusión de la vena retiniana de grado 1).

En el estudio PACE, los eventos tromboembólicos venosos ocurrieron en el 6% de 449 pacientes, incluidos los graves o graves (grado 3 o 4) en el 5,8%. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda (2,2%), embolia pulmonar (1,8%), tromboflebitis superficial (0,7%), oclusión de la vena retiniana (0,7%) y trombosis de la vena retiniana (0,4%) con pérdida de visión. Los eventos tromboembólicos venosos ocurrieron en el 10% de los 62 pacientes con LMC fase blástica, el 9% de los 32 pacientes con LLA Ph +, el 6% de los 270 pacientes con LMC-fase crónica y el 3,5% de los 85 pacientes con LMC-fase acelerada.

No se debe utilizar ponatinib en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización previa o ictus, salvo que el posible beneficio del tratamiento sea mayor que el riesgo potencial.

En estos pacientes se debe considerar también opciones de tratamiento alternativas antes de comenzar el tratamiento con ponatinib.

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

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos vasculares esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de ponatinib a 15 mg en pacientes con LMC -FC que han logrado una respuesta citogenética mayor, teniendo en cuenta los siguientes factores en la evaluación individual del paciente:

riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo transcurrido hasta la respuesta citogenética y niveles de transcritos de BCR-ABL. Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta. También se debe considerar discontinuar ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

Se vigilará la aparición de signos de tromboembolismo y oclusión vascular y, en caso de detectarse pérdida de visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico (fundoscopia incluida). En caso de detectarse oclusión vascular, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con ponatinib. La decisión de reanudar el tratamiento con ponatinib debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo. Es recomendable realizar exámenes completos de la vista al inicio del estudio y periódicamente durante el tratamiento.

### **Riesgo cardiovascular**

#### *Hipertensión*

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales, incluida la estenosis de la arteria renal. Durante el tratamiento con ponatinib, se debe vigilar y controlar en cada visita clínica la presión arterial y se tratará la hipertensión hasta que se recupere la normalidad. El tratamiento con ponatinib se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

En el caso de un empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente al tratamiento, 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 cardíaca congestiva*

Pacientes tratados con Ponatinib presentaron insuficiencia cardíaca 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 cardíaca y tratarlos según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con ponatinib. Se debe considerar la suspensión de ponatinib en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca grave.

#### *Prolongación del intervalo QTc-arritmias*

En el ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con ITC, incluidos pacientes con la mutación T315I de

BCR-ABL que recibieron 45 mg de ponatinib una vez al día se observó frecuentemente fibrilación y aleteo auriculares.

Se investigó una posible prolongación del QT con ponatinib en 39 pacientes con leucemia que recibieron 30 mg, 45 mg o 60 mg de este medicamento una vez al día. Se obtuvieron ECG seriados por triplicado en el momento basal y en estado estacionario para determinar el efecto de ponatinib en los intervalos QT. No se detectaron variaciones clínicamente importantes del intervalo QTc medio (es decir, >20 ms) con respecto al momento basal en el estudio. Además, los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos no indicaron una relación exposición-efecto, con una variación media estimada del QTcF de -6,4 ms (intervalo de confianza superior -0,9 ms) en la C<sub>máx</sub> en el grupo de 60 mg. Sin embargo, no se ha realizado un estudio minucioso del intervalo QT, por lo que no se puede descartar un efecto clínicamente importante en el QT. De los 94 pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg en el estudio OPTIC, se produjeron arritmias cardíacas en el 15% de los pacientes; El 4,3% experimentó arritmias cardíacas de grado 3 o 4. Las arritmias cardíacas de grado 3 o 4 incluyeron fibrilación auricular, paro cardiorrespiratorio, extrasístoles supraventriculares y síncope.

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

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

Como parte del Programa de Prevención Cardiovascular y del Plan de Gestión de Riesgos para Nibclus (ponatinib), Laboratorio Varifarma se compromete a:

✓ Capacitar al profesional de salud prescriptor de ponatinib en el adecuado manejo de la medicación, posología, advertencias y precauciones y reacciones adversas mediante la difusión del material educativo

haciendo foco en la advertencia sobre el riesgo cardiovascular y de oclusión vascular con el uso de ponatinib. El material educativo incluirá:

- Prospecto e información para el paciente
- Guía de manejo de ponatinib para el profesional de la salud
- Guía para pacientes y aquellos que lo asistan
- Formulario de Registro de pacientes
- Formulario de Consentimiento informado
- Carta de comunicación dirigida al Profesional sanitario

Laboratorio Varifarma dejará constancia de dicha capacitación mediante el llenado de un “Registro de capacitación del prescriptor” (ver Anexo I).

✓ Capacitar al paciente y a aquellos que lo asistan través del profesional prescriptor en el adecuado manejo de la medicación, posología, advertencias y precauciones y reacciones adversas mediante la difusión del material educativo que incluirá:

- Información para el paciente
- Guía pacientes y aquellos que lo asistan
- Formulario de Consentimiento informado

Anexo 1. Registro de Capacitación del médico prescriptor

Fecha de capacitación (si aplica):	
Nombre del entrenador (si aplica)	
<b>Datos del profesional prescriptor:</b>	
Nombre:	
Matrícula:	
Institución:	
Teléfono de contacto:	
Mail de contacto:	
<b>Temario:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Prospecto</li> <li>✓ Información sobre el Registro de pacientes y firma del Consentimiento informado</li> <li>✓ Posología y modo de administración</li> <li>✓ Precauciones, advertencias y reacciones advertencias</li> <li>✓ Notificación de reacciones adversas</li> <li>✓ Monitoreo del paciente</li> </ul>	
Otro.....	
<b>Material de entrega al profesional:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Prospecto</li> <li>✓ Información para el paciente</li> <li>✓ Guía de manejo de ponatinib para el profesional de la salud</li> <li>✓ Guía para el paciente o aquellos que lo asistan</li> <li>✓ Formulario de Registro de pacientes</li> <li>✓ Formulario de Consentimiento Informado</li> <li>✓ Carta de comunicación dirigida al Profesional sanitario</li> </ul>	
Yo doy el consentimiento para incluir mis datos en la base de datos de médicos prescriptores de Nibclus a Laboratorio Varifarma quien cuidará la información con acceso restringido de acuerdo con la Ley de Protección de Datos Personales N°25 326. Entiendo que la misma puede ser transmitida a la autoridad regulatoria. Además de acuerdo con la Ley de Protección de Datos Personales N°25 326, puedo requerir al administrador de la base de datos, dejen de recolectarse mis datos en dicha base.	
Firma y aclaración:	