

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de ponatinib (como hidrocloruro). *Excipientes con efecto conocido.* Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de lactosa monohidrato. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de ponatinib (como hidrocloruro). *Excipientes con efecto conocido.* Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lactosa monohidrato. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 45 mg de ponatinib (como hidrocloruro). *Excipientes con efecto conocido.* Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo y de color blanco, de 6 mm de diámetro aproximadamente, con "A5" grabado en una cara. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo y de color blanco, de 8 mm de diámetro aproximadamente, con "C7" grabado en una cara. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo y de color blanco, de 9 mm de diámetro aproximadamente, con "AP4" grabado en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS.** 4.1. Indicaciones terapéuticas. Iclusig está indicado en pacientes adultos con • leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clinicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T3151 • leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA-Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clinicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T3151. Ver sección 4.2 para la información sobre la evaluación del estado de linfocitos antes de iniciar el tratamiento y sección 4.3 para las situaciones en las que se debe considerar un tratamiento alternativo. **4.2. Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con leucemia. Se puede usar apoyo hematológico, como transfusión de plaquetas y factores de crecimiento hematopoyéticos, durante el tratamiento si está clinicamente indicado. Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluida una revisión de los antecedentes y una 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 afecciones que contribuyan al riesgo cardiovascular. Posología. La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. Para la administración habitual de 45 mg una vez al día, se dispone de un comprimido recubierto con película de 45 mg. El tratamiento debe mantenerse mientras al paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas habituales. Se debe considerar la retirada de ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días). Es probable que el riesgo de acontecimientos oculivos arteriales esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de Iclusig a 15 mg en pacientes con LMC FC que han logrado una respuesta citogenética mayor, teniendo en cuenta los siguientes factores en la evaluación del paciente: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo hasta la respuesta citogenética y niveles de transcritos de BCR-ABL (ver secciones 4.4 y 5.1). Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta. Tratamiento de las toxicidades. Se debe considerar modificaciones o interrupciones de la dosis para el tratamiento de las toxicidades hematológicas o no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento. Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelvan o atenuen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con Iclusig y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clinicamente indicado. Para una dosis de 30 mg o 15 mg una vez al día, se dispone de comprimidos con película de 15 mg y 30 mg. *Mielosupresión.* Las modificaciones de la dosis por neutropenia (RAN* < 1,0 x 10⁹/l) y trombocitopenia (plaquetas < 50 x 10⁹/l) no relacionadas con leucemia se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones de la dosis por mielosupresión.

	<p>Primer episodio:</p> <ul style="list-style-type: none">• Se debe interrumpir Iclusig y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
RAN* < 1,0 x 10 ⁹ /l o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	<p>Reaparición con 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none">• Se debe interrumpir Iclusig y reanudar en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ <p>Reaparición con 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none">• Se debe interrumpir Iclusig y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

Oclusión arterial y tromboembolismo venoso. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir de forma inmediata en los pacientes que puedan presentar un episodio oclusivo arterial o tromboembolismo venoso. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo (ver secciones 4.4 y 4.8) tras la resolución del acontecimiento. La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios oclusivos arteriales. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente. *Pancreatitis.* En la Tabla 2 se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas.

Tabla 2. Modificaciones de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa/amilasa.

Pancreatitis de grado 2 o elevación asintomática de la lipasa/amilasa	Se debe continuar con Iclusig en la misma dosis
Episodio con 45 mg:	<ul style="list-style-type: none">• Se debe interrumpir Iclusig y reanudar en una dosis de 30 mg tras la recuperación a \leq Grado 1 (< 1,5 x LSNc)
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 (> 2,0 x LSNc*) sin síntomas	Episodio con 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Se debe interrumpir Iclusig y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a \leq Grado 1 (< 1,5 x LSNc)
Episodio con 15 mg:	<ul style="list-style-type: none">• Se debe considerar la suspensión de Iclusig
Episodio con 45 mg:	<ul style="list-style-type: none">• Se debe interrumpir Iclusig y reanudar en una dosis de 30 mg tras la recuperación a < Grado 2
Pancreatitis de grado 3	Episodio con 30 mg: <ul style="list-style-type: none">• Se debe interrumpir Iclusig y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a < Grado 2 <p>Episodio con 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none">• Se debe considerar la suspensión de Iclusig
Pancreatitis de grado 4	Se debe suspender Iclusig
*LSNc = límite superior de la normalidad del centro	

Toxicidad hepática. Es posible que haya que interrumpir o suspender la dosis, como se describe en la Tabla 3.

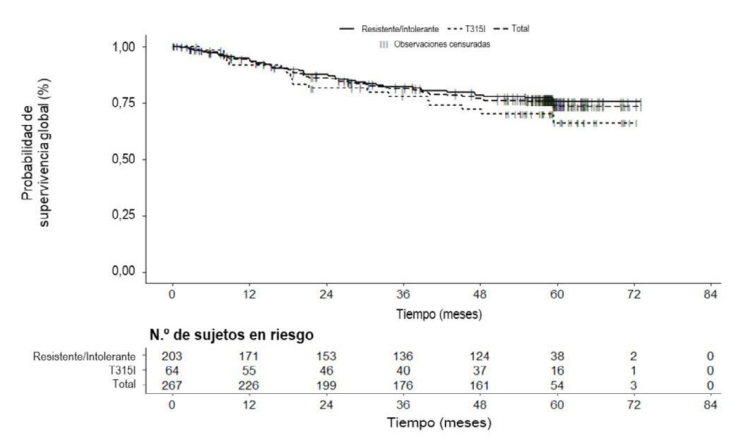
Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendadas en caso de toxicidad hepática.

Episodio con 45 mg:	<ul style="list-style-type: none">• Se debe interrumpir Iclusig y controlar la función hepática
Elevación de transaminasa hepática $\geq 3 \times$ LSN* Grado 2 persistente (más de 7 días) Grado 3 o superior	<ul style="list-style-type: none">• Se debe reanudar Iclusig en una dosis de 30 mg tras la recuperación a \leq Grado 1 ($\times 3$ x LSN), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento
Episodio con 30 mg:	<ul style="list-style-type: none">• Se debe interrumpir Iclusig y reanudar en una dosis de 15 mg tras la recuperación a \leq Grado 1, o tras la recuperación del estado previo al tratamiento
Episodio con 15 mg:	<ul style="list-style-type: none">• Se debe suspender Iclusig
Elevación de AST o ALT $\geq 3 \times$ LSN junto con elevación de bilirrubina $> 2 \times$ LSN y fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSN Se debe suspender Iclusig	
*LSN = Límite Superior de la Normalidad para el laboratorio	

Pacientes de edad avanzada. De los 449 pacientes del estudio clínico de Iclusig, 155 (35%) tenían una edad ≥ 65 años. En comparación con los pacientes < 65 años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas. *Insuficiencia hepática.* Los pacientes con insuficiencia hepática pueden recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). Se debe tener precaución al administrar Iclusig a pacientes que puedan presentar el riesgo de sufrir acontecimientos hemorrágicos (ver «Mielosupresión» y «Hemorragias»). No se han realizado estudios formales de la combinación de ponatinib con anticoagulantes. Prolongación del intervalo QT. La capacidad de Iclusig de prolongar el intervalo QT se evaluó en 39 pacientes con leucemia; no se observó una prolongación clínicamente significativa de dicho intervalo (ver sección 5.1). 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. Poblaciones especiales. *Insuficiencia hepática.* Los pacientes con insuficiencia hepática podrán recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 5.2). *Insuficiencia renal.* Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal. Población pediátrica. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Iclusig en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos. *Forma de administración.* Iclusig está indicado para uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros. Los pacientes no deben aplastar ni disolver los comprimidos. Iclusig puede tomarse con o sin alimentos. Se debe advertir a los pacientes que no traquen el recipiente con el desecante que contiene el frasco. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Reacciones adversas importantes. *Mielosupresión.* Iclusig puede causar trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de terminología común de acontecimientos adversos del *National Cancer Institute* de grado 3 o 4). La mayor parte de los pacientes con recuento reducido de plaquetas de grado 3 o 4, anemia o neutropenia la desarrollaron dentro de los 3 primeros meses de tratamiento. La frecuencia de estos acontecimientos es mayor en pacientes con LMC en fase crónica (LMC FA) o LMC en fase blástica (LMC FB/LLA Ph+) que en pacientes con LMC en fase crónica (LMC FC). Debe obtenerse un hemograma completo cada dos semanas durante los tres primeros meses y luego una vez al mes o cuando esté clinicamente indicado. La mielosupresión fue en general reversible y se trató habitualmente interrumpiendo de forma temporal Iclusig o reduciendo la dosis (ver sección 4.2). *Oclusión arterial.* Se han descrito oclusiones arteriales, incluidos infarto de miocardio mortal, ictus, oclusiones arteriales retinianas asociadas en algunos casos a trastornos visuales permanentes o pérdida de la visión, estenosis de las grandes arterias cerebrales, vasculopatía periférica grave, estenosis de la arteria renal (asociada a empeoramiento, hipertensión labil o resistente a tratamiento) y la necesidad de procedimientos de revascularización urgente en algunos casos con Iclusig. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia. Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis (ver secciones 4.2 y 5.1). En el estudio en fase 2 (con un seguimiento mínimo de 64 meses), se han producido reacciones adversas oclusivas arteriales 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%, 9% y 11% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En el estudio en fase 2, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales 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 Iclusig respectivamente (ver sección 4.8). El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 351, 611 y 635 días respectivamente. No se debe utilizar Iclusig 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 (ver secciones 4.2 y 4.8). 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 conllevan al riesgo cardiovascular. Se vigilará la aparición de signos de oclusión arterial y, en caso de detectarse pérdida de visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico (fundoscopia incluida). En caso de detectarse oclusión arterial, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con Iclusig. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo (ver secciones 4.2 y 4.8). *Tromboembolismo venoso.* En el ensayo en fase 2 (con un seguimiento mínimo de 64 meses) se produjeron reacciones adversas de tromboembolismo venoso en el 6% de los pacientes (frecuencias asociadas al tratamiento). Se produjeron reacciones adversas graves de tromboembolismo venoso en el 5% de los pacientes (frecuencias asociadas al tratamiento) (ver sección 4.8). Se debe controlar la aparición de signos de tromboembolismo. Se deberá interrumpir de forma inmediata el tratamiento con Iclusig en caso de tromboembolismo. Se deberá considerar el beneficio-riesgo para quiar la decisión de reiniciar el tratamiento con Iclusig (ver las secciones 4.2 y 4.8). En pacientes tratados con Iclusig se ha producido oclusiones de las venas retinianas asociadas en algunos casos con alteración visual permanente o pérdida de la visión. Si se produce una disminución de la visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftalmológico (que incluya fundoscopia). *Hipertensión.* La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales, incluida la estenosis de la arteria renal. Durante el tratamiento con Iclusig, 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 Iclusig se debe interrumpir si la hipertensión no está controlada médicamente (ver sección 5.1). En caso de empeoramiento significativo, hipertensión labil o resistente a tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con Iclusig. Se debe considerar la suspensión de ponatinib en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca grave (ver secciones 4.2 y 4.8). *Pancreatitis y lipasa sérica.* Iclusig puede producir pancreatitis. La frecuencia de la pancreatitis es mayor en los dos primeros meses de tratamiento. La lipasa sérica cada 2 semanas durante los dos primeros meses y luego de manera periódica ≥ 5 veces al día se debe considerar para detectar pancreatitis. Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con Iclusig. Se debe considerar la suspensión de ponatinib en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca grave (ver secciones 4.2 y 4.8). *Pancreatitis y lipasa sérica.* Iclusig puede producir pancreatitis. La frecuencia de la pancreatitis es mayor en los dos primeros meses de tratamiento. La lipasa sérica cada 2 semanas durante los dos primeros meses y luego de manera periódica ≥ 5 veces al día se debe considerar para detectar pancreatitis. Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Pacientes tratados con Iclusig 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 tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig 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. *Aneurismas y discisiones arteriales.* El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o discisiones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. *Insuficiencia cardíaca congestiva*

Los pacientes con LMC FC que recibieron previamente menos ITC obtuvieron mayores respuestas citogenéticas, hematológicas y moleculares. De los pacientes con LMC FC tratados anteriormente con uno, dos, tres o cuatro ITC, el 68% (12/16), el 58% (66/97), el 44% (63/142) y el 58% (7/12) lograron una RCI con Iclusig, respectivamente. De los pacientes con LMC FC mutación detectada en el momento de la inclusión, el 49% (66/136) consiguió una RCI. Por cada mutación de BCR-ABL detectada en más de un paciente con LMC FC en el momento de la inclusión, se logró una RCI después del tratamiento con Iclusig. En los pacientes con LMC FC que lograron una RCI, la mediana del tiempo hasta la RCI fue de 2,8 meses (intervalo: 1,6-11,3 meses) y en los pacientes que lograron una RMI, la mediana del tiempo hasta la RMI fue de 5,5 meses (intervalo: 1,8-55,5 meses). En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, no se habían alcanzado todavía las medianas de las duraciones de la RCI y la RMI. Basándose en las estimaciones de Kaplan Meier, se prevé que el 82% (IC del 95%: [74%-88%]) de los pacientes con LMC FC (mediana de la duración del tratamiento: 32,2 meses) que consiguieron una RCI mantendrán esta respuesta a los 48 meses y el 61% (IC del 95%: [51%-70%]) de los pacientes con LMC FC que lograron una RMI mantendrán esta respuesta a los 36 meses. La probabilidad de que todos los pacientes con LMC FC mantengan una RCI y RMI no cambia cuando el análisis se amplía a 5 años. Con un seguimiento mínimo de 64 meses, el 3,4% (9/267) de los pacientes con LMC FC experimentaron una transformación de su enfermedad a LMC FA o LMC FB. Para el total de los pacientes con LMC FC (n = 267), así como pacientes A en la cohorte RI de LMC FC (n = 203) y pacientes B en la cohorte con T315I (n = 64), no se ha alcanzado todavía la supervivencia global media. Para el grupo total de pacientes con LMC FC, se ha estimado la probabilidad de supervivencia de 2, 3, 4 y 5 años en un 86,0%, 81,2%, 76,9% y 73,3% respectivamente, tal y como se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia global en la población con LMC FC (población tratada).



Los pacientes con LMC-FC que consiguieron una respuesta RCgM o RMM dentro del primer año de tratamiento tuvieron una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global estadísticamente significativa en relación con los pacientes que no alcanzaron el objetivo del tratamiento. Una RCgM en el punto de referencia de los 3 meses se correlacionó sólidamente y de forma estadísticamente significativa con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global (p<0,0001 y p=0,0006, respectivamente). Se consiguió una significación estadística en la correlación de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con una RCgM, se ha estimado la probabilidad de supervivencia de 2, 3, 4 y 5 años en un 86,0%, 81,2%, 76,9% y 73,3% respectivamente, tal y como se muestra en la Figura 1.

		LMC en fase acelerada			LMC en fase blástica		
		Resistentes o intolerantes		Total (N=62)	Resistentes o intolerantes		
Total (N=83)	Cohorte R/I (N=65)	Cohorte con T315I (N=18)			Cohorte R/I (N=38)	Cohorte con T315I (N=24)	
Tasa de respuestas hematológicas							
Importante ^a (RHI) % (IC del 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)	
Completa ^a (RHC)% (IC del 95%)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)	
Respuesta citogénica importante^a % (IC del 95%)							
	39% (28-50)	34%(23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)	

^a El criterio de valoración principal en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia.

^b RHI: leucocitos ≤LSN del centro, RAN ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥100.000 mm³, ausencia de blasto- citos o promielocitos en sangre periférica, ≤5% de blastocitos en médula ósea, < 5% de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, < 5% de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepatomegalia ni esplenomegalia).

^c La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+). Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017

		Resistentes o intolerantes		
		Total (N=32)	Cohorte R/I (N=10)	Cohorte con T315I (N=22)
Tasa de respuestas hematológicas				
Importante ^a (RHI) % (IC del 95%)		41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa ^a (RHC) % (IC del 95%)		34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Respuesta citogénica importante ^a % (IC del 95%)		47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

^a El criterio de valoración principal en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia.

^b RHI: leucocitos ≤LSN del centro, RAN ≥1.000/mm³, plaquetas ≥100.000 mm³, ausencia de blastocitos o pro- mielocitos en sangre periférica, ≤ 5% de blastocitos en médula ósea, < 5% de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica.

^c < 5% de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepa- tomegalia ni esplenomegalia).

^c La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+). Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017

En los pacientes con LMC FA, con LMC FB y con LLA Ph+ que co siguieron una RHI, la mediana del tiempo hasta la RHI fue de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,8 meses), de 1,0 meses (intervalo: 0,4 a 3,7 meses) y de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,5 meses), respectivamente. En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, la mediana de la duración de la RHI en los pacientes con LMC FA (mediana de la duración del tratamiento: 19,4 meses), con LMC FB (mediana de la duración del tratamiento: 2,9 meses) y con LLA Ph+ (mediana de la duración del tratamiento: 2,7 meses) fue de 12,9 meses (intervalo: 1,2 a 68,4 meses), de 6,0 meses (intervalo: 1,8 a 59,6 meses) y de 3,2 meses (intervalo: 1,8 a 12,8 meses), respectivamente. En los dos pacientes del estudio en fase 2, la relación entre intensidad y seguridad de la dosis indicó que se producen incrementos significativos de los acontecimientos adversos de grado ≥ 3 (insuficiencia cardíaca, trombosis arterial, hipertensión, trombocitopenia, pancreatitis, neutropenia, exantema, elevación de la ALT, elevación de la AST, aumento de la lipasa, mielosupresión, artralgia) en el intervalo posológico de 15-45 mg una vez al día. El análisis de la relación entre intensidad y seguridad de la dosis en el estudio en fase 2 determinó que, después de ajustar las covariables, la intensidad total de la dosis está muy asociada a un mayor riesgo de oclusión vascular, con una probabilidad relativa de aproximadamente 1,6 por cada aumento de 15 mg. Además, los resultados de los análisis de la regresión logística de los datos de los pacientes del estudio en fase 1 sugieren una relación entre la exposición sistémica (AUC) y la aparición de acontecimientos trombóticos arteriales. Por consiguiente, cabe esperar que una reducción de la dosis disminuya el riesgo de acontecimientos oclusivos vasculares; sin embargo, el análisis sugirió que puede existir un efecto «residual» de las dosis más elevadas tan importante que puede que transcurran varios meses antes de que una reducción de la dosis se manifieste en una disminución del riesgo. Otras covariables que muestran una asociación estadísticamente significativa con la aparición de acontecimientos oclusivos vasculares en este análisis son los antecedentes de isquemia y la edad. Reducción de la dosis en pacientes con LMC FC. En el estudio en fase 2 se recomendaron reducciones de la dosis después de los acontecimientos adversos; además, en octubre de 2013, se añadieron nuevas recomendaciones para la reducción futura de la dosis en todos los pacientes con LMC FC con ausencia de acontecimientos adversos en este estudio con el objetivo de reducir el riesgo de sufrir acontecimientos oclusivos vasculares. Con un seguimiento mínimo de 48 meses, y aproximadamente 2 años después de la recomendación de la potencial reducción de la dosis, había 110 pacientes LMC FC participando. Se notificó que la mayor parte de los pacientes del ensayo (82/110 pacientes; 75%) estaban recibiendo 15 mg en la última dosis, mientras que 24/110 pacientes (22%) estaban recibiendo 30 mg, y 4/110 (4%) estaban recibiendo 45 mg. En el momento del inicio de cierre del estudio (seguimiento mínimo de 64 meses y más de 3 años después de la recomendación de potencial reducción de la dosis), había 99 pacientes LMC FC participando, 77 (78%) de los cuales recibieron 15 mg como su última dosis del estudio. Seguridad. En el estudio en fase 2, 86 pacientes con LMC FC lograron MCyR con una dosis de 45 mg y 45 pacientes con LMC FC lograron MCyR después de una reducción de la dosis a 30 mg, en la mayoría de los casos por acontecimientos adversos. Cuarenta y cuatro de estos 131 pacientes presentaron acontecimientos oclusivos vasculares. La mayoría de los acontecimientos se produjeron con la dosis con la que el paciente logró la MCyR, se produjeron menos acontecimientos tras la reducción de la dosis.

Tabla 10. Primeros acontecimientos adversos oclusivos vasculares en pacientes con LMC FC que lograron la MCyR con 45 o 30 mg (datos obtenidos el 7 de abril de 2014).

	Dosis más reciente al inicio del primer acontecimiento oclusivo vascular		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR lograda con 45 mg (N=86)	19	6	0
MCyR lograda con 30 mg (N=45)	1	13	5

El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 351, 611 y 605 de forma respectiva. Cuando se ajustó a la exposición, la incidencia de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales fue mayor en los dos primerosños de seguimiento y declinó según la intensidad decreciente de la dosis diaria (tras la recomendación para la reducción de las dosis). Factores diferentes a la dosis podrían contribuir también a este riesgo de oclusión arterial. **Eficacia.** Están disponibles los datos del estudio en fase 2 sobre el mantenimiento de la respuesta (MCyR y MMR) en todos los pacientes con LMC FC a los que se aplicó una reducción de la dosis por cualquier motivo. La Tabla 11 muestra los datos de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 45 mg; también están disponibles unos datos similares de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 30 mg. La mayoría de los pacientes que experimentaron una reducción de la dosis mantuvieron la respuesta (MCyR y MMR) a lo largo del seguimiento actualmente disponible. Tras realizar una evaluación individual de beneficio-riesgo, a cierto número de pacientes no se le aplicó ninguna reducción de la dosis.

Tabla 11. Mantenimiento de la respuesta en pacientes con LMC FC que lograron la MCyR o la MMR con una dosis de 45 mg (datos obtenidos el 6 de febrero de 2017).

	MCyR obtenida con 45 mg (N=86)		MMR obtenida con 45 mg (N=63)	
	Número de pacientes	MCyR mantenida	Número de pacientes	MMR mantenida
Sin reducción de la dosis	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Reducción de la dosis solo a 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
reducción durante ≥ 3 meses a 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 6 meses a 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 12 meses a 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 18 meses a 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
reducción durante ≥ 24 meses a 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
reducción durante ≥ 36 meses a 30 mg	1	1 (100%)	-	-
Cualquier reducción de dosis a 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
reducción durante ≥ 3 meses a 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
reducción durante ≥ 6 meses a 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
reducción durante ≥ 12 meses a 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
reducción durante ≥ 18 meses a 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
reducción durante ≥ 24 meses a 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
reducción durante ≥ 36 meses a 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

La actividad antileucémica de Iclusig se evaluó también en un estudio en fase 1 de incremento escalonado de la dosis con 65 pacientes con LMC y LLA Ph+; este estudio se ha completado. De 43 pacientes con LMC FC, 31 consiguieron una RCI tras una mediana de seguimiento de 55,5 meses (intervalo: 1,7 a 91,4 meses). En el momento de la notificación, 25 pacientes con LMC FC presentaban una RCI (no se había alcanzado la mediana de la duración de la RCI). **Electrofisiología cardíaca.** Se investigó una posible prolongación del QT con Iclusig 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 QTc de -6,4 ms (intervalo de confianza superior -0,9 ms) en la Cmax en el grupo de 60 mg. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Iclusig en niños < 1 año en la LMC y la LLA Ph+. Asimismo, la Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Iclusig en pacientes de 1 a menos de 18 años en la LMC y la LLA Ph+ (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Absorción. Se observan concentraciones máximas de ponatinib aproximadamente 4 horas después de la administración oral. Dentro del intervalo de dosis clínicamente relevantes evaluadas en pacientes (15 mg a 60 mg), ponatinib produjo incrementos proporcionales a la dosis de la C_{max} y el AUC. Las medias geométricas (CV%) de la C_{max} y el AUC_(0-∞) de las exposiciones conseguidas con ponatinib 45 mg/día en estado estacionario fueron de 77 ng/ml (50%) y 1296 ng·hr/ml (48%), respectivamente. Después de una comida rica en grasa o pobre en grasa, las exposiciones plasmáticas a ponatinib (C_{max} y AUC) no difirieron de las observadas en ayunas. Iclusig puede administrarse con o sin alimentos. La administración concomitante de Iclusig con un inhibidor potente de la secreción de ácido gástrico dio como resultado una reducción leve de la C_{max} de ponatinib, sin reducción del AUC_(0-∞). Distribución. Ponatinib se une estrechamente (> 99%) a proteínas plasmáticas *in vitro*. El cociente sangre/plasma de ponatinib es de 0,96. Ponatinib no se ve desplazado por la administración concomitante de ibuprofeno, nifedipino, propranolol, ácido salicílico o warfarina. En dosis diarias de 45 mg, la media geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 1101 l (94%), lo que indica que ponatinib se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. Estudios *in vitro* han señalado que ponatinib no es un sustrato ni un sustrato débil de la P-gp y la proteína de resistencia del cáncer de mama BCRP. Ponatinib no es sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 u OATP1B3, ni del transportador de cationes orgánicos OCT1. Biotransformación. Ponatinib se metaboliza a ácido carboxílico inactivo por la acción de esterasas o amidasas y a un metabolito N-desmetilo por la acción de la CYP3A4 que es 4 veces menos activo que ponatinib. El ácido carboxílico y el metabolito N-desmetilo constituyen el 58% y el 2% de las concentraciones circulantes de ponatinib, respectivamente. En concentraciones séricas terapéuticas, ponatinib no inhibió los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos OATP1B1 u OATP1B3, los transportadores de cationes orgánicos OCT1, OCT2, los transportadores de aniones orgánicos OAT1 o OAT3, ni la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) *in vitro*. Por tanto, son improbables las interacciones farmacológicas clínicas como consecuencia de la inhibición, mediada por ponatinib, de los sustratos de estos transportadores. Las investigaciones *in vitro* indican que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas debido a una inhibición, mediada por ponatinib, sobre el metabolismo de los sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,

CYP2C19, CYP3A o CYP2D6. Un estudio con hepatocitos humanos *in vitro* indicó que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas como consecuencia de una inducción, mediada por ponatinib, sobre el metabolismo de los sustratos de CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A. **Eliminación.** Tras dosis únicas y múltiples de 45 mg de Iclusig, la semivida de eliminación terminal de ponatinib fue de 22 horas, y se suelen alcanzar condiciones en estado estacionario en el plazo de una semana con la administración continua. Con la administración una vez al día, las exposiciones plasmáticas de ponatinib aumentan 1,5 veces aproximadamente entre la primera dosis y las condiciones en estado estacionario. Aunque las exposiciones plasmáticas de ponatinib alcanzaron niveles de estado estacionario con la administración continua, un análisis farmacocinético de la población predice un aumento limitado en el aclaramiento oral aparente durante las dos primeras semanas de administración continua, lo que no se considera clínicamente relevante. Ponatinib se elimina principalmente a través de las heces. Tras una sola dosis oral de ponatinib marcado con [¹⁴C], alrededor del 87% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y alrededor del 5% en la orina. Ponatinib sin modificar representó el 24% y < 1% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente; el resto de la dosis correspondió a los metabolitos. **Insuficiencia renal.** No se ha estudiado el uso de Iclusig en pacientes con insuficiencia renal. Aunque la excreción renal no es una vía principal de eliminación de ponatinib, no se ha determinado la posibilidad de que una insuficiencia renal moderada o grave afecte a la eliminación hepática (ver sección 4.2). **Insuficiencia hepática.** Se administró una dosis única de 30 mg de ponatinib a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, así como a voluntarios sanos con función hepática normal. La C_{max} de ponatinib fue comparable entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los voluntarios sanos con función hepática normal. En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la C_{max} y el AUC_(0-∞) de ponatinib fueron más bajos y la vida media de eliminación plasmática de ponatinib fue mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, pero no clínicamente significativamente diferente en voluntarios sanos con función hepática normal. Los datos *in vitro* no mostraron diferencias en la unión a proteína plasmática en muestras de plasma de sujetos sanos y de sujetos con insuficiencia hepática (leve, moderada y grave). No se observaron diferencias significativas en el perfil farmacocinético de ponatinib entre los voluntarios sanos con función hepática normal y los pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática. No es necesaria una reducción de la dosis inicial de Iclusig en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4). Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, en las secciones 4.2 y 4.4. Iclusig no se ha estudiado en superiores de 30 mg en pacientes con insuficiencia hepática (Childs-Pugh Clases A, B y C). Factores intrínsecos que influyen en la farmacocinética de ponatinib. No se han realizado estudios específicos para evaluar los efectos que pueden tener el sexo, la edad, el grupo étnico y el peso corporal sobre la farmacocinética de ponatinib. Un análisis de farmacocinética poblacional integrada realizado con ponatinib indica que la edad puede ser un factor predictivo de variabilidad del aclaramiento oral aparente (CL/F). El sexo, la etnia y el peso corporal no eran predictivos para explicar la variabilidad farmacocinética intersujeto de ponatinib. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Iclusig se ha evaluado en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción, fototoxicidad y potencial carcinogénico. Ponatinib no mostró propiedades genotóxicas cuando se evaluó en los sistemas *in vitro* e *in vivo* habituales. Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las que se describen a continuación. Se observó agotamiento de los órganos linfáticos en estudios de toxicidad a dosis repetidas con ratas y macacos cangrejeros. Se comprobó que los efectos eran reversibles después de retirar el tratamiento. Se observaron alteraciones hiperplásicas o hipoplásicas de los condrocitos en la fisis en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas. En ratas se detectaron alteraciones inflamatorias acompañadas de aumentos de los neutrófilos, los monocitos, los eosinófilos y las concentraciones de fibrinógeno en el prepucio y el clitoris tras la administración crónica. Se apreciaron alteraciones cutáneas en forma de costras, hiperqueratosis o eritema en estudios de toxicidad con macacos cangrejeros. Se observó piel seca y escamosa en estudios de toxicidad con ratas. En un estudio con ratas se detectaron edema corneal difuso con infiltración de células neutrófilas y anomalías hiperplásicas en el epitelio lenticular, indicativas de una reacción fototóxica leve, en animales tratados con 5 y 10 mg/kg de ponatinib. En macacos cangrejeros se detectaron soplos sistólicos sin correlación macroscópica o microscópica en algunos animales tratados con 5 y 45 mg/kg en un estudio de toxicidad de dosis única y con 1, 2,5 y 5 mg/kg en el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 4 semanas. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En macacos cangrejeros se observó atrofia folicular de la glándula tiroidea, acompañada casi siempre de una disminución de las concentraciones de T3 y una tendencia a un aumento de las concentraciones de TSH, en el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 4 semanas. Se detectaron hallazgos microscópicos en los ovarios (aumento de la atresia folicular) y los testículos (mínima degeneración de las células germinativas) relacionados con ponatinib en animales tratados con 5 mg/kg en estudios de toxicidad a dosis repetidas en macacos cangrejeros. Ponatinib en dosis de 3, 10 y 30 mg/kg produjo aumentos de la diuresis y la excreción de electrolitos; disminuyó el vaciamiento gástrico en estudios de farmacología de seguridad con ratas. En ratas se observó toxicidad embriofetal en forma de pérdida postimplantación, disminución del peso corporal fetal y múltiples alteraciones óseas y de partes blandas en dosis tóxicas maternas. También se observaron múltiples alteraciones óseas y de partes blandas fetales con dosis no tóxicas maternas. En un estudio de fertilidad realizado con ratas hembra y ratas macho, los parámetros de fertilidad de las hembras se redujeron a niveles de dosis correspondientes a la exposición clínica en humanos. Se notificó evidencia de pérdida embrionaria preimplantación y postimplantación en ratas hembras, por lo que ponatinib podría afectar a la fertilidad femenina. No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana. En crías de rata, se observó mortalidad asociada a efectos inflamatorios en animales tratados con una dosis de 3 mg/kg/día, así como reducciones del aumento del peso corporal con dosis de 0,75, 1,5 y 3 mg/kg/día durante las fases de tratamiento del periodo previo e inmediatamente posterior al destete. Ponatinib no afectó de manera adversa a los parámetros importantes del desarrollo en el estudio de toxicidad en crías. En un estudio de carcinogenicidad a dos años realizado con ratas hembra y ratas macho, la administración oral de 0,05, 0,1 y 0,2 mg/kg/día a machos y de 0,2 y 0,4 mg/kg/día a hembras de ponatinib no produjo ningún efecto tumorigénico. La dosis de 0,8 mg/kg/día en hembras produjo un nivel de exposición plasmática por lo general inferior o equivalente a la exposición humana en un rango de dosis de 15 mg a 45 mg diarios. Con esa dosis se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de carcinoma de células escamosas del clitoris. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo en humanos. **6. DATOS FARMACEUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Lactosa monohidrato. Celulosa microcristalina. Glicolato sódico de almidón. Sílice coloidal anhidra. Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Talco. Macrogol 4000. Alcohol polivinílico. Dioxido de titanio (E171). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar el medicamento en el envase original para protegerlo de la luz. El frasco contiene un recipiente sellado que contiene un desecante de tamiz molecular. Conservar el recipiente dentro del frasco. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) con tapón de rosca, que contienen 30, 60 o 180 comprimidos recubiertos con película y un recipiente de plástico con un desecante de tamiz molecular. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca, que contienen 30 comprimidos recubiertos con película y un recipiente de plástico con un desecante de tamiz molecular. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca, que contienen 30 o 90 comprimidos recubiertos con película y un recipiente de plástico con un desecante de tamiz molecular. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Eliminación. Ninguna especial para su eliminación. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Inocyte Biosciences Distribution B.V. Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Bajos. **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/13/839/001 - EU/1/13/839/005. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/13/839/006. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/13/839/003 - EU/1/13/839/004. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 1 de julio de 2013. Fecha de la última renovación: 8 de febrero de 2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION.** Financiado. Con receta médica. Uso hospitalario. **12. PRESENTACION Y PRECIO.** Iclusig 15mg (C.N. 1231) 30mg (C.N. 1712360) y 45 mg (C.N. 699529), 30 comprimidos recubierto con película. PRECIO INDUSTRIAL NOTIFICADO: 5,869 €.