

ICLUSIG®
(cloridrato de ponatinibe)
Pint Pharma
15 mg e 45 mg
comprimidos revestidos

BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Iclusig®
cloridrato de ponatinibe

APRESENTAÇÃO:

Iclusig® é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 15 mg e 45 mg de ponatinibe em embalagens contendo 30 comprimidos.

VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

- 15 mg – cada comprimido revestido contém 16,03 mg de cloridrato de ponatinibe que equivale a 15 mg de ponatinibe
- 45 mg – cada comprimido revestido contém 48,08 mg de cloridrato de ponatinibe que equivale a 45 mg de ponatinibe

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido glicolato de sódio, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, talco, polietilenoglicol, álcool polivinílico e dióxido de titânio

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÃO:

Iclusig® é indicado em adultos com:

- leucemia mieloide crônica (LMC) de fase crônica (LMC-FC), de fase acelerada (LMC – FA) ou de fase blástica (LMC – FB) que são resistentes ao dasatinibe ou nilotinibe; que são intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I.
- leucemia linfoblástica aguda de cromossomo Filadélfia positivo (LLA Ph+) que são resistentes ao dasatinibe; que são intolerantes ao dasatinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I.

Veja item 8. Posologia e Modo de usar para a avaliação do estado cardiovascular antes do início do tratamento e item 5. Advertências e Precauções para situações em que se pode considerar um tratamento alternativo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Estudo PACE

A eficácia e segurança do Iclusig® em pacientes com LMC e LLA Ph+ que foram resistentes ou intolerantes ao tratamento anterior com inibidor da tirosina quinase (ITQ) foram avaliadas em um estudo clínico multicêntrico de um único braço, aberto, internacional. Todos os pacientes receberam 45 mg de Iclusig® uma vez ao dia com a possibilidade de diminuições da dose e interrupções da dose seguidas pela retomada e aumento da dose. Os pacientes foram atribuídos a um de seis grupos com base na fase da doença (LMC-FC; LMC-FA; ou LMC-FB/LLA Ph+), resistentes ou intolerantes (R/I) ao dasatinibe ou nilotinibe, e presença da mutação T315I.

A resistência em LMC - FC foi definida como falha em se obter resposta hematológica completa (em 3 meses), resposta citogenética menor (em 6 meses), ou resposta citogenética maior (em 12 meses) durante o tratamento com dasatinibe ou nilotinibe. Pacientes com LMC-FC que experimentaram uma perda de resposta ou desenvolvimento de uma mutação no domínio da quinase na ausência de uma resposta citogenética completa ou progressão para LMC-FA ou LMC-FB a qualquer altura do tratamento com

dasatinibe ou nilotinibe também foram considerados resistentes. A resistência em LMC-FA e LMC-FA/LLA Ph+ foi definida como uma falha em obter quer uma resposta hematológica maior (LMC-FA em 3 meses, LMC-FB/LLA Ph+ em 1 mês), perda de resposta hematológica maior (a qualquer altura), ou desenvolvimento de mutação de domínio de quinase na ausência de uma resposta hematológica maior durante o tratamento com dasatinibe ou nilotinibe.

A intolerância foi definida como a descontinuação do dasatinibe ou nilotinibe devido a toxicidades apesar da gestão ótima na ausência de uma resposta citogenética completa para pacientes com LMC-FC ou resposta hematológica maior para pacientes com LMC-FA, LMC-FB, ou LLA Ph+.

O desfecho primário de eficácia em LMC-FC foi a resposta citogenética maior (RCyM), que incluiu respostas citogenéticas completas e parciais (RCyC e PCyR) por 12 meses. O desfecho secundário de eficácia em LMC-FC foi a resposta hematológica completa (RHC) e a resposta molecular maior (RMM).

O desfecho primário em LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ foi a resposta hematológica maior (RHM), definida como uma resposta hematológica completa (RHC) ou sem evidência de leucemia (SEL). Os parâmetros de avaliação final secundários em LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ foram RCyM e RMM.

Para todos os pacientes, desfechos secundários de eficácia adicionais incluíram: RCyM confirmada, tempo até a resposta, duração da resposta, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Também foram realizadas análises de acompanhamento (“post -hoc”) para avaliar a relação de resultados de resposta citogenética (RCyM) e molecular (RMM) de curto prazo com os resultados de SLP e SG de longo prazo, manutenção da resposta (RCyM e RMM) após reduções da dose, e SLP e SG por estado de Evento de Oclusão Arterial.

No estudo, foram recrutados 449 pacientes nos quais 444 foram elegíveis para análise: 267 pacientes com LMC-FC (Grupo R/I: n=203, Grupo T315I: n=64), 83 pacientes com LMC-FA (Grupo R/I: n=65, Grupo T315I: n=18), 62 pacientes com LMC-FB (Grupo R/I: n=38, Grupo T315I: n=24) e 32 pacientes com LLA Ph+ (Grupo R/I: n=10, Grupo T315I: n=22). Uma RCyM anterior ou melhor (RCyM, RMM ou RMC) ao dasatinibe ou nilotinibe apenas foi obtida em 26% dos pacientes com LMC-FC e uma anterior RHM ou melhor (RHM, RCyM, RMM ou RMC) foi obtida apenas em 21%, e 24% dos pacientes com LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+, respectivamente. As características demográficas do início estão descritas na tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Características demográficas e da doença para o estudo PACE

Características dos pacientes no início	Eficácia População Total N = 449
Idade	
Média, anos (intervalo)	59 (18 a 94)
Sexo, n (%)	
Masculino	238 (53%)
Raça, n (%)	
Asiática	59 (13%)
Negra/afro-americana	25 (6%)
Branca	352 (78%)
Outras	13 (3%)
Índice de desempenho ECOG, n (%)	
ECOG = 0 ou 1	414 (92%)
Histórico de doença	
Tempo médio desde o diagnóstico até a primeira dose, anos (intervalo)	6,09 (0,33 - 28,47)
Resistente a terapia anterior com ITQ ^{a*} , n (%)	374 (88%)
Terapia prévia com ITQ – número de regimes, n (%)	244 (55%)
Terapia prévia com ITQ – número de ITOs prévios aprovados, n (%)	
1	32 (7%)

2	155 (35%)
≥3	262 (58%)
Mutação BCR-ABL1 detectada no início, n (%) ^b	
Nenhum	198 (44%)
1	192 (43%)
≥2	54 (12%)
Comorbidades	
Hipertensão	159 (35%)
Diabetes	57 (13%)
Hipercolesterolemia	100 (22%)
História de doença cardíaca isquêmica	67 (15%)

^a* de 427 pacientes que reportaram tratamento anterior QT com dasatinibe ou nilotinibe
^b Dos pacientes com uma ou mais mutações do domínio BCR-ABL1 quinase detectadas na inclusão, foram detectadas 37 mutações únicas.

No geral, 55% dos pacientes tinham uma ou mais mutações no domínio do gene BCR-ABL1 no início sendo as mais frequentes: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) e F359V (4%). Em 67% dos pacientes com LMC-FC no grupo R/I não foram detectadas mutações no início do estudo.

Os resultados de eficácia estão resumidos nas tabelas 2, 3 e 4.

Tabela 2. Eficácia de Iclusig® em pacientes com LMC em Fase Crônica resistentes ou intolerantes

	Total (N = 267)	Resistente ou Intolerante	
		Coorte R/I (N=203)	Coorte T315I (N= 64)
Resposta Citogenética			
Maior ^a (RCyR)% (IC de 95%)	55% (50-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (CCyR)% (IC de 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Resposta Molecular Maior^b % (IC de 95%)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)

^a Desfecho primário para as coortes LMC-FC foi RCyM, que combina ambas as respostas citogenéticas tanto completas (sem células Ph+ detectáveis) como parciais (1% a 35% de células Ph+).

^b Medido em sangue periférico. Definido como taxa ≤0,1% de transcrições BCR-ABL1 a ABL na Escala Internacional (IS) (ie, ≤0,1% BCR-ABL^{IS}; os pacientes devem ter a transcrição b2a2/b3a2 (p210)), medido no sangue periférico por reação em cadeia de polimerase com transcriptase reversa quantitativa (qRT PCR).

Retirada da base de dados de 06 de fevereiro de 2017.

Os pacientes com LMC-FC que receberam menos ITQs anteriormente obtiveram respostas citogenéticas, hematológicas e moleculares maiores. Dos pacientes com LMC-FC previamente tratados com um, dois, três ou quatro ITQs anteriores, 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) e 58% (7/12) obtiveram uma RCyM durante o tratamento com Iclusig®, respectivamente. A intensidade mediana da dose foi de 28 mg/dia ou, 63% da dose esperada de 45 mg.

Dos pacientes com LMC-FC sem mutação detectada no início, 49% (66/136) obtiveram uma RCyM.

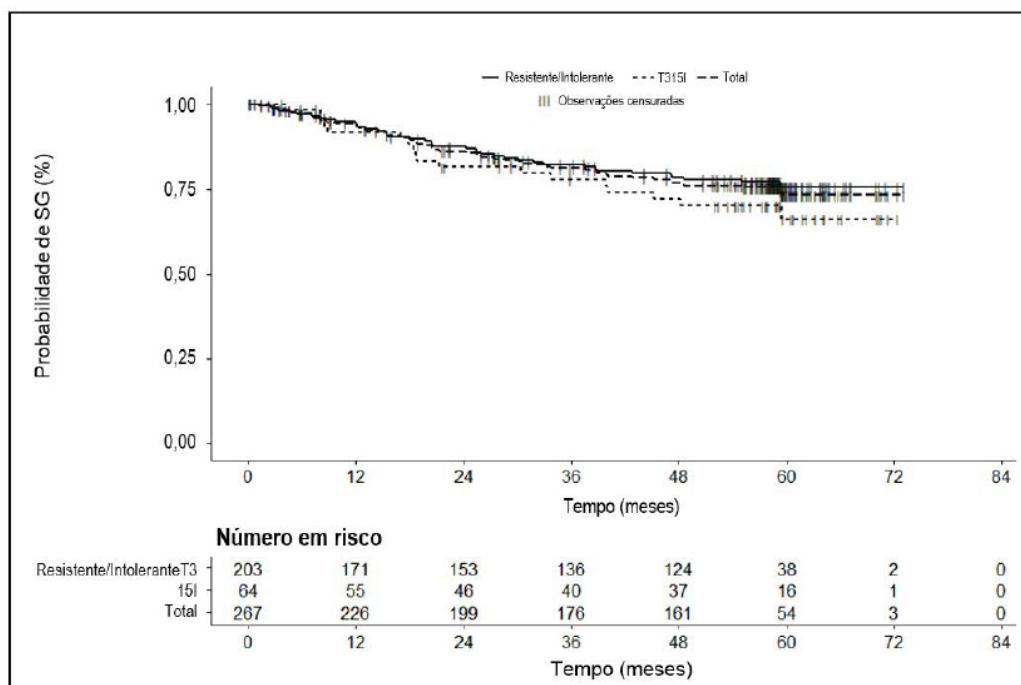
Para cada mutação BCR-ABL1 detectada em mais do que um paciente com LMC-FC no início, obteve-se uma RCyM no seguimento ao tratamento com Iclusig®.

Em pacientes com LMC-FC que obtiveram uma RCyM, o tempo médio para RCyM foi de 2,8 meses (intervalo: 1,6 a 11,3 meses) e em pacientes que alcançaram uma RMM, o tempo médio para RMM foi de 5,5 meses (intervalo: 1,8 a 55,5 meses). Na altura da comunicação atualizada, com acompanhamento mínimo de 64 meses para todos os pacientes no estudo, as durações médias de RCyM e de RMM ainda não haviam sido obtidas. Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, 82% (95% IC: [74%–88%]) dos pacientes com LMC-FC (mediana de duração do tratamento: 32,2 meses) que obtiveram uma RCyM foram projetados para manter essa resposta aos 48 meses e 61% (95% IC: [51%–70%]) dos pacientes com LMC-FC que obtiveram uma RMM estão projetados para manter essa resposta aos 36 meses. A probabilidade de todos os pacientes com LMC-FC manterem a RCyM e RMM não mudou após a análise ter sido aumentada para 5 anos.

Com um acompanhamento mínimo de 64 meses, 3,4% (9/267) dos pacientes com LMC-FC apresentaram a evolução da doença para LMC-FA ou LMC-FB.

Para o total de pacientes com LMC-FC (N=267), bem como para os pacientes com LMC-FC R/I do Grupo A R/I (N = 203) e do Grupo B T315I (N=64), a mediana da SG ainda não foi atingida. Para o grupo de pacientes LMC-FC, a probabilidade de sobrevivência a 2, 3, 4 e 5 anos é estimada em 86,0%, 81,2%, 76,9% e 73,3%, respectivamente, como demonstrado na Figura 1.

Figura 1. Estimativas de Kaplan-Meier referentes à sobrevida global na população com LMC-FC (População Tratada)



Os pacientes com LMC-FC que obtiveram uma resposta de RCyM ou RMM no primeiro ano de tratamento tiveram uma melhoria estatisticamente significativa da sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) em comparação com os pacientes que não cumpriram estes marcos de tratamento. Uma RCyM no período de 3 meses foi correlacionada fortemente e de forma estatisticamente significativa com uma SLP e SG ($p<0,0001$ e $p=0,0006$, respectivamente). A significância estatística foi obtida na correlação de SLP e SG com uma RCyM no período de 12 meses ($p= < 0,0001$ e $p=0,0012$, respectivamente).

Tabela 3. Eficácia de Iclusig® em pacientes com LMC fase avançada resistente ou intolerante

	LMC de fase acelerada			LMC de fase blástica		
	Total (N=83)	Resistente ou Intolerante		Geral (N=62)	Resistente ou Intolerante	
		Coorte R/I (N=65)	Coorte T315I (N=18)		Coorte R/I (N=38)	Coorte T315I (N=24)
Taxa de resposta hematológica						
Maior ^a (RHM) % (IC de 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Completa ^b (RHC) % (IC de 95%)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Resposta citogenética maior^c % (IC de 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
<p>^a Desfecho primário para as coortes LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ foi a RHM que combina as respostas hematológicas completas e ausência de sinais de leucemia.</p> <p>^b RHC: WBC ≤ ULN institucional, ANC ≥1000/mm³, plaquetas ≥100.000/mm³, ausência de blastos ou promielócitos no sangue periférico, blastos na medula ≤5%, <5% de mielócitos mais metamielócitos no sangue periférico, basófilos <5% no sangue periférico, sem envolvimento extramedular (incluindo sem hepatomegalia ou esplenomegalia).</p> <p>^c A RCyM combina tanto respostas citogenéticas completas (sem células Ph+ detectáveis) como parciais (1% a 35% de células Ph+).</p>						
Retirada da base de dados em 6 de fevereiro de 2017						

A intensidade mediana da dose foi de 32 mg/dia nos pacientes LMC-FA.

Tabela 4. Eficácia do Iclusig® em pacientes com LLA Ph+ resistentes ou intolerantes

	Total (N = 32)	Resistente ou Intolerante	
		Coorte R/I (N=10)	Coorte T315I (N= 22)
Taxa Resposta Hematológica			
Maior ^a (RHM)% (IC de 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa ^b (CCyR)% (IC de 95%)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Resposta Molecular Maior^c % (IC de 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
<p>^a Desfecho primário para as coortes LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ foi a RHM que combina as respostas hematológicas completas e ausência de sinais de leucemia.</p> <p>^b RHC: WBC ≤ ULN institucional, ANC ≥1000/mm³, plaquetas ≥100.000/mm³, ausência de blastos ou promielócitos no sangue periférico, blastos na medula ≤5%, <5% de mielócitos mais metamielócitos no sangue periférico, basófilos <5% no sangue periférico, sem envolvimento extramedular (incluindo sem hepatomegalia ou esplenomegalia).</p>			

^c A RCyM combina tanto respostas citogenéticas completas (sem células Ph+ detectáveis) como parciais (1% a 35% de células Ph+).

Retirada da base de dados em 6 de fevereiro de 2017.

A intensidade mediana da dose foi de 44 mg/dia nos pacientes LMCFB/LLA Ph+.

O tempo médio até RHM em pacientes com LMC-FA, LMC-FB e LLA Ph+ foi de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,8 meses), 1,0 meses (intervalo: 0,4 a 3,7 meses) e 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,5 meses), respectivamente. Até o momento da comunicação atualizada, com acompanhamento mínimo de 48 meses para todos os pacientes no estudo, a duração média da RHM para pacientes com LMC-FA (duração média do tratamento: 19,4 meses), LMC-FB (mediana de duração do tratamento: 2,9 meses) e LLA Ph+ (duração média do tratamento: 2,7 meses) foi estimada em 12,9 meses (intervalo: 1,2 a 52+ meses), 6,0 meses (intervalo: 1,8 a 47,4+ meses) e 3,2 meses (intervalo: 1,8 a 12,8+meses), respectivamente.

Para todos os pacientes em estudo de fase 2 PACE, a relação intensidade-segurança da dose indicou a existência de aumentos significativos nos eventos adversos de grau ≥ 3 (insuficiência cardíaca, trombose arterial, hipertensão, trombocitopenia, pancreatite, neutropenia, erupção cutânea, aumento de ALT, aumento de AST, aumento da lipase, mielossupressão, artralgia) no intervalo posológico de 15 a 45 mg uma vez ao dia.

A análise da relação intensidade-segurança da dose no estudo de fase 2 PACE concluiu que após o ajuste para as covariáveis, a intensidade geral da dose é significativamente associada a um risco elevado de oclusão arterial, com um índice de probabilidades de aproximadamente 1,6 para cada aumento de 15 mg. Adicionalmente, os resultados de análises de regressão logística de dados de pacientes incluídos no estudo de fase 1 sugerem uma relação entre a exposição sistêmica (AUC) e a ocorrência de eventos trombóticos arteriais. Por conseguinte, prevê-se que uma redução da dose reduza o risco de eventos oclusivos vasculares. No entanto, a análise sugeriu que pode haver um efeito de “transferência” de doses mais elevadas, de tal modo que pode demorar vários meses até uma redução da dose se manifestar em redução do risco. As outras covariáveis que demonstram uma associação estatisticamente significativa com a ocorrência de eventos oclusivos vasculares, nesta análise, são a história clínica de isquemia e a idade.

Redução da dose em pacientes com LMC-FC

No estudo de fase 2 PACE, foram recomendadas reduções de dose no seguimento de eventos adversos. Foram introduzidas recomendações adicionais neste ensaio, novas recomendações para a redução prospectiva da dose em todos os pacientes com LMC-FC na ausência de eventos adversos, com o objetivo de reduzir o risco de eventos oclusivos vasculares.

Com acompanhamento mínimo de 48 meses e aproximadamente 2 anos após a recomendação para a redução prospectiva da dose, havia 110 pacientes com LMC-FC em curso. Foi comunicado que a maioria destes pacientes em curso (82/110, 75%) receberam 15 mg na última dose, enquanto 24/110 pacientes (22%) receberam 30 mg e 4/110 (4%) receberam 45 mg. No momento do início do fechamento do estudo (acompanhamento mínimo de 64 meses e mais de 3 anos após a recomendação para redução prospectiva da dose), 99 pacientes com LMC-FC estavam em andamento e 77 (78%) desses pacientes receberam 15 mg como última dose no estudo.

Segurança

No estudo de fase 2 PACE, 86 pacientes com LMC-FC alcançaram uma RCyM com uma dose de 45 mg, 45 pacientes com LMC-FC alcançaram uma RCyM após uma redução da dose para 30 mg, a maioria devido a eventos adversos.

Eventos oclusivos vasculares ocorreram em 44 destes 131 pacientes. A maioria destes eventos ocorreu com a dose em que o paciente alcançou uma RCyM; ocorreram menos eventos após a redução da dose.

Tabela 5. Primeiros eventos adversos vasculares oclusivos em pacientes com LMC-FC que alcançaram uma RCyM com a dose de 45 mg ou 30 mg (extração de dados a 7 de abril de 2014)

	Dose mais recente desde o início do primeiro evento vascular oclusivo		
	45 mg	30 mg	15 mg
Alcançaram RCyM com 45 mg (N=86)	19	6	0
Alcançaram RCyM com 30 mg (N=45)	1	13	5

O tempo médio até ao início dos primeiros eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e de oclusão arterial vascular periférica foi de 351,611 e 605 dias, respectivamente. Quando ajustado em relação à exposição, a incidência dos primeiros eventos oclusivos arteriais foi superior nos primeiros dois anos de acompanhamento e diminuiu com a redução da intensidade da dose diária (após recomendação para a redução prospectiva da dose). Outros fatores diferentes da dose podem também contribuir para este risco de oclusão arterial.

Eficácia

Estão disponíveis dados preliminares do estudo de fase 2 PACE para a manutenção de resposta (RCyM e RMM) em todos os pacientes com LMC-FC submetidos a redução da dose por qualquer motivo. A tabela 6 mostra estes dados de pacientes que alcançaram RCyM e RMM com a dose de 45 mg; estão disponíveis dados similares para pacientes que alcançaram RCyM e RMM com a dose de 30 mg.

A maioria dos pacientes submetidos à redução da dose manteve a resposta (RCyM e RMM) ao longo da duração do acompanhamento atualmente disponível. Uma porcentagem de pacientes não foi submetida a qualquer redução da dose, com base na avaliação benefício-risco.

Tabela 6. Manutenção de resposta em pacientes com LMC-FC que alcançaram RCyM ou RMM com a dose de 45 mg (extração de dados em 6 de fevereiro de 2017)

	Alcançaram RCyM com 45 mg (N=86)		Alcançaram RMM com 45 mg (N=63)	
	Número de pacientes	Mantiveram RCyM	Número de pacientes	Mantiveram RMM
Sem redução da dose	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Redução da dose para 30 mg apenas	15	13(87%)	5	3 (60%)
Redução ≥ 3 meses para 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
Redução ≥ 6 meses para 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
Redução ≥ 12 meses para 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
Redução ≥ 18 meses para 30 mg	7	6 (100%)	2	2 (100%)
Redução ≥ 24 meses para 30 mg	6	1 (100%)	--	--
Redução ≥ 36 meses para 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Qualquer redução da dose para 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
Redução ≥ 3 meses para 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
Redução ≥ 6 meses para 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
Redução ≥ 12 meses para 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
Redução ≥ 18 meses para 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
Redução ≥ 24 meses para 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
Redução ≥ 36 meses para 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

A atividade anti-leucêmica do Iclusig® foi igualmente avaliada num estudo de escalonamento da dose de fase 1 que incluiu 65 pacientes com LMC e LLA Ph+; o estudo está em curso. Dos 43 pacientes com LMC-FC, 31 pacientes com LMC-FC alcançaram uma RCyM com uma duração média de acompanhamento de 55,5 meses (intervalo: 1,7 a 91,4 meses), 25 pacientes com LMC-FC estavam em RCyM (a duração média

da RCyM ainda não tinha sido obtida).

Estudo de Fase 2 OPTIC (aleatório e aberto)

A segurança e eficácia de Iclusig foi avaliada no estudo de fase 2 OPTIC, um estudo de otimização da dose. Os pacientes elegíveis tinham LMC-FC, cuja doença foi considerada ser resistente a pelo menos 2 inibidores de tirosina quinase (ITQs) anteriores, ou tinham a mutação T315I. A resistência foi definida como falha para alcançar resposta hematológica completa (aos 3 meses), resposta citogenética menor (aos 6 meses) ou resposta citogenética maior (aos 12 meses), ou desenvolvimento de uma nova mutação no gene BCR-ABL1. Os pacientes tinham de ter BCR-ABL1^{IS} >1% (por reação em cadeia da polimerase em tempo real) no início do estudo. Os pacientes receberam uma de três doses iniciais: 45 mg, 30 mg ou 15 mg por via oral uma vez por dia. Os pacientes que receberam uma dose inicial de 45 mg ou 30 mg tiveram uma redução de dose obrigatória para 15 mg uma vez por dia depois de alcançarem BCRABL1^{IS} ≤ 1%. O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi a resposta molecular com base na obtenção de ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} aos 12 meses. Todos os pacientes alcançaram o ponto de avaliação de 12 meses (parâmetro de avaliação primário). A duração mediana do seguimento para a coorte de 45 mg (N = 94) foi de 31,1 meses (IC de 95%: 24,1, 36,0). Apenas os resultados de eficácia para a dose inicial recomendada de 45 mg são descritos abaixo. Um total de 282 pacientes receberam Iclusig: 94 receberam uma dose inicial de 45 mg, 94 receberam uma dose inicial de 30 mg e 94 receberam uma dose inicial de 15 mg. As características demográficas basais da população do estudo que receberam uma dose inicial de 45 mg, estão descritas na Tabela 7.

Tabela 7. Características demográficas e de doença para o estudo OPTIC

Características do paciente na Inclusão	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Idade	
Mediana de anos (intervalo)	46 (19 a 81)
Sexo, n (%)	
Masculino	50 (53%)
Raça, n (%)	
Branco	73 (78%)
Asiático	16 (17%)
Outro/Desconhecido	4 (4%)
Negro ou Afro-americano	1 (1%)
Estado de desempenho ECOG, n (%)	
ECOG 0 ou 1	93 (99%)
Histórico da doença	
Tempo mediano desde o diagnóstico à primeira dose, anos (intervalo)	5,5 (1 a 21)
Resistente a Inibidor da Cinase anterior, n (%)	92 (98%)
Presença de uma ou mais mutações do domínio da cinase BCR-ABL1, n (%)	41 (44%)
Número de inibidores de Tirosina Quinase (ITQs)anteriores, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
Mutação T315I na situação basal	25 (27%)

Características do paciente na Inclusão	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 94)
Comorbidades	
Hipertensão	29 (31%)
Diabetes	5 (5%)
Hipercolesterolemia	3 (3%)
História de doença cardíaca isquêmica	3 (3%)

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 8.

O parâmetro de avaliação primário foi alcançado em pacientes que receberam uma dose inicial de 45 mg.

De um modo geral, 44% dos pacientes apresentaram uma ou mais mutações do domínio do gene BCR-ABL1 no início do estudo, a mutação mais frequente foi a T315I (27%). Aos dois meses de seguimento, a análise do subgrupo com mutação do T315I basal, demonstrou taxas BCR-ABL1^{IS} ≤ 1% similares, aos pacientes sem a mutação T315I (ver Tabela 13 abaixo). Não foram encontradas mutações no início do estudo para 54% dos pacientes que receberam a dose inicial de 45 mg.

Com um seguimento mínimo de dois anos entre os pacientes com LMC-FC, a proporção de pacientes que apresentaram evolução da doença para LMC-FA ou LMC-BP foi de 10,6% e 3,2% respectivamente.

Tabela 8. Resultados de eficácia em pacientes com LMC-FC que receberam Iclusig na dose inicial de 45 mg no estudo 2 OPTIC

	Iclusig 45 mg → 15 mg (N = 93) ^(a)
Resposta molecular aos 12 meses^(b)	
Geral Taxa ≤ 1% BCR-ABL1 ^{IS} % (n/N) (IC de 98,3%) ^(c)	44% (41/93) (32%, 57%)
Pacientes com mutação T315I % (n/N) (IC de 95%)	44% (11/25) (24%, 65%)
Pacientes sem mutação T315I % (n/N) (IC de 95%)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
Resposta citogenética aos 12 meses	
Maior (MCyR) ^(e) % (n/N) (IC de 95%)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
Pacientes com mutação T315I % (n/N) (IC de 95%)	52% (13/25) (31%, 72%)
Pacientes sem mutação T315I % (n/N) (IC de 95%)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) População ITT (N = 93) definida como pacientes que tiveram transcrições b2a2/b3a2 BCR-ABL1.

^(b) O parâmetro de avaliação primário foi de taxa ≤ 1% BCR-ABL1^{IS} aos 12 meses. Definida como uma relação ≤ 1% de BCR-ABL1 para as transcrições ABL na Escala Internacional (IS) (i.e., ≤ 1% BCR-ABL1^{IS}; os pacientes devem ter a transcrição b2a2/b3a2 (p210)), no sangue periférico, medida pela reação de cadeira de polimerase reversa quantitativa (qRT PCR).

^(c) IC de 98,3% é calculado usando o método de binomial exato (Clopper-Pearson).

^(d) Dos 93 pacientes, dois pacientes não tiveram uma avaliação de mutação na situação basal e foram excluídos de resposta por análise da mutação.

(e) O parâmetro de avaliação secundário foi MCyR aos 12 meses, o que combina tanto as respostas citogenéticas completas (sem células Ph+ detectáveis) como parciais (1% a 35% das células Ph+ em pelo menos 20 metáfases).

(f) A análise é baseada na população citogenética ITT ($N = 91$) definidos como pacientes que tiveram uma avaliação citogenética na situação basal com pelo menos 20 metáfases examinadas. Um paciente que teve uma resposta citogenética completa na situação basal foi excluído da análise,

(g) Dos 91 pacientes, um paciente não teve uma avaliação da mutação na situação basal e foi excluído da análise de resposta por mutação.

Os parâmetros de avaliação de eficácia secundários incluíram resposta citogenética completa (CCyR) aos 12 meses, resposta molecular maior (MMR) aos 12 e 24 meses, resposta hematológica completa aos 3 meses, tempo até à resposta, duração da resposta, manutenção da resposta, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Além disso, a avaliação adicional incluiu as taxas de resposta molecular em todas as consultas do paciente em intervalos de 3 meses durante 36 meses, com base na obtenção de $\text{BCR-ABL}^{1S} \leq 1\%$.

- Aos 12 meses, 34% (31/91) e 17% (16/93) dos pacientes alcançaram CCyR e MMR, respectivamente. Aos 24 meses, 24% (18/75) dos pacientes alcançaram MMR. A duração mediana de MMR não tinha sido atingida ainda.
- A duração mediana do tratamento de ponatinibe foi de 21 meses.
- Dos 45 pacientes que tiveram uma redução da dose depois de alcançarem $\text{BCR-ABL}^{1S} \leq 1\%$, 28 pacientes (62%) mantiveram a resposta na dose reduzida durante pelo menos 90 dias. Dos 28 pacientes, 18 pacientes (64%) mantiveram a resposta pelo menos um ano. A duração de resposta mediana (MR2) não foi alcançada. As probabilidades de manter a MR2 aos 12 meses e 24 meses foram de 79,13% e 73,17% respectivamente.
- As taxas de resposta moleculares (medidas por alcançar $\text{BCR-ABL}^{1S} \leq 1\%$) aos 12 meses foi mais baixa entre os pacientes que receberam tratamento com ≤ 2 ITQ anteriores em comparação com pacientes que receberam ≥ 3 ITQ anteriores (40% vs 48%, respectivamente).

Eletrofisiologia cardíaca

O potencial de prolongamento do intervalo QT de Iclusig® foi avaliado em 39 pacientes com leucemia que receberam 30 mg, 45 mg, ou 60 mg de Iclusig® uma vez ao dia. Foram coletados ECGs triplicatas, em série, no início e em estado estável para avaliar o efeito do ponatinibe nos intervalos QT. Não foram detectadas alterações clinicamente significativas no intervalo QTc médio (i.e., > 20 ms) em relação ao início do estudo. Além disso, os modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos não revelam qualquer relação exposição-efeito, com uma alteração média de QTcF estimada de -6,4 ms (intervalo de confiança superior -0,9 ms) na Cmáx para o grupo dos 60 mg.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O ponatinibe é um potente inibidor pan BCR-ABL1 com elementos estruturais, incluindo uma ligação tripla carbono-carbono, que permitem a ligação de alta afinidade ao BCR-ABL1 nativo e formas mutantes de ABL quinase. O ponatinibe inibe a atividade tirosina quinase do ABL e do mutante T315I de ABL com valores IC₅₀ de 0,4 e 2,0 nM, respectivamente. Em estudos celulares, o ponatinibe superou a resistência mediada por mutações no domínio do gene BCR-ABL1 do imatinibe, dasatinibe e nilotinibe.

Em estudos pré-clínicos de mutagênese, 40 nM foi determinada como a concentração do ponatinibe suficiente para inibir a viabilidade das células que expressam todos os mutantes BCR-ABL1 testados em $> 50\%$ (incluindo T315I) e suprimir o surgimento de clones mutantes. Em um estudo celular de mutagênese acelerada, não foi detectada nenhuma mutação em BCR-ABL1 que pudesse conferir resistência a 40 nM de ponatinibe.

O ponatinibe favoreceu a redução do tumor e prolongou a sobrevida em camundongos com tumores que expressam BCR-ABL1 nativo ou T315I mutante.

Em doses de 30 mg ou superiores, as concentrações no plasma de ponatinibe no estado de equilíbrio estável

excedeu tipicamente 21 ng/mL (40 nM).

Em doses de 15 mg ou superiores, 32 de 34 pacientes (94%) demonstraram uma redução \geq 50% na fosforilação da CRK-like (CRKL), um biomarcador da inibição BCR-ABL1 nas células mononucleares do sangue periférico.

O ponatinibe inibe a atividade de outras quinases clinicamente relevantes com valores IC₅₀ abaixo de 20 nM e demonstrou atividade celular contra a RET, FLT3, e KIT e membros das famílias FGFR, PDGFR e VEGFR de quinases.

Farmacocinética:

Absorção

As concentrações máximas de ponatinibe são observadas aproximadamente 4 horas após a administração oral. Dentro do intervalo de doses clinicamente relevantes avaliadas em pacientes (15 mg a 60 mg), o ponatinibe exibiu aumentos proporcionais da dose tanto em Cmáx como AUC. A média geométrica (CV%) das exposições Cmáx e AUC(0- τ) obtidas para 45 mg de ponatinibe diários em estado de equilíbrio estacionário foram de 77 ng/mL (50%) e 1296 ng·hr/mL (48%), respectivamente. A exposição a uma dieta rica em gorduras ou uma dieta pobre em gorduras, as exposições plasmáticas do ponatinibe (Cmáx e AUC) não foram diferentes das condições em jejum. Iclusig® pode ser administrado com ou sem alimentos. A administração concomitante de Iclusig® com um inibidor potente da secreção ácida gástrica resultou em uma pequena redução da Cmáx de ponatinibe sem redução da AUC_{0- ∞} .

Distribuição

O ponatinibe tem alta ligação (> 99%) as proteínas plasmáticas in vitro. A razão sangue/plasma do ponatinibe é de 0,96. O ponatinibe não é deslocado pela administração concomitante de ibuprofeno, nifedipino, propranolol, ácido salicílico ou varfarina. Com doses diárias de 45 mg, a média geométrica (CV%) do volume de distribuição em estado de equilíbrio estacionário aparente é de 1101 L (94%), sugerindo que o ponatinibe é extensivamente distribuído no espaço extravascular. Estudos in vitro sugeriram que o ponatinibe ou não é um substrato ou é um substrato fraco para a P-gp e para a proteína de resistência do câncer da mama BCRP. O ponatinibe não é um substrato para os polipeptídios humanos transportadores de ânions orgânicos, OATP1B1, OATP1B3, e ao transportador de cátions orgânicos, OCT-1.

Biotransformação

O ponatinibe é metabolizado em ácido carboxílico inativo por esterases e/ou amidases e é metabolizado pelo CYP3A4 em um metabólito de N-desmetil que é 4 vezes menos ativo do que o ponatinibe. O ácido carboxílico e o metabolito N-desmetil compreendem 58% e 2% dos níveis de ponatinibe em circulação, respectivamente.

Nas concentrações séricas terapêuticas, o ponatinibe não inibiu OATP1B1 ou OATP1B3, OCT1 ou OCT2, os transportadores de ânions orgânicos OAT1 ou OAT3, ou a bomba de exportação de sais biliares (BSEP) in vitro. Por esse motivo, é pouco provável que ocorram interações medicamentosas clínicas como resultado da inibição dos substratos mediada por ponatinibe para estes transportadores. Os estudos in vitro indicam que há pouca probabilidade de ocorrerem interações medicamentosas clínicas em resultado da inibição mediada pelo ponatinibe do metabolismo dos substratos relativos a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ou CYP2D6.

Um estudo in vitro em hepatócitos humanos indicou que é igualmente pouco provável ocorrerem interações medicamentosas clínicas em resultado de indução mediada pelo ponatinibe do metabolismo dos substratos relativos a CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A.

Eliminação

No seguimento de doses únicas e múltiplas de 45 mg de Iclusig®, a meia vida de eliminação terminal do ponatinibe foi de 22 horas e as condições de estado de equilíbrio estacionário são tipicamente obtidas dentro de 1 semana de dose contínua. Com a dose uma vez por dia, as exposições plasmáticas do ponatinibe

aumentam cerca de 1,5 vezes entre a primeira dose e condições de estado de equilíbrio estacionário. Embora as exposições plasmáticas do ponatinibe aumentaram para níveis de estado de equilíbrio estacionário com a dose contínua, uma análise farmacocinética populacional prevê um aumento limitado na depuração oral aparente nas primeiras duas semanas de dose contínua, que não é considerada clinicamente relevante. O ponatinibe é principalmente eliminado através das fezes. Após dose oral única de ponatinibe com marcador [¹⁴C], aproximadamente 87% da dose radioativa é recuperada nas fezes e cerca de 5% na urina. O ponatinibe inalterado representou 24% e <1%, da dose administrada, nas fezes e urina, respectivamente, com o restante da dose composta por metabólitos.

Insuficiência renal

Iclusig® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal. Embora a excreção renal não seja uma via principal de eliminação do ponatinibe, a possibilidade de insuficiência renal moderado ou grave afetar a eliminação hepática não foi determinada (ver item 8. Posologia e Modo de usar).

Insuficiência hepática

Foi administrada uma dose única de 30 mg de ponatinibe a pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave e a voluntários saudáveis com função hepática normal. A Cmáx do ponatinibe foi comparável em pacientes com insuficiência hepática leve e em voluntários saudáveis com função hepática normal. Nos pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, a Cmáx e a AUC_{0-∞} do ponatinibe foram inferiores e a meia vida de eliminação plasmática do ponatinibe foi mais prolongada em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e grave, mas não significativamente diferente em termos clínicos de voluntários saudáveis com função hepática normal.

Os dados in vitro não demonstraram diferença na ligação às proteínas plasmáticas em participantes saudáveis e participantes com insuficiência hepática (leve, moderada e grave). Em comparação com voluntários saudáveis com função hepática normal, não foram observadas grandes diferenças na farmacocinética do ponatinibe em pacientes com diversos graus de insuficiência hepática. Não é necessária uma redução da dose inicial de Iclusig® em pacientes com insuficiência hepática (veja item 8. Posologia e Modo de usar).

Recomenda-se cuidado na administração de Iclusig® em pacientes com insuficiência hepática (veja item 8. Posologia e Modo de Usar).

O Iclusig® não foi estudado em doses acima de 30 mg em pacientes com insuficiência hepática (Childs-Pugh Classes A, B e C).

Fatores intrínsecos que afetam a farmacocinética do ponatinibe

Não foram realizados estudos específicos para avaliar os efeitos do sexo, da idade, da raça e do peso corporal na farmacocinética do ponatinibe. Uma análise farmacocinética populacional integrada concluída relativa ao ponatinibe sugere que a idade pode ser preditiva da variabilidade da depuração oral aparente (CL/F) do ponatinibe. O sexo, a raça e o peso corporal não foram preditivos na explicação da variabilidade farmacocinética do ponatinibe entre os participantes.

Dados de segurança pré-clínica

Iclusig® foi avaliado em estudos de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva, fototoxicidade e carcinogenicidade.

O ponatinibe não exibiu propriedades genotóxicas quando avaliado nos sistemas padrão in vitro e in vivo.

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas em animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, são descritas a seguir.

Observou-se depleção dos órgãos linfoides em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos *cynomolgus*. Os efeitos revelaram-se reversíveis após suspensão do tratamento.

Observaram-se alterações hiper/hipoplásticas dos condróцитos na placa de crescimento em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos.

Em ratos, foram descobertas alterações inflamatórias acompanhadas por aumentos nos neutrófilos, monócitos, eosinófilos e nos níveis de fibrinogênios nas glândulas do prepúcio e do clitóris após dosagem crônica.

Observaram-se alterações cutâneas sob a forma de crostas, hiperqueratose ou eritema em estudos de toxicidade em macacos *cynomolgus*. Observou-se pele seca e escamosa em estudos de toxicidade em ratos.

Em um estudo em ratos, observou-se edema difuso da córnea com infiltração de células neutrofílicas, e alterações hiperplásticas no epitélio lenticular sugestivos de uma reação fototóxica leve em animais tratados com 5 e 10 mg/kg de ponatinibe.

Em macacos *cynomolgus*, foram observados sopros cardíacos sistólicos sem correlações macroscópicas ou microscópicas em animais individuais tratados com 5 e 45 mg/kg no estudo de toxicidade de dose única e a 1, 2,5 e 5 mg/kg no estudo de toxicidade de dose repetida de 4 semanas. Desconhece-se a relevância clínica destes resultados.

Em macacos *cynomolgus*, observou-se atrofia folicular da glândula tireoide na maior parte dos casos acompanhada por uma redução nos níveis de T3 e uma tendência para níveis TSH aumentados no estudo de toxicidade de dose repetida de 4 semanas em macacos *cynomolgus*.

Observaram-se achados microscópicos relacionados ao ponatinibe nos ovários (atresia folicular aumentada) e testículos (degeneração mínima das células germinais) em animais tratados com 5 mg/kg de ponatinibe em estudos de toxicidade de dose repetida em macacos *cynomolgus*. Ponatinibe em doses de 3, 10, e 30 mg/kg produziu aumentos no débito de urina e excreções de eletrólitos e provocou uma diminuição no esvaziamento gástrico em estudos de segurança farmacológica em ratos.

Em ratos, observou-se toxicidade embrio-fetal sob a forma de perda pós-implantação, peso fetal reduzido e múltiplas alterações dos tecidos moles e esqueleto em doses tóxicas maternas. Foram também observadas múltiplas alterações dos tecidos moles e esqueleto em doses maternas não tóxicas.

Em um estudo de fertilidade em ratos machos e fêmeas, verificou-se que, para níveis de dose correspondentes às exposições clínicas humanas, os parâmetros de fertilidade femininos foram reduzidos.

Foi relatada evidência de perda de embriões pré e pós-implantação em ratos fêmeas e, portanto, o ponatinibe poderá comprometer a fertilidade feminina. Não foram observados efeitos nos parâmetros de fertilidade dos ratos machos. A relevância clínica destes resultados na fertilidade humana é desconhecida.

Observou-se, em ratos jovens, mortalidade relacionada com efeitos inflamatórios em animais tratados com 3 mg/kg/dia e observaram-se reduções do aumento de peso corporal com doses de 0,75, 1,5 e 3 mg/kg/dia durante as fases de tratamento pré-desmame e pós-desmame inicial. O ponatinibe não afetou de forma adversa importantes parâmetros de desenvolvimento no estudo de toxicidade juvenil.

Em um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos machos e fêmeas, a administração oral de ponatinibe a 0,05, 0,1 e 0,2 mg/kg/dia em machos e a 0,2 e 0,4 mg/kg/dia em fêmeas não resultou em quaisquer efeitos tumorigênicos. A dose de 0,8 mg/kg/dia em fêmeas resultou num nível de exposição plasmática geralmente inferior ou equivalente à exposição humana no intervalo de dose de 15 mg a 45 mg diariamente. Foi observado um aumento estatisticamente significativo da incidência de carcinoma de células escamosas da glândula clitoridiana nessa dose. A relevância clínica deste resultado nos humanos é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações Adversas importantes

Mielosupressão

Iclusig® está associado à trombocitopenia grave (Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer, Grau 3 ou 4), neutropenia e anemia. A maioria dos pacientes com diminuição na contagem de plaquetas de grau 3 ou 4, anemia ou neutropenia, desenvolveu-a nos primeiros 3 meses de tratamento. A frequência destes eventos é maior em pacientes com LMC (LMC-FA) de fase acelerada ou LMC (LMC-FB) /LLA Ph+ de fase blástica do que em LMC (LMC-FC) de fase crônica. Deve ser efetuado um hemograma completo cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses e depois mensalmente ou conforme clinicamente indicado. A mielosupressão foi geralmente reversível e normalmente gerida suspendendo o Iclusig® temporariamente ou reduzindo a dose (veja item 8. Posologia e Modo de usar).

Oclusão arterial

Em pacientes tratados com Iclusig® ocorreram oclusões arteriais, incluindo infarto do miocárdio fatal, acidente vascular cerebral, oclusões arteriais da retina associadas, em alguns casos, a insuficiência visual permanente ou perda de visão, estenose de grandes vasos arteriais do cérebro, doença vascular periférica grave, estenose da artéria renal (associada a agravamento da hipertensão, hipertensão lúbil ou resistente ao tratamento) e necessidade de procedimentos de revascularização urgentes. Pacientes com e sem fatores de risco cardiovascular, incluindo pacientes com idade igual ou inferior a 50 anos, tiveram estas reações. As reações adversas de oclusão arterial foram mais frequentes com o aumento da idade e em pacientes com história de isquemia, hipertensão, diabetes ou hiperlipidemia.

É provável que o risco de eventos oclusivos arteriais esteja relacionado com a dose (veja itens 8. Posologia e Modo de usar e 3. Características Farmacológicas).

O tempo médio até ao início dos primeiros eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e de oclusão arterial vascular periférica foi de 351, 611 e 605 dias, respectivamente.

Iclusig® não deve ser utilizado em pacientes com antecedentes de infarto do miocárdio, revascularização anterior ou acidente vascular cerebral, a menos que o potencial benefício do tratamento supere o risco potencial (veja item 9. Reações Adversas). Nestes pacientes, devem também ser consideradas opções de tratamento alternativas antes de iniciar o tratamento com ponatinibe.

Antes de iniciar o tratamento com ponatinibe, a condição cardiovascular do paciente deve ser avaliada, incluindo histórico clínico e exame físico, e os fatores de risco cardiovascular devem serativamente gerenciados. A condição cardiovascular deve continuar sendo monitorada e a terapia médica e de suporte para as condições que contribuem para o risco cardiovascular devem ser otimizadas durante o tratamento com ponatinibe.

Ocorreram reações adversas oclusivas arteriais, incluindo reações graves, no estudo PACE (veja item 9. Reações Adversas). Alguns pacientes sofreram mais de um tipo de evento.

O tempo médio até o início dos primeiros eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e de oclusão arterial vascular periférica foi de 351, 611 e 605 dias, respectivamente.

Iclusig® não deve ser utilizado em pacientes com antecedentes de infarto do miocárdio, revascularização anterior ou acidente vascular cerebral, a menos que o potencial benefício do tratamento supere o risco potencial (veja itens 8. Posologia e Modo de usar e 9. Reações Adversas). Nestes pacientes, devem também ser consideradas opções de tratamento alternativas antes de iniciar o tratamento com ponatinibe.

Antes de iniciar o tratamento com ponatinibe, a condição cardiovascular do paciente deve ser avaliada, incluindo histórico clínico e exame físico, e os fatores de risco cardiovascular devem serativamente gerenciados. A condição cardiovascular deve continuar sendo monitorada e a terapia médica e de suporte

para as condições que contribuem para o risco cardiovascular devem ser otimizadas durante o tratamento com ponatinibe.

Deve efetuar-se o monitoramento de indícios de oclusão arterial e, caso ocorra diminuição de visão ou visão turva, deverá ser realizado um exame oftalmológico (incluindo fundoscopia). Iclusig® deve ser imediatamente interrompido em caso de oclusão arterial. Uma avaliação do benefício-risco deve ser considerada para orientar a decisão de reiniciar a terapêutica com Iclusig® (veja itens 8. Posologia e Modo de usar e 9. Reações Adversas).

Tromboembolismo venoso

Ocorreram reações adversas tromboembólicas venosas, incluindo reações graves, no estudo PACE. (veja item 9. Reações Adversas).

Deve efetuar-se o monitoramento de indícios de tromboembolismo. Iclusig® deve ser imediatamente interrompido em caso de tromboembolismo. Uma avaliação do benefício-risco deve ser considerada para orientar a decisão de reiniciar a terapêutica com Iclusig® (veja itens 8. Posologia e Modo de usar e 9. Reações Adversas).

Ocorreram oclusões venosas da retina associadas em alguns casos com deficiência visual permanente ou perda de visão em pacientes tratados com Iclusig®. Caso ocorra diminuição de visão ou visão turva, deverá ser realizado um exame oftalmológico (incluindo fundoscopia).

Hipertensão

A hipertensão poderá contribuir para o risco de eventos trombóticos arteriais, incluindo estenose da artéria renal. Durante o tratamento com Iclusig®, a pressão arterial deve ser monitorada e gerenciada em cada visita ao hospital e a hipertensão deve ser tratada até estar normal. O tratamento com Iclusig® deve ser temporariamente interrompido se a hipertensão não estiver clinicamente controlada (veja item 8. Posologia e Modo de usar).

Em caso de agravamento significativo da hipertensão, hipertensão lábil ou resistente ao tratamento, interromper o tratamento e considerar a avaliação de estenose da artéria renal.

Ocorreu hipertensão decorrente do tratamento (incluindo crise hipertensiva) em pacientes tratados com Iclusig®. Os pacientes podem necessitar de intervenção clínica urgente para hipertensão associada à confusão, cefaleia, dor torácica ou dificuldades em respirar.

Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em pacientes que tenham ou não hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em pacientes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou histórico de aneurisma, antes de se iniciar o tratamento com Iclusig.

Insuficiência cardíaca congestiva

Insuficiência cardíaca grave e fatal ou disfunção ventricular esquerda ocorreram em pacientes tratados com Iclusig, incluindo eventos relacionados com eventos oclusivos vasculares anteriores. Os pacientes devem ser monitorados para sinais ou sintomas consistentes com insuficiência cardíaca e devem ser tratados conforme clinicamente indicado, incluindo a interrupção de Iclusig. A descontinuação de ponatinibe deve ser considerada em pacientes que desenvolvam insuficiência cardíaca grave (veja itens 8. Posologia e Modo de usar e 9. Reações adversas).

Pancreatite e lipase sérica

Iclusig® está associado à pancreatite. A frequência da pancreatite é maior nos primeiros 2 meses de utilização. Verifique a lipase sérica cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses e depois periodicamente a partir daí. Poderá ser necessário interromper ou reduzir a dose. Se os aumentos de lipase forem acompanhados por sintomas abdominais, o Iclusig® deve ser suspenso e os pacientes avaliados para verificar se há indícios de pancreatite (veja item 8. Posologia e Modo de usar). Recomenda-se cuidado em pacientes

com antecedentes de pancreatite ou abuso de álcool. Os pacientes com hipertrigliceridemia grave ou muito grave devem ser acompanhados de forma apropriada para reduzir o risco de pancreatite.

Hepatotoxicidade

Iclusig® pode resultar no aumento da ALT, AST, bilirrubina e fosfatase alcalina. A maioria dos pacientes que tiveram um evento de hepatotoxicidade tiveram o primeiro evento durante o primeiro ano de tratamento. Foi observada falência hepática (incluindo com resultado fatal). Testes de função hepática devem ser executados antes do início do tratamento e monitorizados periodicamente, conforme clinicamente indicado.

Hemorragia

Hemorragia grave, incluindo fatalidades, ocorreu em pacientes tratados com Iclusig®. A incidência de eventos de sangramento graves foi superior em pacientes com LMC-FA, LMC-FB e LLA Ph+. A hemorragia gastrointestinal e hematoma subdural foram os eventos de sangramento de grau 3/4 mais frequentemente reportados. A maioria dos eventos hemorrágicos, mas não todos, ocorreu em pacientes com trombocitopenia de grau 3/4. Interromper Iclusig® em caso de hemorragia grave e avaliar a situação.

Reativação da Hepatite B

A reativação da Hepatite B ocorreu em pacientes portadores crônicos do vírus depois destes terem recebido tratamento com inibidores da tirosina quinase BCR-ABL1. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte.

Antes de iniciarem o tratamento com Iclusig® os pacientes devem realizar testes para a presença de infecção por VHB. Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da Hepatite B antes de se iniciar o tratamento em pacientes com sorologia positiva para Hepatite B (incluindo os pacientes com a doença ativa) e em pacientes que obtenham um teste positivo de infecção por VHB durante o tratamento. Os portadores de VHB que necessitem de tratamento com Iclusig® devem ser cuidadosamente monitorizados para detecção de sinais e sintomas de infecção ativa por VHB ao longo de toda a terapêutica e durante vários meses após o fim da mesma (veja item 9. Reações Adversas).

Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível

Foram notificados casos pós-comercialização de Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome – PRES*) em pacientes tratados com Iclusig.

A PRES é um distúrbio neurológico que pode apresentar sinais e sintomas como convulsão, cefaleia, diminuição do estado de alerta, alterações da função mental, perda de visão e outros distúrbios visuais e neurológicos.

Se diagnosticado, interrompa o tratamento com Iclusig e retome o tratamento apenas quando a síndrome for resolvida e se o benefício do tratamento continuado superar o risco de PRES.

Interações medicamentosas

Deve-se ter cuidado com a utilização simultânea de Iclusig® e inibidores de CYP3A moderados e fortes e indutores de CYP3A moderados e fortes (veja item 6. Interações Medicamentosas).

O uso concomitante de ponatinibe com agentes anticoagulantes deve ser abordado com precaução em pacientes que possam estar em risco de eventos hemorrágicos (veja subitens “Mielosupressão” e “Hemorragia”). Não foram realizados estudos formais de ponatinibe com medicamentos anticoagulantes.

Prolongamento do intervalo QT

O potencial de prolongamento do intervalo QT de Iclusig® foi avaliado em 39 pacientes com leucemia e não foi observado prolongamento do intervalo QT clinicamente significativo (veja item 3. Características Farmacológicas subitem Farmacodinâmica). Contudo, não foi efetuado um estudo QT completo; por isso, não se pode excluir um efeito clinicamente significativo no QT.

Populações especiais

- Insuficiência hepática

Os pacientes com insuficiência hepática podem receber a dose inicial recomendada. Recomenda-se cuidado na administração de Iclusig® em pacientes com insuficiência hepática (veja itens 3. Características Farmacológicas, subitem Farmacocinética e 8. Posologia e Modo de usar).

- Insuficiência renal

Recomenda-se cuidado na administração de Iclusig® em pacientes com depuração da creatinina estimada de < 50 mL/min ou doença renal em fase terminal (8. Posologia e Modo de usar).

- Lactose

Este medicamento contém lactose monoidratada. Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Fertilidade, gravidez e amamentação

- Mulheres com potencial para engravidar/Contracepção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar e fazer tratamento com Iclusig® deverão ser aconselhadas a não engravidar e os homens a fazer tratamento com Iclusig® deverão ser aconselhados a não ter filhos durante o tratamento. Deve ser utilizado um método contraceptivo eficaz durante o tratamento. É desconhecido se ponatinibe afeta a efetividade de contraceptivos hormonais sistêmicos. Devem utilizar-se um método de contracepção alternativo ou adicional.

- Gravidez

Não há dados adequados relativos à utilização de Iclusig® em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (veja item 3. Características Farmacológicas). É desconhecido o risco potencial para o ser humano. Iclusig® só deverá ser utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Se for utilizado durante a gravidez, a paciente deve ser informada do potencial risco para o feto.

Categoria de gravidez – D - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- Amamentação

É desconhecido se o Iclusig® é excretado no leite materno. Os dados farmacodinâmicos e toxicológicos disponíveis não excluem a potencial excreção no leite humano. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Iclusig®.

- Fertilidade

Não estão disponíveis dados humanos sobre o efeito de ponatinibe na fertilidade. Em ratos, o tratamento com ponatinibe revelou efeitos na fertilidade feminina e a fertilidade masculina não foi afetada (veja item 3. Características Farmacológicas). A relevância clínica destes resultados para a fertilidade humana é desconhecida.

Efeitos Sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

Os efeitos de Iclusig® sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Reações adversas tais como letargia, tonturas e visão turva foram associadas ao Iclusig®. Recomenda-se, portanto, precaução ao conduzir ou ao utilizar máquinas.

Atenção: Contém lactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Substâncias que poderão aumentar as concentrações séricas de ponatinibe

- Inibidores de CYP3A

Ponatinibe é metabolizado por CYP3A4.

A administração conjunta de uma dose oral única de 15 mg de Iclusig® na presença de cetoconazol (400 mg diáários), um potente inibidor de CYP3A, resultou em ligeiros aumentos de exposição sistêmica do ponatinibe, com valores AUC_{0-∞} e Cmáx de ponatinibe que foram 78% e 47% superiores, respectivamente, do que os verificados quando o ponatinibe foi administrado isoladamente.

Deve-se ter cuidado e deve considerar-se uma redução da dose inicial de Iclusig® para 30 mg com a utilização simultânea de inibidores de CYP3A potentes tais como claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol, e suco de toranja.

Substâncias que poderão diminuir as concentrações séricas de ponatinibe

- Indutores de CYP3A

A administração concomitante de uma dose única de 45 mg de Iclusig® na presença de rifampicina (600 mg por dia), um induzor de CYP3A potente, a 19 voluntários saudáveis, diminuiu a AUC_{0-∞} e a Cmáx de ponatinibe em 62% e 42%, respectivamente, quando comparada com a administração de ponatinibe isolado.

Deve-se evitar a administração concomitante de induidores de CYP3A4 potentes, tais como a carbamazepina, o fenobarbital, a fenitoína, a rifabutina, a rifampicina e a Erva de S. João, com ponatinibe, devendo-se procurar alternativas ao indutor de CYP3A4, a menos que o benefício supere o eventual risco de subexposição do ponatinibe.

Substâncias que poderão ter as suas concentrações séricas alteradas pelo ponatinibe

- Substratos transportadores

In vitro, o ponatinibe apresentou-se como um inibidor de P-gp e BCRP. Por esse motivo, o ponatinibe poderá ter potencial e aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos coadministrados da P-gp (por exemplo, digoxina, dabigatran, colchicina, pravastatina) ou da BCRP (por exemplo, metotrexato, rosuvastatina, sulfassalazina) e poderá aumentar o efeito terapêutico e reações adversas.

Recomenda-se um monitoramento clínico próximo quando o ponatinibe é administrado com estes medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Mantenha o medicamento em sua embalagem original, protegido da umidade. **O MEDICAMENTO DEVE SER USADO EM ATÉ 30 DIAS APÓS ABERTO.**

Este medicamento tem o prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Iclusig® 45mg é um comprimido revestido, redondo, branco, marcado de um lado dos lados o código AP4. Iclusig® 15mg é um comprimido revestido, redondo, branco, marcado de um lado dos lados o código A5.

Cada frasco contém um dessecante de gel de sílica (agente de secagem) que deve ser mantido no frasco para ajudar a proteger seus comprimidos. O dessecante de gel de sílica encontra-se em um sachê ou recipiente separado e não deve ser engolido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A terapia deve ser iniciada por um médico experiente no diagnóstico e tratamento de pacientes com leucemia. Suporte hematológico tal como transfusão de plaquetas e fatores de crescimento hematopoieticos podem ser usados durante o tratamento se for clinicamente indicado.

Antes de iniciar o tratamento com ponatinibe, a condição cardiovascular do paciente deve ser avaliada, incluindo histórico clínico e exame físico, e os fatores de risco cardiovascular devem ser ativamente monitorados. A condição cardiovascular deve continuar a ser monitorada e a terapia médica e de suporte para as condições que contribuem para o risco cardiovascular devem ser otimizadas durante o tratamento com ponatinibe.

Posologia

A dose inicial recomendada é de 45 mg de ponatinibe uma vez ao dia. Para a dose padrão de 45 mg uma vez ao dia, está disponível um comprimido revestido de 45 mg. O tratamento deve ser continuado enquanto o paciente não mostrar indícios de progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os pacientes devem ser monitorados quanto à resposta de acordo com as normas de orientação clínica.

Considerar a descontinuação de ponatinibe se não tiver ocorrido resposta hematológica completa até 3 meses (90 dias).

É provável que o risco de eventos oclusivos arteriais esteja relacionado com a dose. Considere reduzir a dose de Iclusig® para 15 mg em pacientes com LMC-FC que tenham obtido uma resposta citogenética maior, tendo em consideração os seguintes fatores na avaliação individual do paciente: risco cardiovascular, eventos adversos da terapêutica com ponatinibe, tempo para a resposta citogenética e níveis de transcrição de BCR-ABL1 (veja itens 1. Indicações e 3. Características Farmacológicas). Se for efetuada redução da dose, recomenda-se monitoramento rigoroso da resposta.

Em pacientes com perda de resposta, a dose de Iclusig pode ser aumentada para uma dose anteriormente tolerada de 30 mg ou 45 mg por via oral, uma vez por dia.

Monitoramento de toxicidade

Modificações da dose ou interrupção da administração devem ser consideradas para o monitoramento das toxicidades hematológicas e não-hematológicas. No caso de reações adversas graves, o tratamento deve ser suspenso.

Para os pacientes cujas reações adversas foram resolvidas ou a sua gravidade atenuada, Iclusig® pode ser reiniciado e considerar-se o aumento gradual da dose para a dose diária usada antes da reação adversa, se clinicamente apropriado.

Mielossupressão

Modificações da dose para neutropenia (NAN* < $1,0 \times 10^9/L$) e trombocitopenia (plaquetas < $50 \times 10^9/L$) que não estão relacionadas com a leucemia estão apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9. Modificações da dose no caso de mielossupressão

NAN* < $1,0 \times 10^9/L$ ou plaquetas < $50 \times 10^9/L$	<p>Primeira ocorrência:</p> <ul style="list-style-type: none">Suspenda o Iclusig® e retome a dose inicial de 45 mg depois da recuperação para NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$ <p>Segunda ocorrência (em 45 mg):</p> <ul style="list-style-type: none">Suspenda o Iclusig® e retome a 30 mg depois da recuperação para NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$
--------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Terceira ocorrência (em 30 mg):

- Suspenda o Iclusig® e retome a 15 mg depois da recuperação para NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$

*NAN = número absoluto de neutrófilos

Oclusão vascular e tromboembolismo venoso

Em paciente com suspeita de desenvolvimento de evento oclusivo arterial ou um tromboembolismo venoso, Iclusig® deve ser imediatamente interrompido. Após a resolução do evento, deve ser considerada uma avaliação do risco-benefício para orientar a decisão de reiniciar o tratamento com Iclusig® (veja itens 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).

A hipertensão poderá contribuir para o risco de eventos oclusivos arteriais. O tratamento com Iclusig® deve ser temporariamente interrompido se a hipertensão não estiver clinicamente controlada.

Pancreatite

As modificações recomendadas para reações pancreáticas adversas estão resumidas na Tabela 10.

Tabela 10. Modificações da dose no caso de pancreatite e elevação da lipase/amilase

Pancreatite de Grau 2 e/ou elevação assintomática da lipase/amilase	Continuar o Iclusig® na mesma dose
Elevação assintomática da lipase/amilase de Grau 3 ou 4 ($> 2,0 \times \text{IULN}^*$)	Ocorrência em 45 mg: • Suspenda o Iclusig® e retome a 30 mg após recuperação para \leq Grau 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) Ocorrência em 30 mg: • Suspenda o Iclusig® e retome a 15 mg após recuperação para \leq Grau 1 ($< 1,5 \times \text{IULN}$) Ocorrência em 15 mg: • Considere descontinuar o Iclusig®
Pancreatite de Grau 3	Ocorrência a 45 mg: • Suspenda o Iclusig® e retome a 30 mg após recuperação para $<$ Grau 2 Ocorrência em 30 mg: • Suspenda o Iclusig® e retome a 15 mg após recuperação para $<$ Grau 2 Ocorrência em 15 mg: • Considere descontinuar o Iclusig®
Pancreatite de Grau 4	• Descontinue o Iclusig®

*IULN = instituição do limite superior ao normal

Toxicidade hepática

Pode ser necessária a interrupção ou descontinuação da dose conforme descrito na tabela 11.

Tabela 11. Modificações da dose recomendadas para toxicidade hepática

Elevação da transaminase hepática > 3x ULN* Grau 2 persistente (mais de 7 dias) Grau 3 ou maior	Ocorrência em 45 mg: • Interrompa o Iclusig® e monitorar a função hepática • Retome o Iclusig® em 30 mg após recuperação para ≤ Grau 1 (< 3 x ULN) ou retorno para o grau pré-tratamento Ocorrência em 30 mg: • Interrompa o Iclusig® e retome em 15 mg após recuperação para ≤ Grau 1 ou retorno para o grau pré-tratamento Ocorrência em 15 mg: • Descontinue o Iclusig®
Elevação de AST ou ALT ≥ 3 x ULN concomitante com uma elevação de bilirrubina > 2x ULN e fosfatase alcalina < 2 x ULN	• Descontinue o Iclusig®

*ULN = limite superior ao normal para o laboratório

Pacientes idosos

Dos 449 pacientes do ensaio clínico de Iclusig®, 155 (35%) tinham ≥ 65 anos de idade. Comparativamente com os pacientes < 65 anos, os pacientes mais idosos têm maior probabilidade de apresentar reações adversas.

Insuficiência hepática

Os pacientes com insuficiência hepática podem receber a dose inicial recomendada. Recomenda-se cuidado na administração de Iclusig® em pacientes com insuficiência hepática (veja itens 3. Características Farmacológicas e 5. Advertências e Precauções).

Insuficiência renal

A excreção renal não é uma via principal de eliminação do ponatinibe. O Iclusig® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal. Os pacientes com depuração da creatinina estimada de ≥ 50 mL/min deverão conseguir tomar Iclusig® com segurança sem ajuste da dose. Recomenda-se cuidado na administração de Iclusig® em pacientes com depuração da creatinina estimada de < 50 mL/min ou doença renal em fase terminal.

População pediátrica

Não foi estabelecida a segurança e eficácia do Iclusig® em pacientes com menos de 18 anos de idade. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros. Os pacientes não devem esmagar nem dissolver os comprimidos. Iclusig® pode ser tomado com ou sem alimentos.

Os pacientes devem ser alertados para não engolir a embalagem pequena com dessecante que se encontra no frasco.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

No estudo PACE (veja item 3. Características Farmacológicas) as reações adversas graves mais frequentes >2% (frequências decorrentes do tratamento) foram pneumonia (7,3%), pancreatite (5,8%), dor abdominal (4,7%), fibrilação atrial (4,5%), estado febril (4,5%), infarto do miocárdio (4,0%), doença arterial periférica oclusiva (3,8%), anemia (3,6%), angina pectoris (3,3%), diminuição na contagem de plaquetas (3,1%), neutropenia febril (2,9%), hipertensão (2,9%), insuficiência cardíaca congestiva (2,4%), acidente vascular cerebral (2,4%), septicemia (2,4%), celulite (2,2%), lesão renal aguda (2,2%), infecção do trato urinário

(2,0%) e lipase aumentada (2,0%).

Em 10%, 7% e 9% dos pacientes tratados com Iclusig® ocorreram, respectivamente, reações adversas oclusivas arteriais cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricas (frequências decorrentes do tratamento). Em 5% dos pacientes ocorreram reações oclusivas venosas graves (frequências decorrentes do tratamento).

Em 13%, 9% e 11% dos pacientes tratados com Iclusig® ocorreram, respectivamente, reações adversas oclusivas arteriais cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricas (frequências decorrentes do tratamento). No geral, ocorreram reações adversas oclusivas arteriais em 25% dos pacientes tratados com Iclusig® no estudo de fase 2 PACE, com um seguimento mínimo de 64 meses, tendo ocorrido reações adversas graves em 20% dos pacientes. Alguns pacientes sofreram mais de um tipo de evento.

As reações tromboembólicas venosas (frequências resultantes do tratamento) ocorreram em 6% dos pacientes. A incidência de eventos tromboembólicos é superior em pacientes com LLA Ph+ ou LMC-FB do que em pacientes com LMC-FA ou LMC-FC. Nenhum dos eventos oclusivos venosos foi fatal.

Após seguimento mínimo de 64 meses, as taxas de reações adversas que resultaram na descontinuação do tratamento foram 20% na LMC-FC, 11% em LMC-FA, 15% em LMC-FB e 9% em LLA Ph+.

No estudo OPTIC (ver item 3. Características Farmacológicas), com uma duração mediana de seguimento de 31,1 meses, no geral, as reações adversas oclusivas arteriais ocorreram em 10% dos pacientes tratados com Iclusig (coorte de 45 mg) e as reações adversas graves ocorreram em 4,3% dos pacientes (coorte de 45 mg). As reações adversas cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricas oclusivas (emergentes do tratamento) ocorreram em 4,3%, 2,1% e 3,2% dos pacientes tratados com Iclusig (coorte 45 mg), respectivamente. Dos 94 pacientes na coorte de 45 mg, 1 apresentou reação tromboembólica venosa.

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas foram baseadas em 449 pacientes com LMC e LLA Ph+ expostos a ponatinibe no estudo de fase 2 PACE. Ver item 3. Características Farmacológicas para informação sobre as principais características dos participantes no estudo. As reações adversas notificadas em todos os pacientes com LMC e LLA Ph+ estão apresentadas por classe de órgãos de sistemas e por frequência na Tabela 10. As categorias de frequência são muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 12. Reações adversas observadas em pacientes com LMC e LLA Ph+ - frequência notificada por incidência dos acontecimentos decorrentes do tratamento

Classe de órgãos de sistema	Frequência	Reações Adversas
Infecções e infestações	Muito comum	infecção do trato respiratório superior
	Comum	pneumonia, sepsis, foliculite, celulite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito comum	anemia, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição da contagem de neutrófilos
	Comum	pancitopenia, neutropenia febril, diminuição da contagem de linfócitos
Doenças endócrinas	Comum	hipotiroidismo
Doenças do metabolismo e nutrição	Muito comum	Diminuição do apetite

	Comum	desidratação, retenção de líquidos, hipocalcemia, hiperglicemias, hiperuricemias, hipofosfatemia, hipertrigliceridemias, hipocaliemias, diminuição de peso, hiponatremia
	Incomum	síndrome de lise tumoral
Doenças psiquiátricas	Muito comum	Insônia
	Muito comum	Dores de cabeça, tonturas
Doenças do sistema nervoso	Comum	acidente vascular cerebral, infarto cerebral, neuropatia periférica, letargia, enxaqueca, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, acidente isquêmico transitório
	Incomum	estenose da artéria cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia intracraniana
Doenças oculares	Comum	visão desfocada, olho seco, edema periorbital, edema de pálpebra, conjuntivite
	Incomum	trombose das veias retinianas, oclusão de veia da retina, oclusão de artéria da retina, insuficiência visual
Cardiopatias	Comum	insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença da artéria coronária, angina de peito, derrame pericárdico, fibrilação atrial, fração de ejeção diminuída, síndrome coronariana aguda, flutter atrial
	Incomum	isquemia do miocárdio, mal-estar cardíaco, miocardiopatia isquêmica, arterioespasmo coronário, disfunção ventricular esquerda
Doenças Vasculares	Muito comum	Hipertensão
	comum	doença oclusiva arterial periférica, isquemia periférica, estenose arterial periférica, claudicação intermitente, trombose venosa profunda, fogachos, rubores
	Incomum	circulação periférica deficiente, infarto esplênico, embolia venosa, trombose venosa, crise hipertensiva, estenose da artéria renal
Doenças respiratórias, torácicas e do	Muito comum	dispneia, tosse

mediastino	Comum	embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxe, disfonia, hipertensão pulmonar
Doenças gastrointestinais	Muito comum	dor abdominal, diarreia, vômito, constipação, náuseas, lipase aumentada
	Comum	pancreatite, aumento amilase sanguínea, doença do refluxo gastroesofágico, estomatite, dispépsia, distensão abdominal, desconforto abdominal, boca seca, hemorragia gástrica
Doenças hepatobiliares	Muito comum	Aumento da alanina aminotransferase (TGP), Aumento do aspartato aminotransferase (TGO)
	Comum	Aumento bilirrubina no sangue, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da gama-glutamiltransferase
	Incomum	hepatotoxicidade, falência hepática, icterícia
Doenças de pele e tecidos subcutâneos	Muito comum	erupção cutânea, pele seca
	Comum	erupção pruriginosa, erupção espoliativa, eritema, alopecia, prurido, esfoliação cutânea, suores noturnos, hiperidrose, petequia, equimose, dor da pele, dermatite esfoliativa, hiperqueratose, hiperpigmentação cutânea
Doenças musculoesqueléticas e tecidos conjuntivos	Muito comum	dor óssea, artralgia, mialgia, dores nas extremidades, dor nas costas, espasmos musculares
	Comum	dor musculoesquelética, dor cervical, dor torácica musculoesquelética
Doenças do sistema reprodutor e da mama	Comum	disfunção erétil
Desordens gerais e condições do local de administração	Muito comum	fadiga, astenia, edema periférico, estado febril, dor
	comum	calafrios, estado gripal, dor torácica não cardíaca, nódulo palpável, edema facial

Descrição das reações adversas selecionadas

Oclusão vascular (veja itens 5. Advertências e Precauções e 8. Posologia e Modo de usar).

Ocorreram casos de oclusão vascular grave em pacientes tratados com Iclusig®, incluindo eventos cardiovasculares, vasculares cerebrais e vasculares periféricos, e eventos trombóticos venosos. Pacientes com e sem fatores de risco cardiovascular, incluindo pacientes com idade igual ou inferior a 50 anos, tiveram estas reações. As reações adversas de oclusão arterial foram mais frequentes com o aumento da

idade e em pacientes com histórico de isquemia, hipertensão, diabetes ou hiperlipidemia.

No estudo de fase 2 PACE (ver item 3. Características Farmacológicas) com um seguimento mínimo de 64 meses, ocorreram reações cardiovasculares arteriais, cerebrovasculares e vasculares periféricas oclusivas (frequências emergentes do tratamento) em 13%, 9% e 11% dos pacientes tratados com Iclusig, respectivamente. De um modo geral, as reações adversas de oclusão arterial ocorreram em 25% dos pacientes tratados com Iclusig do estudo de fase 2 PACE, com as reações adversas graves ocorrerem em 20% dos pacientes. Alguns pacientes tiveram mais do que um tipo de evento. O tempo médio até ao início dos primeiros eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricos arteriais oclusivos foi de 351, 611 e 605 dias, respectivamente, no estudo PACE. As reações tromboembólicas venosas (frequências emergentes do tratamento) ocorreram em 6% dos pacientes.

No estudo OPTIC (ver item 3. Características Farmacológicas) com uma mediana de seguimento de 31,1 meses, ocorreram reações cardiovasculares arteriais, cerebrovasculares e vasculares periféricas oclusivas (frequências emergentes do tratamento) em 4,3%, 2,1% e 3,2% dos pacientes tratados com Iclusig (coorte de 45 mg), respectivamente. De um modo geral, as reações adversas de oclusão arterial ocorreram em 10% dos pacientes tratados com Iclusig (coorte de 45 mg), com as reações adversas graves a ocorrerem em 4,3% dos pacientes (coorte de 45 mg). A mediana de tempo até ao início dos primeiros eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricos arteriais oclusivos foi de 295, 379 e 23 dias, respectivamente, no estudo OPTIC. Dos 94 pacientes no OPTIC (coorte de 45 mg), 1 paciente teve uma reação tromboembólica venosa.

Mielossupressão

Mielossupressão foi frequentemente notificada em todas as populações de pacientes. A frequência de trombocitopenia, neutropenia e anemia de Grau 3 ou 4 foi maior em pacientes com LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+ do que em pacientes com LMC-FC (veja tabela 11). Foi notificada mielossupressão em pacientes com valores laboratoriais iniciais normais bem como em pacientes com anomalias laboratoriais pré-existentes.

A descontinuação devida a mielossupressão foi pouco frequente (trombocitopenia 4%, neutropenia e anemia < 1% cada).

Reativação da Hepatite B

Foi notificada a reativação da Hepatite B associada à ITQ BCR-ABL1. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte (ver veja item 5. Advertências e Precauções).

Reações adversas cutâneas graves (RCAGs)

Reações cutâneas graves (como a síndrome de Stevens-Johnson) foram notificadas com alguns inibidores de tirosina quinase BCR-ABL1. Os pacientes devem ser orientados a notificar imediatamente reações cutâneas suspeitas, especialmente se associadas a bolhas, descamação, envolvimento da mucosa ou sintomas sistêmicos.

Tabela 13. Incidência de anomalias laboratoriais clinicamente relevantes de Grau 3/4* em ≥2% dos pacientes em qualquer grupo de doença do Estudo de Fase 2 (N=449): Acompanhamento mínimo de 48 meses para todos os pacientes em curso

Análise laboratorial	Todos os pacientes (N=449) (%)	LMC-FC (N=270) (%)	LMC-FA (N=85) (%)	LMC-FB/LLA Ph+ (N=94) (%)
Hematologia				
Trombocitopenia (diminuição da contagem de plaquetas)	40	35	49	46

Neutropenia (diminuição de NAN)	34	23	52	52
Leucopenia (diminuição de WBC)	25	12	37	53
Anemia (diminuição da Hgb)	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28
Bioquímica				
Lipase aumentada	14	14	13	14
Diminuição de Fósforo	10	10	13	9
Aumento da glicose	7	8	13	1
Aumento de ALT	6	4	8	7
Diminuição de sódio	5	6	6	2
Aumento de AST	4	3	5	3
Aumento de amilase	4	4	4	3
Diminuição de Potássio	2	<1	6	2
Aumento de Potássio	2	2	1	3
Aumento de fosfatase alcalina	2	2	4	2
Bilirrubina	1	<1	2	1
Diminuição de cálcio	1	<1	2	1
ALT=alanina aminotransferase ou TGP, NAN=número absoluto de neutrófilos, AST=aspartato aminotransferase ou TGO, Hgb=hemoglobina, WBC=número de leucócitos.				
*Reportado utilizando os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer, versão 4.0.				

Atenção: este produto é um medicamento novo no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa."

10. SUPERDOSE

Foram notificados casos isolados de superdosagem não intencional com Iclusig® nos estudos clínicos. Doses únicas de 165 mg e uma estimativa de 540 mg em dois pacientes não resultaram em nenhuma reação adversa clinicamente significativa. Doses múltiplas de 90 mg por dia durante 12 dias em pacientes resultaram em pneumonia, resposta inflamatória sistêmica, fibrilação arterial e derrame pericárdico moderado assintomático. O tratamento foi interrompido, os eventos resolvidos e o Iclusig® foi retomado a 45 mg uma vez por dia. No caso de superdosagem de Iclusig®, o paciente deverá ser observado e deve ser realizado tratamento de suporte apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3900.0001

Produzido por:
Patheon Inc.
 Mississauga, Canadá

Ou



Takeda Ireland Limited

Bray, Irlanda

Importado e registrado por:

Pint Pharma Produtos Médico-hospitalares e Farmacêuticos Ltda

Rua Nelson Pontes, 125, Bloco 03, Jardim Margarida

CEP 06739-024,

Vargem Grande Paulista – SP

CNPJ nº 21.896.000/0001-91

SAC 0800 306 06 86

sac.brasil@pint-pharma.com

Venda Sob Prescrição



ICL_BR05_EMA_MAI_2022

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
18/06/2019	0538626/19-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2018	1051509/19-7	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	27/05/2019	Submissão inicial dos textos de bula	VP/VPS	Comprimidos revestidos nas concentrações de 45 mg e 15 mg Embalagens contendo 30 comprimidos
06/07/2020	2165697/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	“O que devo saber antes de usar este medicamento?” “Quais os males que este medicamento pode me causar?”	VP	Comprimidos revestidos nas concentrações de 45 mg e 15 mg Embalagens contendo 30 comprimidos
							- Resultados de Eficácia - Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS	

07/10/2020	3453277/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Não há alteração	VP	Comprimidos revestidos nas concentrações de 45 mg e 15 mg Embalagens contendo 30 comprimidos
							- Reações Adversas	VPS	
20/06/2024	0843962241	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/05/2024	0702764/24-8	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	n/a	- 4 O que devo saber antes de usar este medicamento?; - Dizeres legais	VP	Comprimidos revestidos nas concentrações de 45 mg e 15 mg Embalagens contendo 30 comprimidos
							- 5 Advertências e precauções; - Dizeres legais	VPS	
		Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/09/2022	4683171/22-1	RDC 73/2016 NOVO- Alteração de posologia	14/10/2024	- 2 Resultados de eficácia. - 5 Advertências e precauções. - 8 Posologia e modo de usar. - 9 Reações adversas	VPS	Comprimidos revestidos nas concentrações de 45 mg e 15 mg Embalagens contendo 30 comprimidos